

DE LA RECHERCHE À LA RÉGLEMENTATION

Dès l'avènement des utilisations de l'énergie nucléaire, le besoin s'est fait sentir de prendre constamment en compte les progrès de la connaissance afin de donner la meilleure base scientifique possible à la réglementation protégeant les travailleurs et le public contre les effets potentiellement nocifs des rayonnements ionisants. Ces prochaines années, les experts devraient bénéficier de l'apport de très nombreux nouveaux résultats grâce à la conjonction de techniques ultra-précises d'irradiation expérimentale et des méthodes d'approche globale du génome. Le Comité scientifique des Nations unies sur les effets des radiations atomiques (Unsear) joue un rôle essentiel dans l'analyse et la synthèse des recherches les plus récentes pour évaluer toujours plus finement ces effets, notamment pour les faibles doses d'irradiation.



● ● ● ● ●
Le village de Borovaïa Glinka
(Biélorussie) en 1994,
contaminé après la
catastrophe de Tchernobyl
(Ukraine) en 1986.

A. Morkovkin/WOSTOK PRESS

Vers une “explosion” de résultats

C'est une véritable “explosion” de résultats en matière de radiobiologie qu'attendent pour les prochaines années les experts qui travaillent à fournir aux autorités les meilleures bases scientifiques possibles à l'élaboration des réglementations concernant l'exposition aux **rayonnements ionisants**. La moisson de résultats attendue est liée à des développements techniques sur les procédés d'irradiation, qui permettent de créer une lésion unique de l'**ADN** ciblée dans une cellule, et aux méthodes d'approche globale du génome et du fonctionnement cellulaire par l'étude du transcriptome et du protéome⁽¹⁾. Ceci devrait rendre possibles la mesure des modifications induites par une seule lésion radio-induite, et l'analyse de l'influence du contexte génétique et de l'environnement tissulaire sur la réponse.

Aujourd'hui, l'épidémiologie, et particulièrement l'étude des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki (Japon) reste, malgré les incertitudes sur la dosimétrie effective, la principale source de renseignements pour la radioprotection. En effet, bien que les modèles expérimentaux soient de plus en plus documentés et les résultats sur les mécanismes et les effets du débit de dose de plus en plus nombreux, les synthèses scientifiques en radiobiologie se trouvent confrontées à plusieurs difficultés. Les résultats accumulés au cours des dernières décennies, tant sur les mécanismes de réparation des lésions et de la réponse **cellulaire** que sur ceux de l'instabilité génétique et de la transformation (voir *L'instabilité chromosomique et Cancers radio-induits*), permettent de comprendre les paramètres qui régissent certaines étapes du processus **mutagène** et/ou **cancérogène**. Toutefois, ces mécanismes sont encore insuffisamment connus pour autoriser une description générale en fonction de la nature des rayonnements, des **doses** et des **débites de dose** et de l'association à d'autres agents. L'abord direct des effets des faibles doses (encadré 1) est jusqu'à présent limité par la sensibilité des méthodes de détection et le nombre de paramètres pouvant être étudiés simultanément.

Le rôle de l'Unsclear

Ces résultats de la recherche en radiobiologie doivent être rapidement pris en compte par les organismes internationaux qui fournissent une base scientifique aux autorités édictant les réglementations. Émanation de l'Organisation des Nations unies (ONU), l'Unsclear⁽²⁾ élabore ainsi, tous les cinq à sept ans, des documents scientifiques qui font l'analyse et la synthèse des données disponibles dans les domaines de la radiobiologie, de la radiopathologie, des expositions aux rayonnements et de leurs effets (encadré 2). Ces mises au point concernent le bilan des sources d'exposition, non abordé ici, et les effets biologiques des rayonnements ionisants, un des thèmes des recherches en radiobiologie traitées dans ce numéro. L'intérêt suscité par ces effets est justifié par leurs mécanismes d'action, qui s'appliquent à tous les types de cellules et s'avèrent, pour une grande part, être également en jeu dans d'autres contextes. Il l'est aussi par l'absence de spécificité apparente des cancers ou des effets héréditaires induits par les rayonnements.

