

# Controverse : les faibles doses de radiations ionisantes sont-elles carcinogéniques ?

En avril 2005, l'Académie française de médecine et l'Académie française des sciences ont présenté un rapport sur « La relation dose-effet et l'estimation des effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants ». Ce rapport s'est attaqué à un postulat très fort de la radioprotection depuis près de 40 ans : la relation linéaire sans seuil entre la dose de radiations ionisantes et le risque de cancer. L'enjeu est de taille. La relation linéaire sans seuil est la justification ultime et la base de la politique de santé publique de radioprotection concernant les irradiations de faibles doses, en pratique des doses inférieures à 50 milliSievert, c'est-à-dire l'irradiation environnementale et les radiations délivrées par des actes de radiologie diagnostique. Schématiquement, si les effets pour la santé à ces doses ne sont pas seulement faibles, et donc difficiles à identifier, mais nuls en dessous d'un seuil précis qui resterait à définir, de nombreux pans des politiques publiques dans ce domaine n'ont pas de justifications scientifiques. Ce rapport a été publié après une étude de l'estimation de la part de cancer attribuable au radiodiagnostic [1]. Cette estimation n'était pas issue de l'observation d'une cohorte ou d'une méthodologie cas-témoin, mais construite précisément sur la linéarité, sans seuil, de la relation entre le risque de cancer et la dose de radiations ionisantes. Cette étude concluait que 0,6 % à 3 % des cancers seraient attribuables au radiodiagnostic. Si la relation linéaire sans seuil n'est pas fondée, les estimations de cette étude ne seraient que des constructions de l'esprit. Ce numéro du BEH a souhaité donner la parole aux points de vue opposés sur ce sujet, à travers deux courts textes qui mettent à plat les problématiques. Ces textes sont écrits par les

acteurs de ce débat. Il est bien-sûr possible à la fois de consulter des documents plus complets comme le rapport de l'Académie française des sciences ([www.academie-medicine.fr/upload/base/rapports\\_227\\_fichier\\_lie.rtf](http://www.academie-medicine.fr/upload/base/rapports_227_fichier_lie.rtf)) et une mise à jour de Mr Brenner [2]. On doit enfin noter qu'après réception des deux contributions que nous rapportons ici, le Centre international de recherche sur le cancer a rapporté une très large étude épidémiologique portant sur plus de 400 000 travailleurs du nucléaire exposés à des faibles doses, malgré tout supérieures aux expositions usuelles en radiodiagnostic conventionnel (médiane 19 mSv) [3]. Cette dernière étude ajoute une information dans ce débat qui est aujourd'hui tout à fait ouvert et que l'on peut retrouver dans un numéro récent de la revue *Radiation and Environmental Biophysics* [4-6].

## RÉFÉRENCES

- [1] Berrington dG, Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004;363:345-51.
- [2] Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT et al. 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.
- [3] Cardis E, Vrijheid M, Blettner M et al. Risk of cancer after low doses of ionizing radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005; 331:77.
- [4] Tubiana M, Aurengo A, Averbeck D, Masse R (2006). Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship. *Radiat. Environ. Biophys.* 44, 245-51.
- [5] Brenner DJ, Sachs RK (2006) Estimating radiation-induced cancer risks at very low doses: rationale for using a linear no-threshold approach. *Radiat. Environ. Biophys.* 44, 253-6.
- [6] Breckow J (2006) Linear-no-threshold is a radiation-protection standard rather than a mechanistic effect model. *Radiat. Environ. Biophys.* 44, 257-60.

