



EDITO

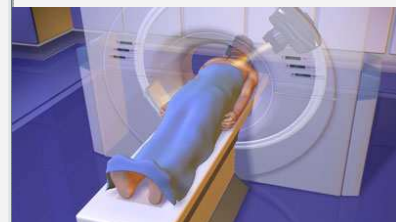
Quel que soit le stade d'évolution de la tumeur et quel que soit le protocole thérapeutique, la radiothérapie occupe une place importante dans le traitement de nombreux cancers, car elle limite le risque de récives locales. Le problème essentiel est de minimiser les séquelles et les complications par l'utilisation d'une technique rigoureuse évitant les recoupements des champs et limitant les doses aux organes critiques proches ou inclus dans les volumes traités, tout en conservant une bonne efficacité du traitement. Malgré les progrès réalisés en radiothérapie permettant une optimisation de la dose délivrée, l'incidence des seconds cancers radio-induits a augmenté. Leur genèse fait encore l'objet de nombreuses questions. Nous vous invitons à découvrir certains aspects de ce sujet complexe dans l'Info+ de ce numéro de Prosinfo

Carole ROUSSE

Autorité de Sûreté Nucléaire

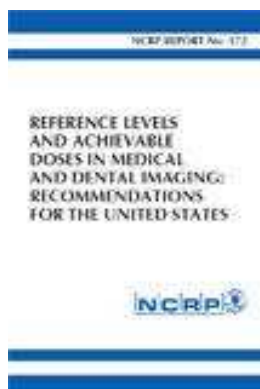
Adjointe au directeur des rayonnements ionisants et de la santé

Bureau expositions en milieu médical



REGARD SUR ...

Reference levels and achievable doses in medical and dental imaging: Recommendations for the United States



Le rapport 172 du NCRP pose les bases du développement et de la mise en application de recommandations sur les doses optimales de rayonnements ionisants utilisées dans le cadre des procédures de diagnostic radiologique médical aux Etats-Unis. Le but est d'obtenir une qualité d'image suffisante permettant d'atteindre l'objectif clinique tout en évitant d'exposer le patient à une dose inutile de rayonnements ionisants. Des recommandations pour les niveaux de référence diagnostique (Diagnostic Reference Levels, DRLs), ainsi que pour les doses médianes par procédure sont fournies pour les examens radiographiques et fluoroscopiques, la tomographie, et les radiographies dentaires. De plus, des niveaux de référence (RLs) sont précisés dans le cadre des procédures de radiologie interventionnelle et de médecine nucléaire. Par ailleurs, les données dosimétriques et scientifiques à partir desquelles ont été établies ces recommandations, sont décrites dans ce rapport.

www.ncrppublications.org/Reports/172

DANS CE NUMÉRO

Editorial C. Rousse

Regard sur... :

NCRP Report No. 172

AAPM Report No. 217

Actualité

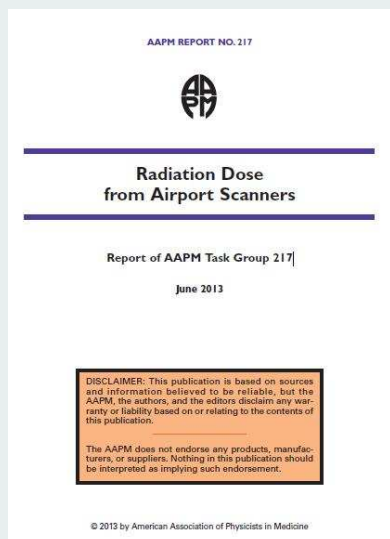
Info +: SECOND CANCER APRES RADIOTHERAPIE

Agenda des prochains mois

Nota bene : les rendez-vous à ne pas manquer

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea



Radiation Dose from Airport Scanners - AAPM REPORT NO. 217 – juin 2013

L'association américaine des physiciens médicaux vient de publier une étude indépendante sur les doses délivrées lors de l'utilisation des scanners dans les aéroports avant l'embarquement des passagers. Ces appareils à rayons X ont été testés tant chez le fabricant qu'à l'aéroport.

Lors de ces campagnes de mesure, les doses à l'organe et les doses efficaces reçues par des passagers, de poids et taille variable, ont été collectées. Les auteurs de l'étude ont obtenu les résultats suivants : pour un homme standard mesurant 1,79 m et pesant 73,2 kg, la dose efficace délivrée lors d'un passage est de 11,1 nSv (nanosievert = 10^{-9} Sv) et la dose à la peau est de 40,4 nGy (nanogray = 10^{-9} Gy). Les auteurs précisent que cette dose efficace est comparable à celle reçue en 12 secondes par un passager lors d'un vol aérien.