La compréhension des mécanismes a pris une importance croissante par rapport à l'étude descriptive des effets observés. C'est ainsi qu'au cours des dix dernières années ont été abordés les mécanismes de la cancérogenèse radio-induite, l'influence du débit de dose sur les effets, la réaction adaptative, les effets sur l'environnement (synthèses publiées entre 1993 et 1996), les mécanismes de réparation de l'ADN et de la mutagenèse, les effets des faibles doses (à paraître). Ces documents traduisent l'approfondissement des connaissances. Ils ont aussi pour objectif de présenter, sur une base scientifique, les données récentes contribuant à l'estimation du risque d'effets **stochastiques**, nocifs ou bénéfiques, et de mettre en lumière les incertitudes ou méconnaissances que l'évolution des recherches devra combler.

(1) Le **protéome** définit la traduction, dans des conditions données, des gènes en protéines à partir de la transcription des ARN messagers, le **transcriptome** étant la partie exprimée du génome d'une cellule dans ces mêmes conditions.

(2) *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.*

Les faibles doses 1

Les faibles doses sont définies comme les doses pour lesquelles aucun effet, biologique ou sur la santé, ne peut être observé. Ce niveau dépend :

- des **moyens de diagnostic** permettant d'identifier des lésions spécifiques de l'action des rayonnements ionisants ;
- des **conditions de l'exposition**, la limite la plus basse correspondant aux irradiations aiguës ;
- de la **sensibilité de l'organisme**, les niveaux les plus faibles étant observés chez le fœtus et le jeune enfant ;
- de la **sensibilité de l'organe irradié**, thyroïde chez l'enfant par exemple. Chez l'adulte, les doses inférieures à 200 mSv en irradiation aiguë font partie du domaine des faibles doses. Chez l'enfant, des cancers de la thyroïde sont observés au-dessus de 100 mSv délivrés à cet organe. Chez le fœtus, les résultats sont controversés, mais il pourrait y avoir un risque de cancer au-dessus de 10 à 20 mSv.

Un ancien travailleur de l'usine Bayard de St-Nicolas-d'Aliermont (Seine-maritime) montre un réveil dont la fabrication impliquait une exposition significative au radium.



AFF

Les nouvelles orientations de la recherche

Les modèles cellulaires, les études expérimentales *in vivo* et l'épidémiologie concourent depuis longtemps à la mesure des effets des différents types de rayonnements, en terme d'efficacité relative, par exemple sur la nature et les taux de cassures de l'ADN, de modifications chromosomiques, de mort cellulaire, de mutations, de transformation et d'excès de cancers. Avec le développement de techniques plus performantes, les interactions entre l'étude des mécanismes des rayonnements *stricto sensu* et la compréhension du comportement physiologique au niveau cellulaire se sont accrues. Elles portent notamment sur le cycle cellulaire, la prolifération et la différenciation, l'apoptose, la réparation, la réplication et la recombinaison de l'ADN, les conditions d'induction de gènes, l'instabilité génétique... Au-delà de la physiologie, l'objectif commun à la radiobiologie et à la biologie cellulaire est de comprendre les mécanismes de réponse à des stress variés (oxydatif, thermique, radiatif...) et d'analyser les facteurs influençant le retour à l'équilibre. La frontière entre les deux disciplines est devenue ténue, comme le montrent de nombreux articles de ce numéro.

Le pivot de cette orientation commune est, sans conteste, l'ADN. La synthèse de l'Unscear sur sa réparation et la mutagenèse met en exergue les éléments qui ont récemment évolué. Seuls quelques exemples seront cités ici.