## Point de vue d'experts de l'Académie française de médecine et de l'Académie française des sciences

Maurice Tubiana ([maurice.tubiana@biomedicale.univ-paris5.fr](mailto:maurice.tubiana@biomedicale.univ-paris5.fr)), André Aurengo, Dietrich Averbeck

Au nom du groupe de travail du rapport

« La relation dose-effet et l'estimation des effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants<sup>1</sup> »

Une surestimation des risques des faibles doses des rayonnements ionisants peut sembler sans inconvénient, ne conduisant au pire qu'à une surprotection superflue. C'est pourquoi, dans les années 1960, la Commission internationale de radioprotection a introduit une relation linéaire sans seuil (RLSS) pour estimer les risques des faibles doses de ces rayonnements, notamment rayons X ou gamma. Cette relation qui postule que le risque de cancer radio-induit est proportionnel à la dose, si faible soit-elle, a plusieurs avantages : simplification administrative puisqu'il suffit d'une règle de trois pour estimer le risque et estimation d'une prudence maximale, afin de rassurer le public d'après les optimistes, mais qui, en réalité, a plutôt accru son inquiétude.

La nouvelle réglementation sur les examens radiologiques a changé la donne puisqu'avant d'effectuer un examen radiologique, elle impose de mettre en balance le bénéfice médical qu'il peut apporter (dépistage, diagnostic ou traitement) et les risques qu'il induit. Dès lors, une surestimation du risque pourrait faire renoncer à des examens utiles et avoir un effet négatif en santé publique. Les académies des sciences et de médecine ont demandé à un groupe de travail d'étudier la validité de cette relation dans le domaine des faibles doses (< 100 mSv) et des très faibles doses (< 10 mSv) qui est celui des examens radiologiques qui délivrent des doses de 0,1 à 20 mSv par examen.

Rappelons que l'irradiation naturelle à laquelle nous sommes soumis varie en France entre 1,5 mSv/an et 6 mSv/an (rayons cosmiques, radioéléments naturels présents dans l'organisme et la croûte terrestre).

La RLSS impliquerait que les mécanismes de réparation des lésions créées par une irradiation aient la même efficacité par unité de dose quelle que soit la dose, donc que la probabilité d'un effet mutagène et cancérogène est constante par unité de dose. Or, on sait maintenant que les mécanismes de défense contre les rayonnements X ou gamma (réparation de l'ADN, et mort cellulaire) et la probabilité d'induction d'un cancer (par unité de dose) varient en fonction de la dose et du débit de dose pour les rayonnements gamma.

## Réparation de l'ADN

Contrairement aux données classiques, des résultats récents montrent que la probabilité de réparation fautive de l'ADN n'est pas constante quels que soient la dose et le débit de dose et donc que l'effet mutagène varie avec ces paramètres :

- quand la dose augmente, le nombre de lésions simultanément présentes dans la cellule augmente et la probabilité de réparation fautive augmente [1] ;
- la probabilité de mutation augmente avec le débit de dose [2] ;
- pour des doses inférieures à 200 mSv, l'effet léthal par unité de dose est plus grand (et corrélativement l'effet mutagène plus faible puisque les cellules dont l'ADN a été lésé meurent davantage). Ce phénomène d'hypersensibilité disparaît pour des doses plus élevées, ce qui semble dû à l'activation de

<sup>1</sup>Maurice Tubiana (président), André Aurengo (rapporteur), Dietrich Averbeck, André Bonnin, Bernard Le Guen, Roland Masse, Roger Monier, Alain-Jacques Valleron, Florent de Vathaire [http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/pdf/dose\\_effet\\_07\\_04\\_05\\_gb.pdf](http://www.academie-sciences.fr/publications/rapports/pdf/dose_effet_07_04_05_gb.pdf)

certaines systèmes de réparation dans lesquels l'enzyme PARP joue un rôle ;

- après une irradiation courte et intense, on observe des variations rapides et brutales de la radiosensibilité des cellules survivantes dans lesquelles des mécanismes enzymatiques sont impliqués ;

- la diminution après une première irradiation à faible dose de la radiosensibilité in vivo et in vitro est bien établie (phénomène d'adaptation).

L'ensemble de ces données expérimentales montre une variation de l'efficacité des systèmes de réparation en fonction de la dose ou du débit de dose qui peut être causée par divers mécanismes (activation des systèmes de réparation, arrêt temporaire du cycle, augmentation de l'efficacité de la réparation quand le nombre de lésion est petit, etc.).

