

Effets biologiques des faibles doses de rayonnements ionisants: On en sait plus

Dans ses deux derniers rapports, le Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants (UNSCEAR) fait un exposé complet des connaissances actuelles

Lorsque le Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants (UNSCEAR) présenta son rapport pour 1994 à l'Assemblée générale des Nations Unies de cette année, la communauté internationale a pu s'instruire davantage sur les effets biologiques des faibles doses de rayonnements ionisants. Ce rapport rend compte, en particulier, des études épidémiologiques de la carcinogenèse radio-induite et de l'adaptation des cellules et des organismes aux rayonnements.

Il complète le rapport beaucoup plus volumineux que l'UNSCEAR a présenté aux Nations Unies en 1993*. Celui-ci nous parle des niveaux mondiaux de rayonnement et de leurs principales conséquences, notamment des processus d'oncogenèse radio-induite; de l'influence du niveau et du débit de dose sur les effets stochastiques des rayonnements; des effets héréditaires; des effets sur le développement de l'encéphale humain; enfin, des effets déterministes tardifs chez l'enfant.

L'ensemble de ces deux ouvrages rend magnifiquement compte des connaissances actuelles sur les effets biologiques des rayonnements ionisants. Le présent article — qui ne prétend aucunement passer en revue tous les aspects essentiels de la question — fait une synthèse de l'évaluation par l'UNSCEAR des effets des faibles doses de rayonnements ionisants (voir l'encadré, page 39) dans

le contexte des observations radiobiologiques qui ont été faites.

par Abel J. González

Effets radiobiologiques: Connaissances actuelles

Dès le début du XX^e siècle, on a su que les fortes doses de rayonnements ionisants produisent des lésions cliniquement détectables chez le sujet exposé, lésions qui peuvent être suffisamment graves pour mener à la mort. Il y a quelques dizaines d'années, il est apparu que de faibles doses de rayonnement peuvent aussi avoir des effets pathogènes sérieux, quoique de faible incidence, et détectables uniquement grâce à des études épidémiologiques très fouillées sur de larges secteurs d'une population. Grâce aux travaux de l'UNSCEAR, ces effets sont désormais mieux connus du plus grand nombre, et plus précisément quantifiés.

Effets au niveau cellulaire: Lésions de l'ADN et mécanismes de réparation. Les effets biologiques des rayonnements ont pour origine l'endommagement de la structure chimique de la cellule. Aux faibles doses de rayonnement, c'est l'acide désoxyribonucléique (ADN) de la cellule qui est visé.

* Voir le rapport de l'UNSCEAR pour 1994, *Sources et effets des rayonnements ionisants*; publication des Nations Unies n° E.94.IX.11; Nations Unies, New York (1994) et rapport de l'UNSCEAR pour 1993: *Sources et effets des rayonnements ionisants*; publication des Nations Unies n° E.94.IX.2; Nations Unies, New York (1993). Pour l'essentiel du rapport de 1993, voir également le *Bulletin de l'AIEA*, vol. 35, n° 4, p. 49 (1993).

Radioexposition et matière vivante

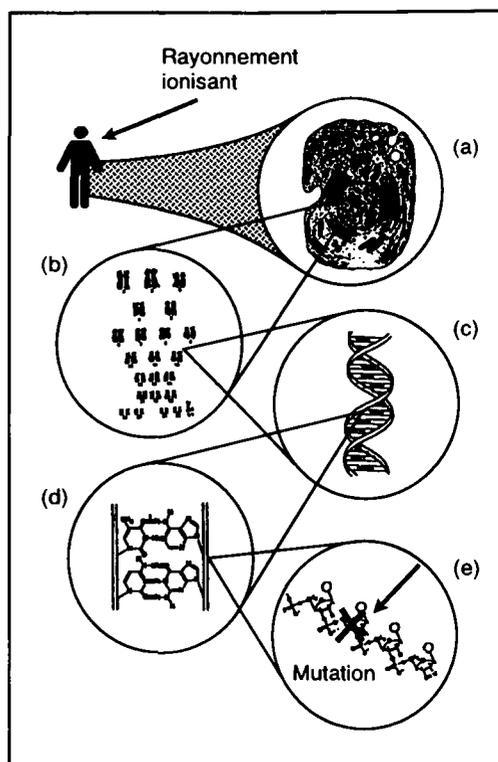
L'irradiation agit sur un matériel biologique au niveau de la plus petite unité de la matière vivante douée d'une existence indépendante: la *cellule* (a). La cellule type est faite d'une masse fluide, le *cytoplasme*, entourée d'une membrane et contenant un *noyau* enfermant les *chromosomes* — brins de substances biologiques complexes formés du composé le plus essentiel à la vie, l'*acide désoxyribonucléique (ADN)* — qui porte l'information indispensable à la vie. Les chromosomes portent les *gènes*, fragments d'ADN qui codifient l'information et assurent sa transmission d'une cellule à sa descendance. Le cytoplasme renferme aussi les *organites* qui régissent d'importantes fonctions métaboliques de la cellule et produisent l'énergie vitale.

Le corps humain est formé d'environ 100 billions (10^{14}) de cellules. Celles-ci sont de formes et de tailles variables, leur diamètre moyen étant inférieur à 10 microns. La grande majorité d'entre elles sont dites *somatiques* et constituent l'essentiel de la masse de l'organisme. Relativement peu nombreuses sont celles qui transmettent l'information héréditaire à la descendance par la reproduction; ce sont les *cellules germinales*¹. Seule une fraction des myriades de cellules humaines a des propriétés formatrices, c'est-à-dire la faculté de produire une descendance de cellules. Le corps humain contient un total de 10^{10} à 10^{11} de ces *cellules souches*; leur proportion varie selon les tissus et les organes, et aussi selon l'âge.

