

doses et les données ne permettent pas d'exclure un effet cancérigène mais celui-ci devrait être beaucoup plus faible par unité de dose que ce que prédit la RLSS (c'est-à-dire qu'il pourrait exister une relation dose effet sans seuil mais non linéaire avec une baisse considérable de l'efficacité pour des doses inférieures à une dizaine de mSv et un effet trivial pour des doses de l'ordre d'un mSv ou inférieures).

Au total, la différence entre les deux rapports tient à l'importance donnée dans le rapport conjoint à des données biologiques récentes notamment celles expérimentales portant sur les faibles et très faibles doses. Il est important de circonscrire ces divergences afin que soient entreprises les expériences qui permettront de confirmer ou d'infirmer celles dont le rapport conjoint fait état et dont le rapport *BEIR 7* ne tient pas compte. Par leur divergence, ces deux rapports vont susciter de nouvelles recherches qui ouvriront la perspective de nouveaux progrès, mais il faut souligner qu'à côté de ces divergences sur lesquelles nous avons insisté parce qu'elles sont instructives, existent aussi de nombreux points de convergence qui encouragent à examiner en commun les fondements biologiques et épidémiologiques de la relation dose-effet.

## RÉFÉRENCES

[1] Dikomey E, Brammer I. Relationship between cellular radiosensitivity and non-repaired double-strand breaks studied for different

growth states, dose rates and plating conditions in a normal fibroblast line. *Int J Radiat Biol* 2000; 76:773-81.

- [2] Vilenchik MM., Knudson A.G.. Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000; 97:5381-6.
- [3] Rothkamm K, Löbrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:5057-62.
- [4] Collis SJ., Schwaninger JM., Ntambi AJ. et al. Evasion of early cellular response mechanisms following low level radiation induced DNA damage. *J. Biol. Chem.* 2004; 279:49624-32.
- [5] Radisky DC, Bissell MJ. Cancer. Respect thy neighbor! *Science*, 2004; 303:775-4.
- [6] Lobrich M, Rief N, Kuhne M, Fleckenstein J, Rube C, Uder M. In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102:8984-9.
- [7] Naumburg E, Belloc R, Cnattingius S, Hall P, Boice J.D, Ekblom A. Intrauterine exposure to diagnostic X rays and risk of childhood leukemia subtypes. *Rad. Res.* 2001; 156:718-23.
- [8] Shu XO, Potter JD, Linet MS, et al. Diagnostic X-Rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer epidemiol, biomarkers and prevention* 2002; 11:177-85.

On trouvera dans la bibliographie du rapport (plus de 300 références) les autres références citées.

# Point de vue d'experts de l'Université Columbia, New-York, et de l'Université de Californie, Berkeley

David J Brenner (djb3@columbia.edu)<sup>1</sup>, Rainer K Sachs<sup>2</sup>, traduit de l'américain par Jean Donadieu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Columbia University, New-York <sup>2</sup>University of California, Berkeley <sup>3</sup>Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice

Dans un document largement diffusé [1], un groupe de scientifiques français renommés de l'Académie française des sciences (AFS) suggère que le risque de cancer induit par radiations ionisantes est, pour les faibles doses, plus petit par unité que celui établi pour les fortes doses, c'est à dire pour des doses où un effet a été démontré par les études épidémiologiques. Il suggère particulièrement qu'à très faibles doses, l'excès de cancer pourrait être nul, voire même négatif. Quoiqu'il existe une incertitude considérable au sujet des effets carcinogènes des faibles doses, nous pensons que les auteurs n'ont pas fourni un argumentaire convainquant en faveur de leurs hypothèses, d'un point de vue quantitatif voire même qualitatif.

Le principal argument des auteurs, désignés par AFS, repose sur des arguments biologiques démontrant que les très faibles doses de radiations induisent des lésions sur un nombre limité de cellules, rendant possible l'élimination de ces cellules, soit par mort cellulaire, soit par un autre mécanisme. Ainsi, on serait conduit à définir un seuil en dessous duquel il n'existe pas d'augmentation du risque de cancer. Or les arguments présentés ne semblent pas suffisants pour tirer ces conclusions.