Le nombre et la répartition des lésions initialement induites doivent ainsi être revus avec des outils plus sensibles et spécifiques (voir *Les dommages radio-induits des acides nucléiques*). Il apparaît cependant que les dommages complexes sont probablement beaucoup plus

La matière première de l'Unscear : tous les faits, rien que les faits

2

L'Unscear⁽²⁾ réunit des scientifiques représentant vingt et une nations. Il a été créé en 1955 au sein de l'ONU pour rassembler le maximum de données sur les niveaux d'exposition dus aux diverses sources de rayonnements ionisants et leurs conséquences biologiques, sanitaires et environnementales. Ce bilan, factuel et exhaustif, s'accompagne d'une analyse des mécanismes biologiques sous-jacents, afin d'expliquer les effets constatés et de fournir les bases d'une extrapolation aux doses où les effets sont considérés comme inexistantes ou trop faibles pour être observables.

La liste des documents actuellement discutés par l'Unscear et devant être publiés en 2000 illustre l'ampleur de ces travaux, qui couvrent deux thèmes principaux :

● **les sources d'exposition.** L'Unscear en dresse un bilan régulier étayé par des données en provenance de tous les pays. Les rapports publiés périodiquement constituent une somme irremplaçable d'informations sur l'évolution

des expositions des populations en fonction de l'origine des sources de rayonnements (naturelles, rayonnements ionisants d'origine humaine, expositions médicale et professionnelles) ;

● **l'évaluation des effets** L'Unscear étudie les résultats expérimentaux, l'estimation des doses, les données humaines, les modèles et les méthodes d'extrapolation. Il prépare dans ce domaine les documents suivants : méthodes d'estimation des doses, évaluation épidémiologique des cancers radio-induits, réparation de l'ADN et mutagenèse, effets héréditaires des rayonnements ionisants, effets combinés de l'irradiation et d'autres agents, effets biologiques aux faibles doses (modèles, mécanismes et incertitudes), expositions et effets de l'accident de Tchernobyl.

représentatifs de l'action des rayonnements que de celle d'autres mutagènes. Il n'est toutefois pas possible de prévoir la fréquence moyenne de mutations pour une dose donnée, en particulier parce que la réparation "non fidèle" de l'ADN peut elle-même être mutagène.

Sur le plan méthodologique, la conservation des mécanismes au cours de l'évolution permet d'utiliser des modèles simplifiés comme la **levure** (voir *Les gardiens du génome, Effets des rayonnements sur le cycle cellulaire*) pour rechercher chez les mammifères les nombreux gènes impliqués dans les effets précoces des rayonnements, des lésions initiales à la mutagenèse. Dans les cellules cancéreuses, les voies contrôlées par ces gènes (division cellulaire, apoptose) sont souvent déficientes.

L'étude de la radiosensibilité bénéficie de la connaissance de maladies génétiques de la réparation (*ataxia telangiectasia*, anémie de Fanconi...) qui s'accompagnent d'une sensibilité accrue aux rayonnements et d'un risque élevé de certains types de cancers. Leur analyse a confirmé l'intrication, la complexité et parfois la redondance des systèmes de réparation qui interviennent dans la réponse cellulaire précoce (réparation et recombinaison, cycle cellulaire, apoptose) comme dans l'instabilité différée (voir *L'instabilité chromosomique*). De plus, l'étude des systèmes complexes mis en œuvre au cours de la réparation a montré la multiplicité des fonctions des gènes impliqués dans la reconnaissance et la signalisation des dommages ainsi que dans le blocage du cycle cellulaire. Elle a également mis en évidence la coopération des différentes voies moléculaires pour le maintien de la stabilité du **génome** et la survie cellulaire, les gènes affectés à la réparation des cassures double brin opérant aussi dans des fonctions immunitaires. De ce fait, la radiosensibilité chez l'homme peut être liée à un bien plus grand nombre de gènes qu'initialement estimé.