Les investigateurs ont mené cette étude sur la base d'un travail volontaire et non rémunéré en coopération avec le fabricant du scanner ; toutefois la collecte des données et les mesures ont été réalisées uniquement par des membres de l'association.

www.aapm.org/pubs/reports/RPT_217.pdf

POTASSIUM IODIDE (KI) TO BLOCK THE THYROID FROM EXPOSURE TO I-131: CURRENT QUESTIONS AND ANSWERS TO BE DISCUSSED

Cette revue de synthèse bibliographique rassemble les questions encore en suspens quant au traitement d'une exposition à l'iode-131 par l'iodure de potassium. Quelques éléments de réponse sont abordés sur :

- » le risque de cancer après exposition à l'iode radioactif chez l'adulte ;
- » l'influence de l'apport nutritionnel en iode stable et de la prise de certains médicaments sur l'absorption d'iode radioactif au niveau de la thyroïde ;
- » la conduite à tenir en cas de rejets répétés d'iode radioactif dans l'environnement ;
- » les effets indésirables du traitement par l'iodure de potassium et les alternatives thérapeutiques.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23475155

CANCER RISK IN 680,000 PEOPLE EXPOSED TO COMPUTED TOMOGRAPHY SCANS IN CHILDHOOD OR ADOLESCENCE: DATA LINKAGE STUDY OF 11 MILLION AUSTRALIANS

Cette étude australienne s'est intéressée au risque de développer un cancer après une ou plusieurs expositions par scanner (CT-scan) pendant l'enfance ou l'adolescence. Les données ont été extraites du système d'assurance maladie australien "Medicare" et du registre australien des cancers. 10 939 680 personnes ont été incluses dans la cohorte. 680 211 (6,2%) ont été transférées dans le groupe exposé au scanner pendant l'étude selon le schéma ci-dessous.

Les tendances suivantes ont été notées concernant le rapport des taux d'incidence :

- » une diminution lorsque l'âge lors de la première exposition augmente ;
- » une augmentation avec le nombre de scanners ;
- » une corrélation entre la localisation anatomique de l'exposition au scanner et celle où s'est développé le cancer.

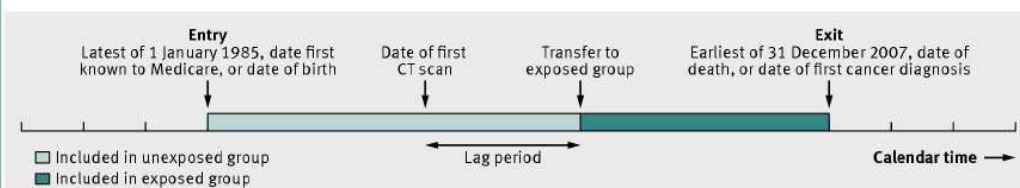


Schéma décrivant l'entrée dans la cohorte des participants, puis leur transfert éventuel vers le groupe 'exposé', lorsqu'aucun cancer n'a été diagnostiqué pendant l'année suivant le scanner.

Le suivi a été de 9,5 ans et 17,3 ans en moyenne dans les groupes exposé et non exposé, respectivement. 3150 personnes ont développé un cancer dans le groupe exposé et 57 524 dans le groupe non exposé. Tous types de cancer confondus, l'incidence dans le groupe exposé est supérieure de 24 % à celle du groupe non exposé (rapport des taux d'incidence = 1,24 ; IC 95 : 1,20 – 1,29). L'excès de cas de cancers dans le groupe exposé est estimé à 608 au total. L'excès d'incidence (estimé le 31 décembre 2007) est de 9,38 pour 100 000 personnes exposées et par an.

La dose efficace moyenne a été estimée à 4,5 mSv par scanner, d'après une revue des doses rapportées dans la littérature.