Un rayonnement peut ioniser n'importe quel atome des composants de la cellule et créer ainsi des *radicaux chimiques* extrêmement réactifs capables de favoriser des modifications chimiques de la cellule. Ces changements peuvent soit perturber des fonctions cellulaires essentielles, et éventuellement tuer la cellule, soit l'empêcher de se reproduire, ou encore modifier l'information génétique. Les cellules souches sont la *cible* du rayonnement dont l'effet se traduit par une modification de l'information génétique. L'action du rayonnement sur la matière de la cellule peut survenir au hasard, à tout moment pendant le processus dynamique de reproduction de ces cellules souches. Aux faibles doses de rayonnement, la quantité de rayonnement incident par cellule peut être importante mais la fréquence des interactions est extrêmement faible. L'UNSCEAR estime qu'une faible dose de rayonnement (par exemple 1 mSv par an) provoquera en moyenne environ une interaction par cellule et par an.

La cellule humaine contient 46 chromosomes (b) et de nombreux gènes qui déterminent les caractéristiques d'un individu. Les gènes existent sous forme de deux *allèles* — un de chaque parent — qui occupent le même emplacement relatif sur les chromosomes de même structure. L'un d'eux peut être *dominant* et déterminer quelle particularité d'une caractéristique se manifestera dans l'organisme; l'allèle «dominé» est dit *récessif*.

Le gène se compose d'ADN (c) — une paire de longues chaînes de molécules, les *polynucléotides*, qui s'enroulent l'une autour de l'autre pour former une sorte d'échelle en double hélice. Ces molécules complexes se composent de nombreuses unités distinctes, les *nucléotides* (d) comportant quatre types de bases complémentaires, l'*adénine*, la *guanine*, la *thymine*, et la *cytosine*. La séquence de ces bases est l'expression du code génétique.



Directement ou indirectement, par l'action des radicaux chimiques, les rayonnements peuvent provoquer des changements dans cette séquence et, par conséquent, modifier le code génétique. Ce processus que l'on nomme *mutation* est un brusque changement dans la séquence des nucléotides de la molécule d'ADN (e) qui modifie le code génétique et, par voie de conséquence, l'apparence ou le comportement de la cellule et de celles qui en seront issues, en d'autres termes le *phénotype*. Les transformations possibles sont la *mutation ponctuelle*, ou remplacement d'un nucléotide par un autre, la *mutation clastogène* par *insertion* ou *délétion*, c'est-à-dire l'addition ou la soustraction d'un fragment quelconque d'ADN qui peut être simplement une paire de base mais aussi un fragment beaucoup plus important, et enfin l'*inversion* qui est l'excision d'une portion de la double hélice, puis sa réinsertion au même endroit après renversement. Une mutation est transmise d'un individu à sa progéniture pendant le processus de reproduction, par l'intermédiaire des *cellules germinales*.

Une cellule ou un organisme dont le phénotype a été modifié par mutation est un *mutant*. Les causes les plus communes de mutation sont les erreurs aléatoires de réplication de l'ADN pendant la reproduction de la cellule. La fréquence des mutations augmente si cette dernière est exposée à des agents *mutagènes* physiques ou chimiques. La chaleur est probablement le principal agent mutagène de l'environnement. Le rayonnement est un mutagène plutôt modéré.

La cellule est capable de corriger une mutation grâce à des mécanismes qui ne sont pas encore bien élucidés. Si une mutation ponctuelle ne touche qu'une base de l'un des brins d'ADN, la réparation est facile car la base complémentaire de l'autre brin sert apparemment de matrice

mais, si la mutation se produit au même emplacement sur les deux brins, ou s'il s'agit d'un accident clastogène, une réparation sans erreur est moins probable. Il semble que les rayonnements stimulent le processus de réparation (voir l'encadré sur la réponse adaptative, page 42) mais que, toutefois, il y ait toujours un risque de réparation infidèle, même en cas de mutation ponctuelle sur un seul brin.

Le défaut de réparation d'une mutation est responsable du devenir précaire d'une cellule mutée. Si la réparation est imparfaite, l'effet sur la cellule est double: ou bien la cellule meurt (*apoptose*², par exemple) ou elle survit, viable mais transformée et capable d'engendrer une nouvelle famille de cellules mutantes. Ces deux issues ont des effets très différents sur l'organisme. Aux faibles doses de rayonnement, la destruction des cellules est sporadique et n'a généralement pas de graves conséquences pour la santé. En revanche, une cellule mutante peut avoir des effets sérieux — être l'origine soit d'une tumeur maligne s'il s'agit d'une cellule somatique, soit d'une maladie héréditaire dans le cas d'une cellule germinale.

¹ Les cellules germinales sont les suivantes: les cellules du tube séminifère du testicule qui se divisent par mitose en spermatogonies, puis en spermatocytes, ensuite par méiose en spermatozoïdes; de même, les ovogonies de l'ovaire se divisent par mitose en ovocytes pour finir en ovule après une double méiose. La fusion d'un spermatozoïde et d'un ovule forme un zygote, origine d'un être nouveau.

² L'apoptose est un processus ordonné, systématique et programmé d'autodestruction de la cellule. Probablement à la suite d'altérations génétiques, la cellule entre dans une période de basophilie cytoplasmique et de condensation nucléaire, suivie d'éosinophilie et de condensation cytoplasmique, de fragmentation cellulaire, de dissolution et, le plus généralement, de phagocytose par les cellules avoisinantes. Contrairement à la différenciation cellulaire terminale, qui est la cessation de la réplication cellulaire, à la sénescence cellulaire qui ne se manifeste qu'à la fin de la vie de la cellule, et à la mort désorganisée par nécrose, l'apoptose est un processus cellulaire ordonné d'autodestruction déclenché à tout moment de la vie de la cellule. On suppose que les rayonnements sont un important initiateur de ce phénomène et à effet éventuellement bénéfique au stade de la promotion et de l'évolution maligne d'une tumeur.

Doses de rayonnement

Le terme *rayonnement* s'applique à la propagation de l'énergie sous forme d'ondes électromagnétiques ou de photons, ou encore de particules subatomiques. Un rayonnement est dit ionisant lorsqu'il est suffisamment énergétique pour produire, dans le milieu qu'il traverse, des paires d'ions, c'est-à-dire des atomes ou groupes d'atomes qui ont perdu ou gagné un ou plusieurs électrons, de sorte que leur charge est devenue positive ou négative, ainsi que des électrons complémentaires correspondants. Biologiquement parlant, le milieu dans lequel des paires d'ions sont formées est un matériel biologique, plus spécialement la matière cellulaire.