Des mécanismes peu spécifiques

La recherche d'une lésion ou d'un mécanisme spécifiques des rayonnements apparaît de plus en plus complexe, du moins aux faibles expositions. En effet, certains des mécanismes décrits dans ce

numéro sont mis en jeu aussi bien au cours de processus physiologiques, comme l'apoptose pendant l'embryogenèse ou l'instabilité génétique lors du vieillissement, qu'en réponse à des *stress* d'origine variée ou au cours de processus pathologiques comme la cancérogenèse. Même au niveau des dommages initiaux, le spectre des lésions radio-induites, bien que différent de celui des lésions spontanées, présente une très large plage de recouvrement. De nombreuses données indiquent que les mécanismes de formation de lésion et de réparation de l'ADN pourraient ne pas être identiques à fort et faible débits de dose et qu'une partie au moins des mécanismes mis en jeu seraient induits par une exposition préalable aux rayonnements ou à d'autres toxiques, modifiant la relation dose-effet.

Des domaines de recherche à développer

Sur le plan des effets héréditaires, la recherche s'est jusqu'à présent focalisée sur l'analyse des mutations **dominantes**. L'étude des mécanismes de transmission des mutations **récessives** et de leurs conséquences sur les générations à venir n'en est pas moins amenée à se développer (voir *Effets héréditaires des rayonnements ionisants*).

À côté des études sur les conséquences des lésions de l'ADN, celle de l'influence de facteurs épigénétiques⁽³⁾ fait apparaître ces derniers comme autant d'éléments susceptibles de moduler, voire de modifier la réponse aux rayonnements, notamment aux faibles expositions. C'est le cas de la communication intercellulaire, de la sécrétion de médiateurs, du "bystander effect", c'est-à-dire de l'observation de lésions dans une cellule qui n'a pas été irradiée directement et du rôle des cellules du système immunitaire, en particulier les polynucléaires. Les rôles respectifs des mutations et des événements épigénétiques demeurent cependant largement méconnus et ne peuvent être prédits à partir des effets constatés aux doses élevées.

Faibles doses : des règles de protection spécifiques à terme

Les mesures de radioprotection prises au cours des soixante-dix dernières années ont fait disparaître dans le milieu professionnel les pathologies induites aux doses élevées, et limité les risques susceptibles d'être liés aux faibles expositions. La contribution de la radiobiologie à la radioprotection est triple : identifier et caractériser les effets et risques aux faibles expositions, déterminer les risques prépondérants en fonction à la fois des caractéristiques de la source et du sujet, proposer des relations dose-effet sur la base des résultats expérimentaux et de la connaissance des mécanismes. L'objectif est, à terme, d'établir directement les règles de protection aux faibles expositions, sans extrapolation.

Quels sont les effets et risques prépondérants aux faibles doses ? Jusqu'à présent, la radioprotection a eu pour but de protéger des conséquences des effets mutagènes : cancers et effets héréditaires. Dans la mesure où ces derniers n'ont pas été détectés chez l'homme, les efforts se sont concentrés sur les mécanismes de la cancérogenèse. L'intérêt potentiel des mutations récessives dans la survenue d'effets héréditaires (voir *Effets héréditaires des rayonnements ionisants*) ainsi que des résultats récents montrant l'importance des effets épigénétiques et l'influence de l'irradiation sur les fonctions immunitaires et le vieillissement⁽⁴⁾ pourraient relativiser l'importance accordée au risque cancérogène.

Comment aborder l'estimation d'un risque à partir de synthèses scientifiques ? La radiobiologie apporte des résultats qualitatifs et quantitatifs. Au plan qualitatif, l'étude des effets des rayonnements ionisants se focalise sur

(3) Ces facteurs interviennent dans la réponse cellulaire, tissulaire et de l'organisme aux rayonnements ionisants. Ils se traduisent pas une modification, le plus souvent transitoire, de l'expression des gènes et des protéines sans modification du génome lui-même.

(4) Ces résultats sont renforcés par le dernier bilan de la surveillance des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki qui montre un excès de mortalité due à des causes non cancéreuses comme les affections cardiaques, vasculaires cérébrales et pulmonaires au-delà d'un seuil de 0,5 à 1 Gy.