Les auteurs recommandent de sensibiliser les médecins prescripteurs aux risques potentiels d'un scanner, de limiter son utilisation aux indications cliniques qui le justifient, et de diminuer les doses autant que possible.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23694687

BODY CT SCANNING IN YOUNG ADULTS: EXAMINATION INDICATIONS, PATIENT OUTCOMES, AND RISK OF RADIATION-INDUCED CANCER

Cette étude rétrospective multicentrique réalisée dans trois hôpitaux de Boston porte sur 21 945 patients âgés de 18 à 35 ans, et ayant subi un scanner thoracique (16 851 examens) ou abdomino-pelvien (24 112 examens) entre 2003 et 2007, toutes indications confondues (cancer, traumatisme, etc). Le suivi a duré 5,5 ans en moyenne. La dose efficace moyenne a été estimée à 7 mSv pour un scanner thoracique et à 10 mSv pour un scanner abdomino-pelvien. L'incidence et le nombre de décès par cancer radio-induit attendus ont été calculés par la méthode du BEIR VII (Biological Effect of Ionizing Radiation) : les risques de décès par cancer radio-induit attendus sont de 0,1% (5 cas sur 8 057 patients) et 0,1% (11 cas sur 13 888 patients) pour les patients ayant subi un scanner thoracique et abdomino-pelvien, respectivement. Ces résultats ne varient pas dans le sous-groupe des patients non-cancéreux constitué de 14 436 patients.

Au cours du suivi, 7,1% des patients (575 sur 8057) ayant subi un scanner

thoracique et 3,9% d'entre eux (546 sur 13888) un scanner abdominal, sont décédés.

Les auteurs concluent que la mortalité liée à une comorbidité, dans cette cohorte de jeunes adultes, est bien plus élevée que le risque à long-terme de décès par cancer radio-induit.



www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23386731

RET/PTC AND PAX8/PPAR γ CHROMOSOMAL REARRANGEMENTS IN POST-CHERNOBYL THYROID CANCER AND THEIR ASSOCIATION WITH IODINE-131 RADIATION DOSE AND OTHER CHARACTERISTICS

La relation entre une exposition à l'iode-131 pendant l'enfance et l'apparition de cancer de la thyroïde est connue. Le carcinome papillaire est le principal type de tumeur de la thyroïde radio-induite et représente la majorité des tumeurs recensées après l'accident de Tchernobyl dans la région concernée. L'objectif de cette étude est d'identifier une relation éventuelle entre plusieurs types de mutations observées dans des tumeurs post-Tchernobyl et une exposition à l'iode-131 associée à d'autres paramètres.

Les auteurs ont effectué une analyse des mutations sur 62 carcinomes papillaires d'une cohorte de patients ukrainiens, âgés de moins de 18 ans en 1986 et ayant reçu des doses à la thyroïde comprises entre 0,008 et 8,6 Gy.

Les résultats indiquent que :

- des réarrangements RET/PTC sont présents dans 35% des cas, tandis que des mutations ponctuelles BRAF et RAS sont présentes respectivement dans 15% et 8% des cas,
- deux tumeurs portant le réarrangement PAX8/PPAR γ ont été recensées,
- une association

<http://cat.inist.fr/?aModele=afficheN&cpsidt=27300471>

négative significative a été mise en évidence entre une exposition à l'iode-131 et les mutations BRAF et RAS,

- une courbe a été observée entre une exposition à l'iode-131 et les réarrangements RET/PTC et PAX8/PPAR γ avec un point d'inflexion à 1,6 Gy.

A la différence des mutations ponctuelles, les réarrangements sont le plus souvent associés à un lieu de résidence comme dans la région de Zhytomyr, connue pour une déficience en iode stable de ses habitants, à des sujets plus jeunes au moment de l'exposition ou enfin de sexe masculin.

En conclusion, cette étude met en évidence, pour la première fois, des réarrangements PAX8/PPAR γ au niveau de tumeurs post-Tchernobyl. Elle montre, par ailleurs, une association entre la présence de réarrangements chromosomiques et une exposition à de l'iode-131, qui n'est pas vérifiée avec les mutations ponctuelles. Enfin, la déficience en iode pourrait jouer un rôle dans l'apparition de réarrangements RET/PTC.

ISSUES IN LOW DOSE RADIATION BIOLOGY: THE CONTROVERSY CONTINUES. A PERSPECTIVE.

Cette revue présente les controverses relatives à l'interaction des rayonnements ionisants sur la santé de l'homme à faibles doses. Dans une première partie, les auteurs ciblent leur analyse sur les effets liés à l'utilisation des scanners aux rayons X dans les aéroports, de la mammographie, du scanner médical à visée diagnostique notamment chez l'enfant, l'irradiation naturelle et la remédiation de sites pollués, en soulignant la difficulté de réaliser des études en radiobiologie pour des doses absorbées dans la gamme du mGy et leur interprétation délicate.