Le terme *dose (absorbée) de rayonnement* désigne généralement la quantité d'énergie du rayonnement ionisant qui est absorbée par unité de masse de matière. Cette valeur s'exprime en unités d'énergie par unité de masse, soit en joules par kilogramme, l'unité spéciale étant le gray (Gy) [1 Gy = 1000 milligrays (mGy)]. Aux fins de la radioprotection, la dose absorbée est pondérée pour tenir compte de l'efficacité des divers types de rayonnement et de la radiosensibilité des divers organes et tissus. La quantité résultante est la dose efficace, dont l'unité est le sievert (Sv) [1 Sv = 1000 millisieverts (mSv)]; pour les photons d'énergie intermédiaire, 1 mGy est pratiquement égal à 1 mSv.

L'expression *faible dose de rayonnement* désigne une dose inférieure à des niveaux spécifiés; on l'utilise aussi couramment pour désigner un faible débit de dose, c'est-à-dire une faible dose par unité de temps. Dans les discussions techniques de radiobiologistes, la faible dose de rayonnement (et le faible débit de dose) s'applique aux expositions pendant lesquelles il est fort peu probable que plus d'un événement d'absorption d'énergie du rayonnement se produise dans les parties critiques de la cellule (et les endommages) au cours de la période pendant laquelle les mécanismes de réparation de la cellule peuvent fonctionner. Aussi l'UNSCEAR a-t-il conclu qu'une faible dose de rayonnement signifie une dose totale de moins de 200 mSv et un débit de dose inférieur à 0,1 mSv par minute (ce qui en fait correspond à un très fort débit de dose de quelque 5000 mSv par an).

Pour le profane, une faible dose de rayonnement ne peut que correspondre à des niveaux du même ordre que ceux, par exemple, de l'exposition au rayonnement naturel ou d'expositions très courantes comme lors d'un voyage en avion. L'exposition au rayonnement naturel varie considérablement dans le monde. Ci-après, quelques débits de dose annuels «normaux» [et «élevés»]: pour les rayons cosmiques, 0,38 mSv [2,0 mSv]; pour le rayonnement terrestre, 0,43 mSv [4,3 mSv]; et pour le radon, 1,2 mSv [10 mSv]; ce qui fait un total moyen d'environ 2,4 mSv par an. La dose annuelle moyenne pour les personnes qui volent fréquemment (par exemple les membres de l'équipage) est d'environ 2,5 mSv. Ces débits de dose de quelques mSv par an représentent en principe, sur la durée d'une vie, un total de quelque 100 mSv, dose qui est du même ordre de grandeur que les faibles doses de rayonnement spécifiées par l'UNSCEAR.

Le dommage s'exprime par une *mutation* d'ADN dans les gènes des chromosomes des *cellules souches*, et peut ainsi modifier l'information qu'une cellule transmet à sa descendance.

Bien que la mutation d'ADN soit soumise à des mécanismes efficaces de réparation, le processus n'est pas exempt d'erreurs. La plupart des accidents sont corrigés, mais certains ne le sont pas ou le sont imparfaitement, d'où certaines conséquences pour la cellule et sa descendance (voir l'encadré, page 38).

Preuves de l'adaptation cellulaire. Des expériences ont montré que des mutations d'ADN peuvent être réduites par une faible dose préalable de conditionnement, probablement du fait de la stimulation des mécanismes de réparation de la cellule (voir l'encadré, page 42). La preuve de ce processus de

réponse adaptative a été faite avec des lymphocytes humains et certaines cellules de la souris. La réponse cellulaire est transitoire et semble varier selon les individus. Comme il est admis que l'efficacité de la réparation de l'ADN n'est pas absolue, il est probable que l'adaptation accompagne les processus de mutation d'ADN et leurs effets ultérieurs. Le bilan de la réparation cellulaire stimulée et du dommage résiduel n'est toujours pas évident.

Rapport dose-effet. Si une mutation d'ADN dépend de l'action d'un rayonnement sur une seule cellule, la fréquence de cette mutation, en l'absence d'interaction entre les cellules, devrait être une fonction linéaire-quadratique de la dose. (Voir l'encadré, page 42). En outre, si l'on suppose qu'aux faibles doses de rayonnement les effets uniques, plutôt que les effets multiples, sont dominants, la fréquence des cellules subissant un ou plusieurs effets et, par conséquent, la fréquence des mutations d'ADN seront simplement proportionnelles à la dose. De même, si une fraction des mutations demeure sans réparation, le nombre de cellules mutées devrait aussi être proportionnel à la dose.

Destruction de la cellule: Effets déterministes. Un certain nombre d'interactions radio-induites dans la cellule et de mutations de l'ADN non réparées peuvent tuer la cellule mutée ou l'empêcher de se reproduire, soit à la suite d'une *nécrose* (mort pathologique résultant de dommages radio-induits irréversibles) ou d'une *apoptose* (autodestruction programmée) soit parce que la reproduction normale de la cellule est entravée. Aux faibles doses de rayonnement, il est rare que la cellule soit tuée et il ne s'ensuit aucun effet négatif sur la santé du fait de la redondance des fonctions cellulaires et du remplacement. Aux fortes doses capables de tuer de nombreuses cellules dans un organe ou un tissu, l'effet peut être létal pour le tissu et, si celui-ci est vital, pour l'individu. Bien que la destruction de la cellule isolée se fasse au hasard, les effets pathogènes qu'entraîne une destruction massive par de fortes doses sont appelés les «effets déterministes», parce qu'ils se produisent nécessairement lorsque la dose dépasse un certain seuil. Ils ne se manifestent donc pas aux faibles niveaux d'irradiation. Exceptionnellement, la destruction de quelques cellules essentielles au cours du développement de l'organe *in utero* peut causer de graves dommages cliniquement observables chez le nouveau-né, que l'on désigne généralement par «effets sur l'embryon».

Transformation de la cellule: Effets stochastiques. D'autres mutations de l'ADN non réparées peuvent donner des cellules souches modifiées mais viables. S'il s'agit d'une *cellule somatique*, elle peut être l'initiateur d'un long et complexe processus qui peut aboutir à des «lésions somatiques» graves, tel le cancer. S'il s'agit d'une *cellule germinale*, la mutation peut alors se traduire par des «effets héréditaires» dans la progéniture du sujet exposé. Ces effets sur la santé, tant somatiques qu'héréditaires, qui proviennent d'une modification de la cellule,

sont appelés «effets stochastiques» parce qu'ils se manifestent de façon aléatoire.