### Mort des cellules dont l'ADN a été lésé

À côté de la réparation de l'ADN, le second mécanisme de sauvegarde est la mort des cellules dont l'ADN a été lésé (la mort d'une petite proportion de cellules dans un organisme multicellulaire peut facilement être compensée) :

- l'activation des systèmes de défense (réparation de l'ADN, apoptose) est provoquée par un système de signalisation intracellulaire (ou sont impliqués les enzymes ATM et ATR). En l'absence de cette activation, la réparation est peu efficace et les cellules lésées meurent. Or deux séries d'expériences [3,4] montrent que les très faibles doses et débits de doses de rayonnements gamma ne provoquent pas cette activation. Dans ces expériences après irradiation, on observe, initialement, une relation linéaire entre la dose et le nombre de cassures doubles brins de l'ADN. Mais si la dose est faible (quelques mSv) on ne décèle pas de réparation de l'ADN et, après mise en culture, le nombre de cellules porteuses de cassures doubles brins revient à la normale, ce qui s'explique par la mort des cellules où existaient des lésions doubles brins, donc potentiellement dangereuses ;

- l'apoptose (ou mort programmée) est provoquée par une irradiation avec une fréquence qui dépend de la dose et du débit de dose. Elle débarrasse l'organisme d'une proportion variable de cellules lésées ;

- la variation de l'efficacité des systèmes de défense avec la dose est en accord avec les études effectuées avec des puces à ADN qui montrent que même après de très faibles doses, il y a modification de la transcription d'un nombre important de gènes mais que selon la dose ce ne sont pas les mêmes gènes dont la transcription est modifiée ce qui suggère l'existence de plusieurs stratégies de défense en fonction de la dose et du débit de dose.

En résumé les mécanismes de défense sont plus efficaces à faible dose qu'à forte dose, ce qui contredit l'hypothèse de base de la RLSS, mais ne signifie pas que ces mécanismes soient infaillibles à faible dose.

### Cancérogénèse

Les données récentes de la cancérogénèse montrent que la probabilité pour une lésion de l'ADN d'initier un cancer dépend du nombre de lésions existantes dans la même cellule et les cellules voisines. Il en résulte que l'effet cancérogène (par unité de dose) varie avec la dose :

- ces données confirment le rôle des interactions cellulaires et de diverses cytokines au cours de ce processus [5]. La probabilité d'échappement des cellules initiées et donc de cancer est plus grande quand la proportion de cellules lésées ou tuées est élevée.

Cette conclusion est en accord avec les données expérimentales qui montrent qu'à dose égale une irradiation homogène est plus cancérogène qu'une irradiation non homogène dans laquelle les cellules irradiées sont en contact avec les cellules non irradiées (à travers une grille par exemple) et avec les données expérimentales et humaines observées après contamination par des radioéléments émetteurs  $\alpha$  (radium ou thorium). Dans ce cas, jusqu'à des doses de quelques Gy aucun effet cancérogène n'est observé chez l'homme ou l'animal alors que pour des doses plus élevées la fréquence des cancers induits s'accroît brutalement. L'existence d'un seuil est indiscutable pour les ostéosarcomes observés chez les peintres en cadran lumineux contaminés par la peinture au radium et les cancers du foie observés chez les malades à qui l'on avait injecté du thorotrast. Dans les deux cas, quelques cellules sont très fortement irradiées (dose environ 400 mGy) et sont entourées de cellules saines. Deux explications sont possibles : les

cellules irradiées réparent les lésions, ou leur prolifération est contrôlée par les cellules saines qui les entourent. L'existence dans ces cas, d'un seuil est incompatible avec la RLSS. Comme les particules  $\alpha$  ont une efficacité cancérogène supérieure à celle des électrons, ce résultat montre la puissance des mécanismes de défense tissulaire.

### Le rapport conjoint des deux académies françaises et le rapport BEIR 7\* aboutissent à des conclusions différentes

Sur le plan épidémiologique, il n'y a pas de divergence, les deux rapports considèrent qu'il n'y a pas de preuve d'un effet cancérogène pour des doses inférieures à 100 mSv. Cependant, le rapport des deux académies déconseille l'utilisation de la RLSS pour estimer les risques des faibles doses, alors que le rapport BEIR 7 prescrit son usage tout en reconnaissant les incertitudes qui pèsent sur elle.