Des progrès significatifs ont néanmoins été réalisés dans la compréhension des mécanismes d'action des faibles doses sur l'ADN et la cellule. Cependant, des questions demeurent sur la réparation de l'ADN, les effets non ciblés (comme l'instabilité génomique), les effets de voisinage (bystander effects) et l'élimination des cellules affectées. Ainsi, la réparation *in vitro* pourrait différer de la réparation *in vivo*. La réponse d'une exposition aux rayonnements ionisants varie en fonction de la dose, du débit de dose, du délai considéré après l'irradiation. De plus, les effets sur la santé dépendent également du sexe, de l'âge au moment de l'exposition et de l'organe considéré. Plusieurs marqueurs d'irradiation sont utilisés (les foci γ H2AX, les réarrangements chromosomiques, l'induction de mutation...), sans être pour autant systématiquement reliés à un effet néfaste sur la santé. Les auteurs constatent qu'après des décennies de recherche en radiobiologie, les réponses aux questions restent incomplètes. Ils soulignent que ces études sont à poursuivre afin de fournir les bases mécanistiques pour la compréhension des données épidémiologiques.

Dans une deuxième partie, les auteurs proposent des pistes de recherche afin d'obtenir des réponses 'efficaces' à ces questions, compte tenu des implications scientifiques, sociales, économiques et éthiques potentielles dans le contexte actuel d'une interface entre l'Homme et les rayonnements ionisants. En effet, leur impact croît dans le domaine médical, alors qu'il reste potentiel suite à des événements nucléaires.

www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23560636

Les progrès réalisés en radiothérapie ont nettement augmenté les chances de survie d'un grand nombre de patients atteints de cancer. De ce fait, il est apparu important de synthétiser les connaissances acquises sur les conséquences à long terme des traitements contre le cancer. De toutes les complications tardives possibles liées à une radiothérapie, l'une des plus graves est le développement d'un second cancer (Doyen, 2010).

Depuis quelques années, on note une augmentation significative de la fréquence des seconds cancers radio-induits, qui semble directement liée à l'augmentation de la durée de vie des patients et à la dose délivrée. En effet, si

la radiothérapie permet la guérison de cancers, elle favorise aussi le développement de cancers radio-induits en dehors des champs d'irradiation. La quantification du risque en fonction de la dose est encore mal connue et donne lieu à des controverses.

La **radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle à modulation d'intensité** (RCMI) rend possible l'optimisation de la dose à des volumes cibles complexes jouxtant d'autres structures saines à risque, ce qui permet de limiter la dose aux organes à proximité des lésions tumorales, en particulier dans le cadre d'irradiations prostatique et ORL. Cependant, de

nombreux faisceaux de rayonnements ionisants de petite taille augmentent les imprécisions en termes de dose délivrée. L'intérêt de la **tomothérapie** est de protéger les tissus normaux en ne les exposant qu'à une dose faible de rayonnements ionisants, tout en délivrant à la tumeur une dose plus élevée et donc plus efficace. La figure ci-dessus montre les pourcentages de risque, après tomothérapie, de développer un second cancer au niveau des zones exposées en bordure du champ d'irradiation. La **protonthérapie** s'avère pertinente pour les traitements nécessitant une très grande précision.

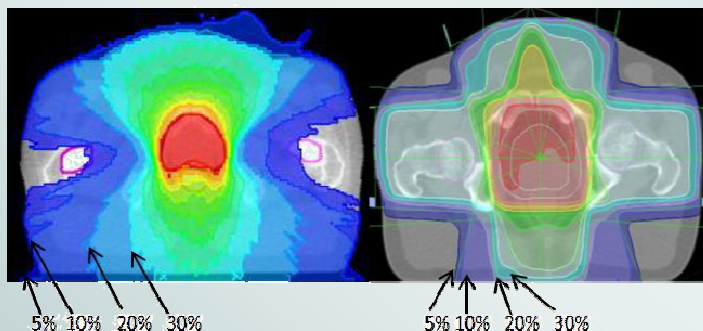


Exemples de nouvelles modalités de radiothérapie

radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle à modulation d'intensité (RCMI), radiothérapie conventionnelle dans laquelle on module la fluence (quantité de photons par unité de surface) des faisceaux en cours de séance,

tomothérapie, technique couplant un scanner et un accélérateur de particules miniaturisé qui tourne autour du patient en «spirale», pendant que la table de radiologie se déplace longitudinalement. L'appareil est aussi capable de faire varier son ouverture au cours de l'irradiation permettant une radiothérapie avec modulation d'intensité,

protonthérapie, à cause des propriétés balistiques avantageuses des protons.