Carcinogénèse

Un des principaux effets stochastiques est la *carcinogénèse*. Le processus se divise généralement, quoique de manière imprécise, en trois phases: l'*initiation* du cancer, la *promotion* de la tumeur et la *progression* de la malignité (voir l'encadré, page 41). On suppose que le rayonnement est un *initiateur* plutôt qu'un *promoteur* ou un *progresseur*. Aux faibles doses, comme la probabilité de mutations initiateuses est proportionnelle à la dose, celle de la carcinogénèse le sera elle aussi.

Réponse immunitaire et mécanismes de surveillance de la cellule. Certains prétendent que la réponse immunitaire ne joue pas un grand rôle dans l'atténuation de la carcinogénèse radio-induite chez l'être humain. Toutefois, les fonctions immunitaires spécialisées de certains organes et l'existence de mécanismes non-immunogènes de surveillance de la cellule donnent à penser qu'une partie des premières cellules pré-néoplastiques est détruite avant même de s'installer définitivement. D'autres mécanismes préviennent l'induction et le développement des tumeurs, notamment ceux dont on a déjà parlé, à savoir la réparation de l'ADN, l'apoptose, la différenciation terminale et la suppression phénotypique. Ils réduisent la probabilité, néanmoins extrêmement difficile à chiffrer, qu'une cellule cible spécifiquement atteinte évolue vers une malignité caractérisée.

Réponse adaptative des organismes. Les publications font état de cette réponse à la radioexposition chez des mammifères de laboratoire. Toutefois, en l'absence de preuves concluantes, l'UNSCEAR se demande toujours si l'adaptation se fait également au niveau du système cellulaire et si les mécanismes immunitaires interviennent.

Preuve épidémiologique de la carcinogénèse. Bien qu'il ne soit pas encore possible de déterminer cliniquement si une tumeur maligne spécifique est due à l'irradiation, des cas de tumeur et de leucémie radio-induites ont été relevés et statistiquement chiffrés lors d'études épidémiologiques de populations exposées à des doses relativement fortes de rayonnement. Entre l'initiation et la manifestation clinique d'un cancer, il existe une période de latence dont la durée peut varier, selon le type de cancer, entre quelques années pour la leucémie et plusieurs dizaines d'années pour les tumeurs solides. L'action des rayonnements n'est qu'un des nombreux processus qui influent sur le développement des cancers; c'est pourquoi une tumeur maligne radio-induite se manifeste au même âge qu'une tumeur spontanée.

L'étude épidémiologique de plusieurs populations exposées à des doses ou débits de dose de rayonnement généralement élevés, en particulier les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki et les patients soumis à un traitement

La carcinogenèse est un processus triphasé

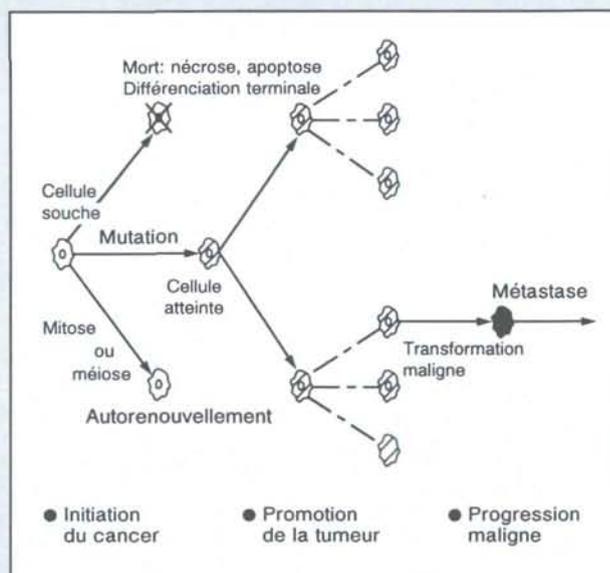
On pense que la carcinogenèse comporte plusieurs étapes; on distingue généralement trois phases: l'initiation, la promotion et la progression maligne.

L'initiation. Dans la plupart, sinon la totalité des cas de cancers, il semble que l'élément «initiateur» est une mutation de l'ADN dans une cellule souche qui se modifie en conséquence et devient carcinogène. Ce processus implique la perte du contrôle sur le cycle reproductif et la différenciation de la cellule. On suppose que le point de départ est la déactivation des *gènes suppresseurs de tumeur* qui paraissent jouer un rôle capital dans la régulation de la prolifération cellulaire. Cette déactivation, consécutive par exemple à une délétion ou à une mutation, peut mener à une croissance cellulaire incontrôlable. Il se peut aussi que l'initiation soit le résultat d'une conversion des *proto-oncogènes* qui semblent intervenir dans la régulation de la prolifération et de la différenciation des cellules et risquent de devenir oncogènes et de rendre la cellule cancéreuse. La taille relative des cibles pour l'induction de ces phénomènes tendrait à indiquer que les cibles les plus radiosensibles sont les gènes suppresseurs de tumeur. Il semblerait que l'événement initiateur soit essentiellement la déactivation d'un gène unique parmi un certain nombre de gènes candidats, et que l'initiation est un processus irréversible.

La promotion. Cette phase implique le développement clonal d'une cellule souche atteinte en un noyau de cellules sans différenciation terminale. La cellule atteinte peut être stimulée ou incitée à se reproduire par des agents qui, seuls, n'ont qu'un faible pouvoir carcinogène mais sont capables de faire proliférer les néoplasmes induits par une exposition initiatrice antérieure. Un rayonnement, de même que maints autres agents, peut agir indifféremment comme initiateur et comme promoteur. Après initiation, la cellule transformée peut être plus proliférante ou plus sélective qu'une cellule normale et se reproduire, par exemple, plus rapidement. Cela dit, la cellule transformée et sa descendance immédiate sont entourées de cellules normales, ce qui restreint leurs propriétés pré-néoplastiques, car elles ont tendance à être éliminées par le processus compétitif de reproduction. L'élimination des cellules transformées devient plus problématique à mesure que leur nombre augmente. Il semble donc que la phase de promotion pourrait être interrompue et inversée.