## La thèse micro-dosimétrique

Considérons tout d'abord la plus petite dose ( $D_{\min}$ ) pour laquelle il existe des preuves de l'effet carcinogénique chez les humains [2]. On peut alors formuler la question : la  $D_{\min}$  est-elle (ou n'est-elle pas) une dose suffisamment basse pour que la plupart des noyaux des cellules exposés aient été soumis soit à une dose nulle soit au plus à un quantum d'énergie. Si c'est le cas, à une dose inférieure à la dose  $D_{\min}$ , il existera proportionnellement moins de cellules soumises à ce quantum d'énergie. Au niveau de la cellule, ceci apparaît contredire l'hypothèse AFS qui suppose qu'il existe différents processus en action, par exemple à une dose de  $D_{\min}/10$  et à la dose  $D_{\min}$ , et au contraire impliquerait que le risque de cancer devrait simplement diminuer du même facteur 10, entre la dose  $D_{\min}$  et la dose  $D_{\min}/10$  – avec une diminution linéaire du risque de cancer.

Le point pivot en faveur de cette thèse dite « microdosimétrique » [3] est la preuve d'une augmentation de risques de cancer chez l'homme à une dose suffisamment basse pour que les noyaux cellulaires reçoivent soit un quantum d'énergie, soit aucun. Nous avons écrit auparavant que les études sur les cancers de l'enfant après exposition *in utero* à une dose de 6 mGy, rapportées par Mole [4], remplissent ce critère. Mole écrit : « *L'odds*

*ratio pour les décès par cancer après exposition à des rayons X chez les enfants nés dans les années 1958-61 (1,23, intervalle de confiance à 95 % 1,04-1,48) et la dose moyenne reçue par l'ensemble du fœtus à l'occasion des radiographies obstétricales en 1958 [6 mGy] peuvent être déduits à partir d'études nationales britanniques. Ceci semble être la seule évaluation du risque de mortalité par cancer après irradiation in utero, basé sur les déterminations indépendantes de la dose et du risque, à l'échelle d'un pays. Ceci n'est pas basé sur une extrapolation ou une courbe dose réponse non démontrée.* »

## L'AFS critique la thèse microdosimétrique avec trois arguments

- l'AFS suggère qu'une dose *in utero* correspond à environ 10 dépôts d'énergie par noyau. Ceci n'est pas correct pour les rayons X à 80 kVolts utilisés pour les examens *in utero*. À partir de mesures expérimentales [5] 6 mGy d'une radiographie à 80 kVolts correspond en moyenne à 1 dépôt d'énergie dans le noyau sphérique d'une cellule d'un diamètre de 8  $\mu\text{m}$  ;

- l'AFS suggère qu'il n'existe pas une relation causale entre la dose de radiation et l'augmentation du risque de cancer chez les enfants exposés *in utero*. Doll et Wakeford [6] ont revu en détail les arguments qui soutiennent qu'il n'y a pas de lien causal entre très faible dose de radiations et risque de cancer, et concluent : « *A partir d'une revue attentive, il n'existe pas de preuve que des biais ou des facteurs de confusion expliqueraient une association aussi forte. L'examen des arguments contre la causalité suggère que ceux-ci n'existent pas ou ne sont pas valides. Une explication causale est appuyée par des preuves montrant l'existence d'une relation dose réponse et par des modèles animaux. Il est donc conclu que des radiations de l'ordre de 10 mGy reçue par le fœtus in utero produisent une élévation du risque de cancer.* » ;

- l'AFS interroge l'extrapolation faite entre l'exposition ante et post natale. Cependant l'AFS ne donne pas d'argument convaincant expliquant pourquoi la même dose pourrait augmenter le risque de cancer si elle était délivrée *in utero* et entraînerait un risque nul si elle était délivrée après la naissance.

Ainsi nous pensons que les objections soulevées par l'AFS contre la thèse microdosimétrique ne sont pas valides – et de ce fait, si la carcinogenèse radio-induite est un processus essentiellement autonome une cellulaire, il est possible de réaliser une extrapolation linéaire de la relation dose – risque de cancer dès les très faibles doses.