Comparaison radiothérapie conventionnelle - tomothérapie (prostate)

Radiothérapie et induction tumorale

Une étude britannique récente a estimé que, parmi les 298 000 nouveaux cas de cancer enregistrés au Royaume-Uni en 2007, 1346 sont liés à une radiothérapie reçue antérieurement (soit environ 0,45%). Ces seconds cancers se développent par ordre de fréquence après une radiothérapie administrée dans le cadre d'un cancer du poumon (23,7% du total), d'un cancer de l'œsophage (13,3%) ou d'un

cancer du sein chez la femme (10,6%) (Maddams, 2007). De même, une étude américaine rétrospective à partir des données du registre « Surveillance, Epidemiology and End Results » (SEER) a montré une augmentation du risque de survenue du cancer du sein, du poumon et autres cancers chez les jeunes patients ayant reçu une radiothérapie pour une maladie de Hodgkin (Curtis, 2006).

Dans le cadre du traitement des tumeurs gynécologiques, le lien entre une exposition aux rayonnements ionisants et l'apparition d'un second cancer a depuis longtemps été établi. Ainsi, après radiothérapie pour cancer du col utérin (30 à 60 Gy), le risque de cancer de la vessie est de 2 à 4 fois supérieur dans la population ayant été exposée (Boice, 1988). Par ailleurs, des études montrent qu'après une radiothérapie pour maladie de Hodgkin (dose supérieure à 40 Gy), le risque relatif de développer un cancer du sein est 8 fois supérieur. Ainsi, Sachs et al. ont créé un modèle mathématique mettant en évidence une corrélation directe entre l'augmentation des doses délivrées et l'élévation du risque de développer un second cancer chez des patientes ayant présenté un cancer du sein suite à une radiothérapie pour une maladie de Hodgkin. Cette étude montre notamment que des cycles répétés d'inactivation et de repopulation liés au fractionnement des doses de radiothérapie peuvent faciliter l'initiation de cellules précancéreuses, et donc augmenter significativement le risque de développer un second cancer (Sachs, 2007).

Lors d'une étude épidémiologique menée chez 14 361 enfants ayant subi une radiothérapie pour des tumeurs du cerveau ou des leucémies (survivants à 5 ans après traitement), Neglia et al ont montré une augmentation significative de second cancer primaire du système

nerveux central en fonction de la dose délivrée. Par ailleurs, les enfants irradiés tôt dans l'enfance semblent présenter un risque plus élevé de développer un gliome (1) radio-induit en raison d'une radiosensibilité accrue (Neglia, 2001).

Quelques définitions

Gliome : tumeur se développant aux dépens du tissu de soutien du système nerveux central. Certains restent bénins, d'autres évoluent vers une tumeur maligne, d'autres encore sont malins dès l'origine.

Sarcomes : Groupe très hétérogène de tumeurs pouvant se développer à partir de l'os (sarcomes osseux) ou des tissus de soutien non osseux (sarcomes des tissus mous) et représentant environ 2 % de l'ensemble des cancers.

Lupus : Maladie auto-immune chronique pouvant affecter la peau, les articulations, les reins, le cerveau et d'autres organes

Gènes suppresseurs de tumeurs : appelés aussi antioncogènes, ces gènes limitent la prolifération cellulaire, la perte de cette fonction favorisant la transformation et la croissance tumorale.

Gène MYC : Oncogène qui altère à la fois la croissance cellulaire et les checkpoints de la mort cellulaire accélérant la carcinogenèse.