La progression maligne. Après initiation et promotion, la phase de «progression» est nécessaire pour parfaire la carcinogenèse. Elle se caractérise par une tendance de plus en plus

marquée à la malignité. Elle peut être facilitée par de nouvelles altérations des cellules qui sont passées par les stades précédents et deviennent ainsi promotrices — indépendantes et envahissantes. La principale caractéristique phénotypique de la progression maligne est la faculté d'essaimer en formant des métastases à partir de la masse tumorale initiale et d'implanter ailleurs des foyers secondaires de prolifération, ce que sont précisément les métastases. C'est un phénomène complexe à multiples facettes qui semble induire une série de modifications génétiques dans le clone de cellules pré-néoplastiques en évolution impliquant notamment le risque de croissance, la réponse du facteur de croissance, l'invasion et le potentiel métastatique. La phase de progression comporte: angiogénèse, détachement, invasion, libération, survie (interaction avec l'hôte), arrêt, extravasation et invasion, nouvelle croissance, angiogénèse. Et le processus se répète jusqu'à l'apparition de métastases importantes du point de vue clinique. On ne sait pas encore si, ni comment, la radioexposition influe sur les changements qui aboutissent aux différents stades du processus de progression. La phase de progression semble elle aussi irréversible.



radiothérapeutique, prouve sans équivoque le rapport entre la dose d'irradiation et la carcinogenèse.

L'information épidémiologique primaire la plus complète est fournie par l'étude de la longévité des survivants japonais. Elle a fait la preuve de la corrélation positive entre la dose reçue et l'augmentation consécutive de l'incidence et de la létalité des tumeurs du poumon, de l'estomac, du colon, du foie, du sein, de l'ovaire et de la vessie ainsi que de diverses formes de leucémie, à l'exception toutefois des lymphomes ou myélomes multiples. Sur les 86 300 personnes de la cohorte étudiée, on a compté 6900 décès dus à des tumeurs solides, entre 1950 et 1987, dont quelque 300 cas seulement peuvent être imputés à la radioexposition. Les statistiques épidémiologiques de la leucémie pour cette même période

indiquent que 75 décès sur un total de 230 peuvent être attribués à la radioexposition. Les chiffres de l'incidence révèlent également un excès de cancers de la thyroïde et de la peau autres que les mélanomes. L'étude ne fournit pratiquement pas de preuve de radio-induction de cancers du rectum, du col vésical, de la vésicule biliaire, du larynx, de la prostate, du col utérin, de la paroi utérine, du pancréas, du rein, de la loge rénale ou des testicules, ni de la leucémie lymphoïde chronique, ni de la maladie de Hodgkin.

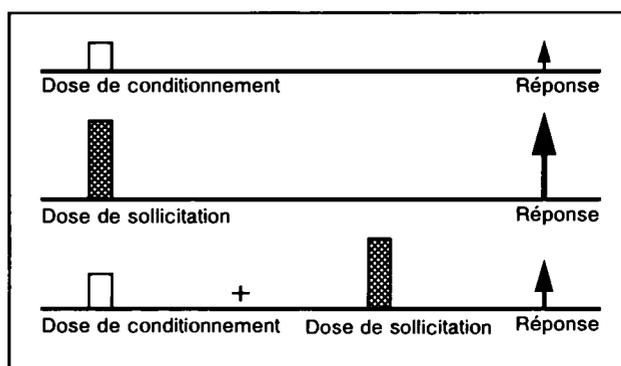
Les études épidémiologiques des effets de la radioexposition professionnelle à faible dose ont donné des résultats contradictoires. Plusieurs de ces études ont signalé un important excès de risque de leucémie chez les travailleurs sous rayonnement, ce

Réponse adaptative

On sait depuis des années que de faibles doses de rayonnement peuvent provoquer des modifications dans les cellules et les organismes, qui témoignent d'une aptitude à compenser les effets de l'irradiation. On a laissé entendre que le risque d'effets stochastiques des faibles niveaux d'irradiation a peut-être été surestimé, car il n'a pas été tenu compte de ce phénomène d'adaptation qu'est la *réponse adaptative*. Ce terme s'applique à la possibilité qu'une faible dose de rayonnement — dite indifféremment *d'adaptation, d'induction, d'amorçage ou de conditionnement* — peut conditionner les cellules en amorçant des processus qui réduisent soit l'incidence naturelle des affections malignes, soit la probabilité d'un excès de ces affections causé par une surdose de rayonnement couramment dénommée *dose de sollicitation*. La réponse adaptative *in vitro* de lymphocytes se produit entre quatre et six heures environ après l'exposition à une dose de conditionnement comprise entre 5 mGy et 200 mGy approximativement, et continue d'agir pendant environ trois cycles cellulaires. Après une dose de sollicitation, la réparation se traduit par une réduction — en-dessous des niveaux attendus et pouvant atteindre la moitié — des accidents chromosomiques, des changements d'appariement chromosomique, des inductions de micronoyaux et des mutations spécifiques de locus. En outre, des cellules de moelle osseuse et des spermatozoïdes de souris exposées à une dose de sollicitation suivant une dose de conditionnement ont également révélé une réduction du nombre de cassures chromosomiques par rapport aux cellules uniquement exposées à la dose de sollicitation.

Il semble que de nombreux agents peuvent être activés quelque temps après une exposition à la dose de conditionnement et freiner les mutations de l'ADN résultant de l'exposition ultérieure

à une dose de sollicitation. Il s'agit ici des facteurs influant sur le transfert de l'information génétique de l'ADN, et de la synthèse des enzymes qui règlent le cycle cellulaire, donc la prolifération et la réparation. Certaines observations viennent à l'appui de l'hypothèse que les doses de conditionnement activent certains gènes et que très rapidement intervient la synthèse des enzymes de réparation de l'ADN. Si ces enzymes sont suffisamment abondants au moment où la cellule reçoit la dose de sollicitation, le degré de réparation de l'ADN semble amélioré. On pense que les mécanismes de réponse adaptative sont analogues à ceux que déclenche une exposition à d'autres agents toxiques, y compris les quantités traces de radicaux oxydants. Ainsi, la réponse adaptative à l'irradiation est peut-être la manifestation d'un mécanisme général de réponse cellulaire à l'accident.