## La réparation de l'ADN après irradiation dépend-elle de la dose ?

L'argument biologique déterminant pour l'AFS est le fait qu'une « dose d'environ 10 mGy active le système de réparation de l'ADN causant des erreurs de réparation tandis que ce système n'est pas actif à plus faible dose » et qu'à « une dose de quelques mSv, les lésions sont éliminées par disparition ou vieillissement de la cellule ». La principale étude fournie par l'AFS est une intéressante étude de Rothkamm et Löbrich [7]. Dans cette étude in vitro sur des fibroblastes humains, les auteurs ont mesuré les foyers de  $\gamma$ -H2AX associés avec des cassures d'ADN doubles brins induite par de très faibles doses (i.e. 1.2 mGy) de rayons X. Les auteurs trouvent une augmentation significative du niveau des cassures d'ADN doubles brins qui persiste plus longtemps qu'attendu. Quand les cellules sont autorisées à se diviser plusieurs fois après la fin de l'irradiation, le taux des cassures d'ADN doubles brins revient à un niveau de base, tandis qu'est observée une augmentation significative des cellules apoptotiques et des cellules micronucléées par rapport aux contrôles. L'AFS interprète ces données pour suggérer, qu'à très faibles doses, le processus de production d'ADN fautifs et de réparation d'ADN ne se produit pas, alors que les cellules contenant des cassures d'ADN doubles brins sont éliminées par apoptose, enlevant de ce fait toutes les lésions habituelles radio-induites. Cependant la présence prolongée d'une importante production de cellules micronucléées qui ne contiennent pas des cassures d'ADN doubles brins non réparé (et donc qui contient de ce fait la majorité de l'ADN endommagé) représente une preuve convaincante que le système de réparation de l'ADN est malgré tout actif à de très petites doses.

Cette conclusion est maintenant fortement étayée par les études in vivo de Löbrich *et al.* [8] qui ont mesuré le délai de disparition des cassures d'ADN doubles brins dans les lymphocytes de sujets ayant bénéficié d'un scanner (dose moyenne par lymphocytes : 3 – 30 mGy). Les auteurs concluent que, pour toutes les doses de cet ordre de grandeur, le processus de réparation des cassures d'ADN doubles brins est opérationnel, de la même façon que pour les plus fortes doses. Ainsi, les données expérimentales, disponibles aujourd'hui n'appuient pas l'interprétation de l'AFS en faveur d'un processus de réparation sans dommage de l'ADN à très faible dose (< 10 mGy), par opposition à ce qui se passe pour de plus fortes doses.

### Interactions cellulaires et réparations cellulaires

Cette discussion illustre le risque d'appuyer des conclusions quantitatives relatives au risque cancérigène des radiations sur des études concernant uniquement le taux des cassures d'ADN doubles brins, particulièrement in vitro. Il est clair que les lésions précoces de l'ADN (i.e. mutations ponctuelles, délétions de petites tailles, cassures de l'ADN doubles brins, dommages d'une base, aberrations chromosomiques) peuvent être associées avec les cancers radiogéniques, mais la relative importance de chacune de ces anomalies n'est actuellement pas connue et peut très bien être spécifique d'un site moléculaire particulier.

Toute notre discussion précédente souligne que chaque lésion agit de façon autonome. L'AFS remarque que les signaux provenant de l'environnement cellulaire affectent le destin des cellules irradiées et suggère que ces interactions « peuvent soit augmenter soit diminuer le risque de cancer ». Ceci est indiscutablement vrai et il est difficile de douter du commentaire suivant de l'AFS : « Le processus de carcinogénèse est protégé par des mécanismes de défense efficaces dans la cellule, le tissu, l'organisme ». Cependant, en rapport avec l'extrapolation des effets des faibles doses vers les très faibles doses, la question est d'abord de savoir si ces interactions cellulaires aboutissent, à très faibles doses, à l'élimination de 100 % des cellules porteuses d'une lésion significative de l'ADN (i.e. mutations ponctuelles, petites délétions, cassures d'ADN doubles brins, dommage des bases nucléiques), par comparaison à un processus d'élimination moins efficace à plus forte dose. L'AFS remarque que les mécanismes d'immunosurveillance sont capa-