La responsabilité de la radiothérapie dans le développement des sarcomes (2) a été démontrée dès le début du vingtième siècle. En 1904, Perthes a établi ce lien en décrivant un cas de sarcome à cellules fusiformes développé à la suite d'une irradiation reçue lors du traitement d'un lupus (3) (Perthes, 1904). Les sarcomes en territoire irradié des tissus mous (SETI) ont été définis à l'origine par Cahan et al. : ces tumeurs agressives surviennent

au sein de zones ayant été exposées aux rayonnements ionisants lors d'une radiothérapie réalisée 5 ans auparavant ou plus (Cahan, 1948). L'incidence des SETI semble progresser du fait de l'augmentation de la survie des patientes atteintes d'un cancer du sein et de l'utilisation de la radiothérapie à visée conservatrice du sein. En effet, le dépistage systématique de la population a abouti à un diagnostic plus précoce des cancers du sein et par conséquent augmenté la survie des patientes qui sont maintenant traitées par une radiothérapie à visée curatrice et conservatrice. Sans dépistage, ces patientes auraient présenté une évolution plus défavorable de leur cancer qui aurait été détecté à un stade plus tardif et traité par mastectomie (Karlsson, 1998). Par ailleurs, à partir de données issues du registre SEER, Huang et al ont montré une augmentation d'un facteur 16 des angiosarcomes (sarcomes issus des cellules endothéliales vasculaires) et d'un facteur 2 des sarcomes de façon globale chez les patientes traitées par radiothérapie pour cancer du sein par rapport à une cohorte témoin (Huang, 2001). Les facteurs de risque identifiés pour le développement SETI sont de deux types : des facteurs intrinsèques et des facteurs extrinsèques. Les facteurs intrinsèques sont le jeune âge lors du traitement et les facteurs génétiques. Les facteurs extrinsèques correspondent à la dose de rayonnements ionisants reçue, ainsi que l'association à des alkylants lors des radiothérapies potentialisées par la chimiothérapie (Menu-Branthomme, 2004).

Modifications cytogénétiques

A l'heure actuelle, les modifications cytogénétiques impliquées dans la tumorigenèse des SETI sont peu

connues. Deux hypothèses sont proposées :

1. L'existence de caryotypes polyclonaux présentant des translocations (réarrangements entre des bouts de chromosomes non homologues) simples et équilibrées,
2. L'observation d'altérations chromosomiques dans des caryotypes aneuploïdes (nombre de chromosomes supérieur ou inférieur à celui d'une cellule normale) très complexes. Les altérations des gènes RB1 et TP53, gènes suppresseurs de tumeurs (4) sont fréquentes. Selon une étude réalisée par Nakanishi et al., la fréquence des mutations de TP53 est plus élevée dans les SETI que dans les sarcomes sporadiques (Chauveinc, 1999).

Par ailleurs, Mertens et al. (Mertens, 2000) ont montré que la perte du locus 3p21 au niveau chromosomique semble plus fréquente dans les SETI que dans les sarcomes sporadiques. Récemment,



une étude génomique a mis en évidence une amplification importante du gène MYC (5) sur le locus 8q24. Cette altération génétique récurrente a été retrouvée dans 55% des angiosarcomes radio-induits.

Jacobsen et al. ont analysé le registre national danois des seconds cancers chez 6 187 patients traités pour un cancer testiculaire entre 1943 et 1987. Dix sarcomes histologiquement prouvés se sont développés dans ou en bordure du champ d'irradiation, soit un risque relatif multiplié par 3 (Jacobsen, 1993).

La majorité de ces sarcomes en territoire irradié sont survenus après irradiation pour un séminome. Moon a publié en 2006 une étude épidémiologique analysant le devenir de patients, 5 ans au moins après leur traitement pour adénocarcinome prostatique. Il a ainsi pu comparer 39 805 patients traités par radiothérapie externe à 94 541 patients qui n'en avaient pas subie. Moon a ainsi montré que le risque relatif de développer un second cancer au niveau vésical ou rectal est plus élevé dans la population irradiée (respectivement 1,63 et 1,6). De plus, il a mis en évidence une augmentation significative du risque de lymphome non hodgkinien, de leucémie myéloïde, et également de cancer du caecum, du côlon transverse, du cerveau, de l'estomac, du poumon, des bronches et de mélanome au sein de la même population en comparaison de témoins n'ayant pas subi de radiothérapie (Moon, 2006).

Par ailleurs, Neugut a réalisé une étude chez 141 761 patients inscrits dans le registre nord-américain SEER et pour lesquels un diagnostic de cancer de la prostate avait été posé entre 1973 et 1990. Parmi ces patients, 24,6% avaient subi une radiothérapie externe. Durant les cinq premières années après le traitement, on ne note pas d'augmentation du risque d'apparition d'un second cancer (vessie, rectum, ou leucémie). Cependant, au-delà de ce délai, Neugut met en évidence une élévation du risque relatif pour les cancers de la vessie, atteignant 1,5 après 8 ans, au niveau du groupe de patients ayant subi une radiothérapie (Neugut, 1997).