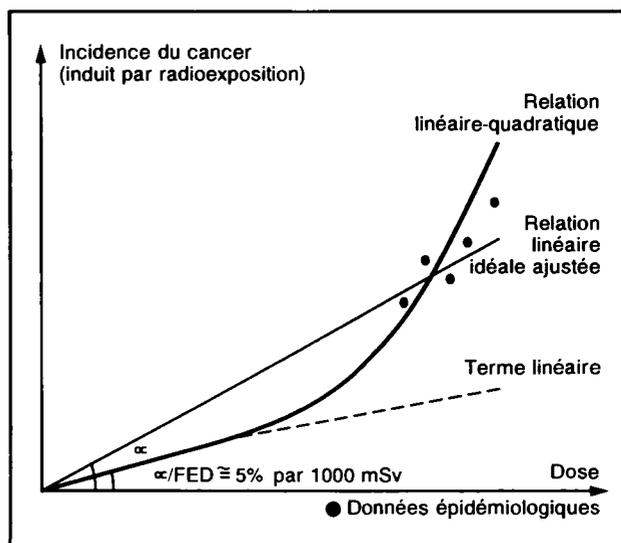


Relation dose-effet

On suppose que l'action des rayonnements est un événement unique et se produit aléatoirement selon une distribution de Poisson dans une population homogène de cellules. On peut prouver mathématiquement qu'une fonction linéaire-quadratique exprime la *relation dose-effet* théorique, c'est-à-dire la relation mathématique entre la dose reçue et la probabilité d'un effet imputable au rayonnement. Cette relation s'accorde bien avec la plupart des données épidémiologiques connues. Aux faibles doses de rayonnement, les trajectoires de particules sont si peu nombreuses qu'il est fort peu probable qu'une seule cellule (ou son noyau) soit traversée par plus d'une particule. Dans ces conditions, la relation dose-effet est presque nécessairement linéaire, indépendamment du débit de dose et sans seuil de dose.

Comme la plupart des données radioépidémiologiques ne concernent que les fortes doses, la méthode habituelle d'évaluation du risque aux faibles doses consiste à déterminer d'après les données une relation dose-réponse linéaire idéale en prolongeant son tracé dans la région des faibles doses pour lesquelles on ne dispose pas de données. Comme la courbe réelle qui exprime cette relation est une fonction linéaire-quadratique dont la fraction linéaire se situe dans la région des faibles doses, il faut faire intervenir un facteur de réduction — le «facteur d'efficacité de la dose et du débit de dose» (FED). D'après l'expérimentation, il semble que sa valeur devrait être faible. Pour les transformations et la mutagenèse dans les cellules somatiques et les cellules germinatives, on a noté un facteur 2 ou 3 approximativement, alors qu'on n'a observé aucune réduction des effets aux faibles débits de dose

(facteur égal à l'unité) dans une large fourchette de doses. En résumé, les données épidémiologiques dont on dispose semblent indiquer qu'il faudrait adopter, pour l'induction de tumeur, un facteur faible, disons de 2 à 3 au maximum. Dans le cas des affections héréditaires, la plupart des expériences sur les animaux donnent un facteur 3.



qui correspond en gros aux estimations faites d'après les études sur les forts débits de dose — tandis que d'autres études n'ont révélé aucune corrélation positive. (Voir la note de l'auteur, page 45.) Les études sur le cancer du poumon chez les mineurs professionnellement exposés au radon ont révélé, en revanche, une corrélation systématiquement positive entre l'incidence accrue du cancer et la dose de rayonnement.

De nombreuses études sur l'exposition dans l'environnement ont été faites, notamment sur l'incidence de la leucémie chez les populations vivant à proximité d'installations nucléaires. Bien que l'on ait dit que quelques-unes de ces études indiquaient une corrélation positive entre des foyers de leucémie et la proximité d'installations nucléaires, de nouvelles données prouvent qu'il est peu probable que ces leucémies soient imputables à une radioexposition. A une exception près: une étude portant sur des individus exposés à des matières fortement radioactives rejetées dans la Tchécoslovaquie, en ex-Union soviétique, a constaté un excès de leucémie parmi eux. La comparaison de l'incidence du cancer entre régions à faible et à fort rayonnement naturel n'a révélé aucune relation statistiquement significative.

Preuves épidémiologiques non concluantes de la réponse adaptative. Les études épidémiologiques de l'adaptation chez l'être humain ont peu d'intérêt statistique. Elles ne fournissent donc aucune preuve d'une réponse adaptative correspondant à une diminution de l'incidence des cancers spontanés chez l'être humain. En outre, les nombreuses expériences sur animaux et les données limitées sur l'homme ne donnent aucune preuve convaincante à l'appui de l'hypothèse que la réponse adaptative des cellules diminue ou augmente le risque de cancer chez l'être humain exposé à de faibles doses de rayonnement.

Modèles de carcinogenèse. Les calculs des risques de carcinogenèse sont faits par extrapolation des données épidémiologiques limitées dont on dispose, compte tenu des hypothèses théoriques dérivées de modèles radiobiologiques valables. Par exemple, pour connaître le risque viager total que court une population exposée, il faut projeter la fréquence d'induction de l'excédent de cancer constaté pendant la période d'observation sur toute la durée de vie de la population. On y parvient actuellement à l'aide d'un *modèle multiplicatif* (au lieu d'un simple modèle additif) qui postule que l'incidence du cancer induit augmente avec l'âge proportionnellement et parallèlement à celle du cancer spontané.

L'UNSCEAR procède à trois projections multiplicatives: l'une suppose que l'incidence accrue ou relative demeure constante pendant toute la vie, les autres qu'elle décroît quelque temps après l'exposition (le risque d'un décès induit par une exposition est plus élevé avec le modèle constant, tandis que le nombre d'années perdues par cas d'induction peut augmenter avec les autres modèles).