bles d'éliminer les clones pré-cancéreux, comme ceci est montré pour les transplantations de cellules tumorales. Aucune démonstration n'est donnée par l'AFS en faveur de ce mécanisme ou d'un autre, capable de « nettoyer » toute cellule pré-maligne induite par les très faibles doses, i.e. : quand le nombre des cellules pré-cancéreuses est faible. De prime abord, ceci semble improbable : par exemple, les individus non irradiés qui développeraient un cancer du colon, peuvent avoir porté un faible nombre de cellules précancéreuses coliques ayant échappé à l'immunosurveillance ou à tout autre mécanisme de défense.

### Conclusion

En résumé, l'AFS considère que « toutes ces données suggèrent une moindre efficacité des faibles doses, voire l'existence d'un seuil qui pourrait être lié soit à l'absence de mise en œuvre des mécanismes de signalisation et de réparation pour les très faibles doses, soit à l'association apoptose + réparation non fautive + immunosurveillance, sans qu'il soit possible, en l'état actuel de nos connaissances, de fixer le niveau de ce seuil (entre 5 et 50 mSv ?) ou d'en démontrer l'existence. » À l'opposé, nous pensons qu'il n'y a pas de preuves convaincantes contre le fait que le processus standard de réparation de l'ADN (impliquant des réparations fautives) soit absent à très faibles doses (de plus, il existe quelques preuves in-vivo [8] que ce processus existe à très faibles doses), pas plus qu'il n'existe de preuves du fait que toutes les cellules à l'ADN lésé par de très faibles doses soient éliminées par immunosurveillance ou processus de mort cellulaire.

En l'absence de preuves solides pour un processus de restitution *ad integrum* sans erreur qui serait spécifique des faibles doses, nous pensons que la thèse microdosimétrique de linéarité demeure l'approche la plus crédible scientifiquement, conduisant à extrapoler le risque pour les très faibles doses à partir des études épidémiologiques pour des doses plus élevées. Comme l'AFS, nous pensons que la signalisation inter-cellulaires peut modifier la relation dose-risque par rapport à une relation linéaire [9] mais la magnitude et même la direction de ces modifications restent inconnues [2].

### RÉFÉRENCES

- [1] Tubiana M, Aurengo A, Averbeck D, Bonnin A, Le Guen B, Masse R, Monier R, Valleron AJ and de Vathaire F, Dose-effect relationships and estimation of the carcinogenic effects of low doses of ionizing radiation, Institut de France, Académie des Sciences, 2005 ; [www.academie-medicine.fr/upload/base/rapports\\_227\\_fichier\\_lie.rtf](http://www.academie-medicine.fr/upload/base/rapports_227_fichier_lie.rtf).
- [2] Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB and Zaider M, Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 2003; 100:13761-6 (2003).
- [3] Rossi HH and Kellerer AM, Radiation carcinogenesis at low doses. Science 1972; 175:200-2.
- [4] Mole RH, Childhood cancer after prenatal exposure to diagnostic X-ray examinations in Britain. Br. J. Cancer 1990; 62:152-68.
- [5] Coppola M, Eickel R, Fitzgerald M, Pirwitz D, Porro F and Booz J, Experimental evaluation of the spectral energy deposition in small volumes by low-LET radiations. In: Proceedings, Fifth Symposium on Microdosimetry; Booz J, Ebert HG and Smith BGR, Eds. 1976; CEC, Luxembourg.
- [6] Doll R and Wakeford R, Risk of childhood cancer from fetal irradiation. Br. Radiol. J. 1997; 70:130-9.
- [7] Rothkamm K and Löbrich M, Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2003; 100:5057-62.
- [8] Löbrich M, Rief N, Kuhne M, Heckmann M, Fleckenstein J, Rube C and Uder M, In vivo formation and repair of DNA double-strand breaks after computed tomography examinations. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005; 102:8984-9.
- [9] Belyakov OV, Mitchell SA, Parikh D, Randers-Pehrson G, Marino S, Amundson SA, Geard CR and Brenner DJ, Biological effects in unirradiated human tissue induced by radiation damage up to 1 mm away. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2005; 102:14203-8.