Sur la période 1973-1993, Brenner a comparé 51 584 patients traités pour un adénocarcinome prostatique par radiothérapie externe à 70 539 autres traités par chirurgie seule. Il a montré

que le risque de développer un second cancer du rectum ou de la vessie est plus élevé dans le groupe des patients irradiés. De plus, ce risque augmente avec le temps: il est de 15% supérieur après 5 ans et de 34% supérieur après 10 ans (Brenner, 2000).



Une étude épidémiologique américaine a évalué et quantifié le risque à long terme de développer un cancer solide après radiothérapie pour cancer du sein invasif diagnostiqué entre 1973 et 2000 chez 182 057 femmes ayant survécu à 5 ans après traitement. Cette cohorte a été choisie au sein des registres du programme américain NCI-SEER. Le risque relatif et l'excès de cas de second cancer ont été estimés en comparant les patientes ayant subi une radiothérapie et un traitement chirurgical à celles qui ont uniquement bénéficié d'un traitement chirurgical. Fin 2005, 15 498 seconds cancers solides, incluant 6491 cancers controlatéraux, ont été enregistrés. Le risque relatif (RR) de développer un second cancer solide est de 1,45 (intervalle de confiance 95% =1,33–1,58) pour les fortes doses au niveau des sites d'apparition des seconds cancers (c'est-à-dire pour des doses supérieures à 1 Gy: poumons, œsophage, plèvre, os et tissus mous) et de 1,09 (1,04–1,15) pour les cancers du sein controlatéraux (dose ≈1 Gy). En revanche, cette étude ne met pas en évidence d'augmentation du risque au

niveau des zones irradiées recevant des doses moyennes (0.5–0.99 Gy, RR=0.89 (0.74–1.06)) ou de faibles doses (<0.5 Gy, RR=1.01 (0.95–1.07)). Par ailleurs, les excès de cas de second cancer chez les patientes traitées par radiothérapie ont été estimés à 176 (95% IC=69–284) pour les cancers du sein controlatéraux, c'est à dire 5% (2–8%) du total des femmes ayant survécu plus d'un an après traitement, et à 292 (222–362) pour les autres cancers solides ou 6% (4–7%) du total. Ces risques sont en général plus faibles chez les patientes traitées récemment (après 1993) en raison de la réduction du volume irradié grâce à l'utilisation de la tomographie numérisée (Shank, 2000; Taylor, 2007). En revanche, les auteurs montrent une faible, mais significative augmentation du risque de développer un cancer du poumon au niveau des zones ayant reçu de fortes doses d'irradiation après chirurgie conservatrice.

Zablotska et al (2003) suggèrent que les patientes ayant subi une mastectomie ont été traitées plus fréquemment par une radiothérapie au niveau supraclaviculaire et intra-mammaire que celles qui ont subi une chirurgie conservatrice du sein, bien que les registres SEER ne fournissent pas d'informations détaillées à propos du traitement des patientes. En effet, Berrington et al. soulignent les limites liées à l'utilisation de ces registres dans le cadre de l'évaluation du risque de développer un second cancer après radiothérapie. La première est la perte de suivi médical des patientes qui déménagent hors de la zone couverte par le registre, entraînant une sous-estimation du nombre absolu de seconds cancers, et donc du risque absolu par excès. La seconde est le manque de données individuelles sur les champs d'irradiation réellement

appliqués lors de la radiothérapie, induisant des biais quant à la dosimétrie (Berrington, 2010). Par ailleurs, des études récentes (Hoening, 2008; Stovall, 2008) ont confirmé une plus ancienne (Boice, 1992) rapportant une augmentation du risque de développer un cancer du sein controlatéral après radiothérapie pour cancer du sein chez de jeunes patientes âgées de moins de 45 ans. Preston et al montrent que ce risque est particulièrement faible chez les femmes ménopausées (Preston, 2002). Cependant, ces résultats sont controversés par trois études (Berrington, 2010; Gao, 2003; Clarke, 2005) montrant un risque élevé à la fois chez les jeunes patientes et aussi parmi les femmes ménopausées. En effet, comme le traitement par radiothérapie n'est pas randomisé, le biais de sélection pourrait induire des différences entre les groupes traités liées au tabagisme ou à d'autres facteurs qui influencent le risque de développer un second cancer. Malheureusement, les informations sur les habitudes tabagiques ou autres facteurs confondants potentiels ne sont habituellement pas disponibles au niveau des registres du cancer du sein. Les auteurs de cette étude concluent que 5 à 6% des seconds cancers solides chez les patientes ayant subi une radiothérapie sont attribuables aux rayonnements ionisants, et que chez toutes les survivantes, la proportion tombe à 3%. Berrington et al., suggèrent que la plupart des seconds cancers solides induits après traitement d'un cancer du sein sont liés à d'autres facteurs de risque, tels que le mode de vie ou les prédispositions génétiques.