#### Comment expliquer ces divergences ?

En ce qui concerne la réparation de l'ADN le rapport BEIR 7 indique que l'abondance de lésions dans une cellule influence la qualité de la réparation mais n'en tire aucune conclusion contrairement au rapport conjoint. Il admet l'hypersensibilité initiale mais en minimise l'importance et, comme le mécanisme qui la sous-tend est encore mal connu, considère qu'on ne peut pas encore en tenir compte.

Le rapport BEIR 7 exprime le même scepticisme à propos des travaux de Vilenchik [2] sur la variation des effets mutagènes par unité de dose et dit que comme les systèmes de réparation de l'ADN ne sont pas inductibles, il ne devrait pas exister de variation de leur efficacité. Le rapport conjoint souligne que l'efficacité de la réparation peut être modulée par divers facteurs liés au débit de dose, tels que l'arrêt temporaire de cycle qui donne aux cellules des délais variables en fonction de la dose pour réparer les lésions, la stimulation de divers systèmes de réparation, etc.

L'induction des systèmes de détoxification et d'anti-oxydants provoquée par une irradiation peut réduire le nombre de lésions avec une efficacité qui dépend de la dose.

Le rapport BEIR 7 cite les articles de Rothkamm et Collis [3,4] mais, sans discuter le devenir des cellules lésées, il exprime des doutes sur la validité des données expérimentales. Or une récente publication de Lobjich [6] confirme la validité de la technique utilisée et contrairement à ce qui a été dit, ne remet pas en cause le décès des cellules lésées après une dose très faible (1,2 mGy).

Par ailleurs, sur le plan épidémiologique, le rapport BEIR accorde beaucoup d'importance aux effets cancérogènes de l'irradiation in-utero après des doses de 10 mSv, en se fondant sur des articles déjà anciens. Le rapport conjoint met en doute la validité de ces résultats en raison : a) des incertitudes concernant la dose délivrée au cours de ces examens ; b) des contradictions entre les données publiées, notamment l'absence d'effet leucémogène dans des études récentes [7,8] ; c) des contradictions avec les observations faites après les explosions atomiques au Japon.

Un des arguments avancé par le rapport BEIR est qu'un électron traversant un noyau peut y délivrer une dose de 6 mGy. Or cet événement est rare et l'immense majorité des cellules reçoivent des doses de l'ordre de 1 mGy. Les cellules ayant reçu des doses de 6 mGy seront donc isolées au milieu de cellules peu irradiées. L'étude des conséquences des contaminations par de faibles doses de radioéléments  $\beta$  ou  $\alpha$  montre que dans ces conditions on n'observe pas d'effet cancérogène chez l'animal ou l'homme, sans doute parce qu'on est dans des conditions où les défenses ont leur maximum d'efficacité.

Les tenants de la relation linéaire sans seuil devraient pour soutenir leur thèse démontrer la constance de la probabilité de réparation fautive par unité de dose, ainsi que la constance de probabilité pour une lésion de l'ADN de donner naissance à un cancer quel que soit le nombre d'autres lésions de l'ADN dans la même cellule et les cellules voisines. En l'absence de cette démonstration, l'usage de la RLSS, pour estimer l'effet nocif des doses de l'ordre de quelques mGy, n'est fondé sur aucune donnée scientifique. Cependant, l'absence de validité de la RLSS ne signifie pas absence d'effet cancérogène pour des faibles

\* Les rapports du BEIR (*Biological Effects of Ionizing Radiation*) sont rédigés par un comité d'experts internationaux et sont édités par les éditions 'National Academies', disponibles sur le site [www.nap.edu](http://www.nap.edu). Mr Brenner et Mr Sachs sont auteurs de nombreux travaux sur les effets biologiques des radiations ionisantes et ne sont pas membres du comité BEIR qui a conduit au 7<sup>e</sup> rapport mentionné ici.

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.