Par ailleurs, le manque de données épidémiologiques sur l'induction du cancer et de la leucémie

aux faibles doses fait que l'incidence aux fortes doses doit être utilisée pour le calcul des risques. Il faut alors appliquer au risque un facteur de réduction calculé d'après une fonction linéaire théorique (sans seuil) déduite des données épidémiologiques sur les doses et débits de doses élevés. L'UNSCEAR calcule le risque en appliquant un facteur de réduction d'environ 2, évalué avec une grande marge d'incertitude d'après les hypothèses théoriques et quelques données épidémiologiques (voir l'encadré, page 42).

Effets héréditaires

Toute mutation non réparée de l'ADN d'une cellule germinale, et non létale pour la cellule, peut en principe se transmettre aux générations suivantes et se manifester par des *troubles héréditaires* dans la descendance du sujet exposé. Les études épidémiologiques n'ont pas révélé, avec un degré de confiance statistiquement significatif, d'effets héréditaires des rayonnements chez l'homme. Toutefois, d'après l'expérimentation génétique sur une grande variété d'organismes et diverses études cytologiques, et compte tenu des limitations statistiques des constatations négatives chez l'être humain, on suppose prudemment que l'irradiation peut quand même avoir des effets héréditaires sur l'être humain, dont les causes seraient les suivantes:

- mutation dominante (c'est-à-dire de *l'allèle dominant* d'un *gène*, qui peut n'être hérité que d'un seul parent et mener à des troubles chez la première génération et traverser plusieurs générations sans se manifester);
- mutation récessive (c'est-à-dire de *l'allèle récessif*, qui ne peut être hérité que des deux parents — sinon l'allèle dominant s'impose — et produit peu d'effets dans les premières générations mais s'accumule dans la masse génétique de la population, c'est-à-dire la totalité de son patrimoine génétique);
- des *désordres multifactoriels* causés par des mutations dues à l'interaction de divers facteurs génétiques et environnementaux.

Le déclenchement de troubles héréditaires par l'irradiation est moins bien compris que celui de la carcinogenèse, mais les suppositions sont les mêmes: l'origine stochastique unicellulaire du trouble due à un effet quelconque des rayonnements peut fort bien être l'initiateur. Aussi suppose-t-on, dans ce cas également, que la réponse aux faibles doses de rayonnement est une fonction linéaire de la dose, et sans seuil.

Modèles de troubles héréditaires. Vu le manque de preuves épidémiologiques directes, l'incidence des effets héréditaires radio-induits chez l'être humain est évaluée par deux méthodes indirectes qui exploitent les résultats d'expériences sur l'animal. La *méthode de la dose doublante* (ou de *mutation relative*) permet d'estimer le supplément de cas d'affections héréditaires imputables au rayonnement

en le rapportant à l'incidence naturelle (de cette affection). On obtient ainsi la probabilité de radio-induction de l'affection héréditaire par rapport à son incidence naturelle générale dans la population (en d'autres termes, la *dose doublante* est la dose qui devrait normalement provoquer des mutations aussi nombreuses que celles qui se produisent spontanément dans une génération, et on l'obtient en divisant le taux de mutation spontanée au locus d'un gène déterminé par le taux de mutations induites par unité de dose). La *méthode directe* (ou des *mutations absolues*) évalue directement la probabilité d'incidence des affections héréditaires en combinant le nombre de gènes qui peuvent être mutés avec le nombre probable de mutations par unité de dose et la dose elle-même. On détermine ainsi la probabilité d'affections héréditaires en termes absolus, c'est-à-dire l'augmentation probable de l'incidence. Dans les évaluations du risque, on n'inclut généralement pas les nombreuses affections et troubles héréditaires d'étiologie complexe et multifactorielle, étant donné que l'irradiation ne devrait en principe n'avoir que peu d'effet sur l'incidence de ces troubles, ce qui est, en outre, très incertain.

Effets sur l'embryon

Les effets de l'irradiation *in utero*, autrement dit sur l'embryon, se produisent à tous les stades du développement de ce dernier, depuis le zygote jusqu'au fœtus et peuvent être létaux, ou causer des malformations, l'arriération mentale et le cancer, les trois premières conséquences résultant d'effets déterministes pendant le développement de l'embryon, notamment au stade de l'organogenèse.

La preuve des effets sur le développement de l'encéphale vient de l'observation de plusieurs cas de grave arriération mentale chez des enfants exposés *in utero* à Hiroshima et Nagasaki. La radioexposition *in utero* à des doses ou débits de dose élevés, plus spécialement entre la huitième et la quinzième semaine après la conception, semble provoquer une réduction du quotient intellectuel (QI). Aux faibles doses, cet effet possible sur l'embryon n'est pas décelable chez le nouveau-né.

Les études de l'exposition *in utero* ont abouti à des conclusions contradictoires quant à la carcinogenèse chez l'enfant, entre un risque relativement grave et un risque essentiellement faible et non détectable, et peut-être même aucun risque. Aucune raison biologique ne permet de supposer que l'embryon est résistant à la carcinogenèse, mais ce que l'on sait pour le moment ne permet pas de quantifier les effets avec certitude.

Synthèse des conclusions de l'UNSCEAR

Se fondant sur l'information radiobiologique et radioépidémiologique à sa disposition, l'UNSCEAR

a fait plusieurs évaluations quantitatives des effets des faibles doses de rayonnement sur la santé, qui l'ont confirmé dans son opinion que le pouvoir carcinogène de l'irradiation est faible et plus faible encore son pouvoir d'induction de maladies héréditaires. Ces évaluations se résument comme suit:

● Estimations épidémiologiques:

Mortalité sur toute la vie:

- exposition à 1000 mSv: 1,1% par leucémie et 10,9% par tumeurs solides (12% au total). A titre de comparaison, le rapport de l'UNSCEAR pour 1988 indiquait 1,0% pour la leucémie et 9,7% pour les tumeurs solides.
- linéaire entre 4000 mSv et 200 mSv (peu d'indications aux plus faibles doses).

● Estimations radiobiologiques:

Pour les faibles doses (chroniques) d'environ 1 mSv par an:

- probabilité d'excédent de cancer: 10^{-4} par an
- probabilité sur toute la vie: 0,5%
- probabilité de cas mortels imputables à l'irradiation: environ 1 sur 40.