A. Morkovkin/WOSTOK PRESS

Contrôle de la thyroïde d'enfants dans un hôpital de la région de Gomel (Biélorussie) particulièrement affectée par la catastrophe de Tchernobyl (Ukraine).



l'identification des mécanismes moléculaires et cellulaires, à la fois pour comprendre les processus d'apparition de ces effets et caractériser les facteurs la modulant, comme la prédisposition génétique, les sensibilités selon l'âge ou le mode de fonctionnement du tissu irradié. Ces connaissances sont de plus en plus utilisées au plan quantitatif. L'étude de l'influence, en fonction de la nature du rayonnement, du débit de dose et des facteurs liés au sujet a montré l'importance de la radiosensibilité individuelle et celle, fondamentale, du débit de dose, tant sur les effets précoces comme la réparation de l'ADN que sur le taux de transformation ou de cancérisation. Aux faibles expositions, le débit de dose apparaît chaque jour davantage comme un paramètre plus pertinent que celui de la dose cumulée. Il soulève par ailleurs la discussion sur l'existence de "seuils", comme cela est observé depuis des années avec le radium 226 ou le *Thorst*, produit de contraste à base de thorium employé en radiologie. Cependant, les données quantitatives, directement obtenues aux faibles doses et débits de dose, sont encore insuffisantes, ce qui limite la prise en compte des mécanismes décrits dans l'analyse et la modélisation des risques mutagènes et cancérogènes.

(5) Commission internationale de protection radiologique (en anglais ICRP, *International Commission on Radiological Protection*).

Des approfondissements nécessaires

D'autres questions méritent d'être approfondies, notamment sur l'enchaînement des phénomènes biologiques entre l'exposition et l'effet, leur importance relative, l'influence de facteurs génétiques et environnementaux sur la cinétique et le niveau d'action des mécanismes mis en jeu ainsi que la réversibilité de certaines étapes. Des questions plus générales ne peuvent, actuellement, être systématiquement traitées à partir des résultats de la recherche. Elles portent sur la représentativité des résultats obtenus aux niveaux moléculaire et cellulaire et sur les incertitudes biologiques.

La compréhension des mécanismes aux faibles doses et débits de dose et surtout la quantification des effets apparaissent encore parcellaires, nécessitant le recours à des modèles extrapolant aux "faibles doses" les effets observés aux doses plus élevées, essentiellement grâce à l'épidémiologie (encadré 1). Dans ce contexte, le rôle de l'Unsear n'est pas tant de proposer les modèles les plus pertinents, mission de la CIPR⁽⁵⁾, mais plutôt de transmettre le point de vue des scientifiques sur la représentativité des phénomènes biologiques et sur les limites de validité des modèles qui en sont issus. C'est d'ailleurs un des sujets analysés dans le document sur les faibles doses.

Deux tendances se manifestent à l'Unsear sur l'analyse du risque can-

cérogène. Le premier point de vue prône comme règle générale la réalité biologique de la relation linéaire sans seuil (en anglais LNT, pour *Linear Non Threshold*), tout en admettant des nuances. L'initiation des mutations par les rayonnements est alors considérée comme l'étape prépondérante. Le second, tout en reconnaissant que la LNT est un outil pratique pour la radioprotection, ne considère pas l'extrapolation sans seuil comme une réalité biologique. C'est d'abord l'atténuation des effets avec la diminution du débit de dose qui a justifié ce point de vue puis, plus récemment, l'influence de la densité des lésions sur les mécanismes de réparation de l'ADN et sur ceux de la réponse cellulaire.

La conclusion – provisoire – est qu'en l'absence d'une synthèse sur l'ensemble des mécanismes mis en jeu aux faibles doses et de la quantification de l'effet résultant, il est proposé de maintenir l'hypothèse de l'extrapolation linéaire sans seuil avec une réserve sur la forme de la relation dose-effet, incertaine en dessous de 100 mGy (faible **transfert linéique d'énergie**). Sur ce point aussi, le progrès des connaissances devrait s'accélérer de manière significative. ●

Anne Flüry-Hérard

Direction des sciences du vivant
CEA/Paris