Ces estimations reposent sur les données suivantes:

Hypothèses:

- nombre de cellules du corps humain: 10^{14}
- cellules souches cibles: 10^{10} - 10^{11} par individu
- initiateur: mutation d'un seul gène sur environ 10 gènes possibles
- taux de mutation induite (par cellule): 10^{-5} par 1000 mSv
- probabilité d'excédent de cancer: environ 10%
- interactions par cellule: 1000 par 1000 mSv.

Suppositions:

- excédent de cancer: 1 par 10^{11} - 10^{12} cellules cibles recevant 1000 mSv
- taux de désactivation des gènes cibles: 10^{-4} par cellule et par mSv
- probabilité qu'une seule particule provoque un excédent de cancer: 10^{-15} - 10^{-14} .

● Estimations du risque

Risque de cancer:

- probabilité sur toute la vie de cancers radio-induits mortels: 5% par 1000 mSv dans une population théorique de tous âges; et 4% par 1 000 mSv dans une population active.

Risque d'effets héréditaires:

(par la méthode de la dose doublante)

- probabilité d'effets radio-induits héréditaires dans toutes les générations: 1,2% par 1000 mSv (ou 1,2% par génération pour une exposition continue à 1000 mSv par génération)
- probabilité d'effets héréditaires dans les deux premières générations: 0,3% par 1000 mSv (par la méthode directe)

- probabilité d'effets héréditaires (troubles cliniquement graves) à la première génération: 0,2% et 4% par mSv.

Risque d'effets sur l'embryon:

(exposition *in utero* entre huit et 15 semaines après la conception)

- baisse du QI:
30 points pour 1000 mSv
- dose nécessaire pour passer d'un QI normal à une arriération mentale grave:
1000 mSv ou plus
- dose nécessaire pour passer d'un QI faible à une arriération mentale grave:
quelques centaines de mSv.

Considérant l'ensemble des estimations de l'UNSCEAR, en y ajoutant une évaluation du dérivement dû au cancer non mortel, la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) a recommandé, aux fins de la radioprotection, d'utiliser les valeurs ci-après du risque total théorique d'effets stochastiques radio-induits:

- 0,0073% par mSv pour l'ensemble de la population;
- 0,0056% par mSv pour tous les travailleurs adultes.

Tels sont les facteurs de risque théorique qui ont été retenus pour établir la nouvelle version des Normes fondamentales internationales de protection contre les rayonnements ionisants et de sûreté des sources de rayonnements*.

L'avenir

Grâce aux travaux de ce remarquable organe du système des Nations Unies qu'est l'UNSCEAR, les effets biologiques des rayonnements ionisants sont mieux connus que ceux de nombreux autres agents chimiques et physiques qui affectent l'être humain et l'environnement. En radiobiologie, maintes questions sont toujours sans réponse, notamment en ce qui concerne les effets des faibles doses de rayonnements, à cause, en particulier, du manque de données empiriques. Il faut savoir qu'aux faibles doses l'étude épidémiologique ne permet actuellement que dans une mesure limitée de détecter et de quantifier de façon statistiquement significative les effets

stochastiques de l'irradiation, tant somatiques qu'héréditaires. Il s'ensuit que la preuve formelle directement observée des effets des faibles doses de rayonnement n'existe pas et ne sera probablement pas faite avant longtemps. Pour obtenir cette preuve, il faudrait faire des études épidémiologiques approfondies pour établir le rapport entre la radioexposition et l'augmentation de l'incidence d'effets spécifiques sur la santé, franchir les limites inhérentes de la statistique et de la démographie, et veiller en outre à déterminer correctement les cas, à choisir judicieusement les groupes à comparer, à assurer un suivi suffisant, à neutraliser les facteurs de confusion et à appliquer une dosimétrie bien définie. Il est impossible actuellement d'obtenir cette preuve et il faut donc s'attendre à manquer encore de données directes d'observation**.

Du fait de cette pénurie, les évaluations du risque dû aux rayonnements doivent se fonder sur un modèle radiobiologique idéalisé pouvant servir de base à l'interprétation des résultats épidémiologiques disponibles pour les fortes doses de rayonnements. Bien que ce modèle semble actuellement bien fondé, il est plutôt simple, voire simpliste, et il continue d'évoluer. Des événements surviennent dans le monde scientifique qui améliorent la connaissance des effets biologiques des rayonnements et appellent une modification du modèle. La recherche en biologie moléculaire, par exemple, fournira sans doute de nouvelles données sur les mécanismes de l'induction du cancer. Les processus de réponse adaptative et le rôle de la radioexposition dans l'initiation, la promotion et la progression du cancer seront mieux élucidés. Au cours des prochaines années, les effets des faibles doses de rayonnement sur la santé nous apparaîtront peut-être sous un autre jour.

Malgré les rapides progrès des disciplines scientifiques pertinentes, l'UNSCEAR n'a pas encore jugé utile d'apporter d'importantes corrections à sa perception des effets biologiques des rayonnements ni à ses estimations du risque qui en résulte. Près d'un quart de l'humanité est atteint de cancer mortel, mais selon l'UNSCEAR environ 4% seulement des issues fatales sont imputées aux rayonnements ionisants dont l'essentiel provient de sources naturelles sur lesquelles l'homme n'a aucun pouvoir.

* L'élaboration des nouvelles normes s'est faite sous les auspices de l'AIEA et de cinq autres organisations: l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture, l'Organisation internationale du Travail, l'Agence pour l'énergie nucléaire de l'Organisation de coopération et de développement économiques, l'Organisation panaméricaine de la santé et l'Organisation mondiale de la santé. Un article du même auteur publié dans le *Bulletin de l'AIEA*, vol. 36, n° 2 (1994), traite de ces nouvelles normes.

** Note de l'auteur: Au moment même où paraît cet article, le Centre international de recherche sur le cancer publie les résultats d'une étude épidémiologique du risque de cancer parmi 95 673 travailleurs de l'industrie nucléaire. On peut y trouver les évaluations directes les plus précises de la mortalité due à une longue exposition à de faibles doses. Selon *Lancet* (344: 1039-43), ces évaluations ne semblent pas indiquer que les estimations de l'UNSCEAR soient entachées d'erreurs appréciables.