Influence des modalités de radiothérapie

Pour des doses allant de 0,5 à 2,5 Gy, on constate que les résultats des études épidémiologiques sur la survie des victimes d'Hiroshima-Nagasaki sont incompatibles avec ceux des cohortes de patients exposés pour raison médicale. Il semble que les incertitudes soient liées en partie à une dosimétrie approximative, voire inexistante en dehors des champs d'irradiation, alors qu'une proportion élevée de seconds cancers après radiothérapie se développent en bordure et hors champs. En effet, les nombreuses sources de rayonnements émises à la périphérie rendent complexes la dosimétrie hors champ : rayonnement diffusé interne du patient, rayonnement diffusé par les collimateurs ou les filtres, etc. Ainsi, il a été réalisé une réévaluation du risque de développer un second cancer chez les patients ayant subi une radiothérapie en utilisant les coefficients de risque spécifiques à chaque organe et en tenant compte à la fois de l'impact des nouvelles technologies comparé à celui de la radiothérapie conventionnelle et de l'influence des différents paramètres jouant sur la dose et la distribution de dose, comme le contour des organes par exemple, plutôt que d'utiliser les doses moyennes à l'organe (Joosten, 2013).

En effet, Kry et al. estiment que le risque de développer un second cancer est plus élevé avec l'utilisation des nouvelles techniques: 1,7% pour la radiothérapie conventionnelle, 2,1% pour la RCMI utilisant des RX de 10 MeV et 5,1% pour la RCMI à RX de 18 MeV (Kry, 2005). De même, Hall et al. montrent que le risque de second cancer radio-induit, 10 ans après le traitement initial, passe de 1% pour une radiothérapie classique à 1,75% avec une RCMI. Pour ces auteurs, cette élévation du risque s'explique par le fait

qu'un plus grand volume se trouve irradié, même si les doses délivrées en dehors du volume cible sont plus faibles.

Ruben et al. ont analysé les effets de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle et de la RCMI en termes de risque de néoplasie secondaire chez des patients atteints de cancer de la prostate, des voies aérodigestives supérieures ou du sein (Ruben, 2008). Deux modèles de relation dose-réponse ont été comparés : l'un où le risque était en plateau au-delà d'une dose équivalente à 2 Gy en une seule séance et l'autre où le risque diminuait au-delà de cette même dose. Les risques carcinogènes de la RCMI et de la radiothérapie conformationnelle tridimensionnelle se sont avérés comparables, pour toutes les localisations et quel que soit le modèle utilisé.

Cas des sarcomes en territoire irradié des tissus mous (SETI)

Les SETI apparaissent généralement au sein ou sur les bords d'un champ d'irradiation. A la lisière de ce champ, la dose de rayonnements ionisants n'est pas homogène. Elle peut être inférieure à la dose entraînant l'apoptose des cellules tumorales mais cependant induire des mutations génétiques au sein des cellules survivantes. La période de latence semble inversement proportionnelle à la dose, mais des cas de situations inverses ont été rapportés. Les nouvelles techniques de radiothérapie comme la modulation d'intensité (RCMI) sont aussi une cause de l'augmentation de l'incidence des SETI. En effet, d'une part elles impliquent l'utilisation de plusieurs champs pour délivrer une dose spécifique au centre de la tumeur et exposent donc un plus grand nombre de tissus normaux à une faible dose de rayonnements. D'autre part, elles

nécessitent un accélérateur avec une alimentation plus longue en termes de temps, ce qui entraîne des doses de rayonnement supérieures. Par conséquent, on estime que l'incidence des SETI peut augmenter de 0,5% avec la RCMI (Hall, 2006).

L'augmentation du risque de sarcome en territoire irradié lié à la RCMI reste donc controversée. Cependant, étant donné la latence de ces sarcomes et la surveillance à moyen et long termes des patients traités par irradiation, les avantages balistiques immédiats de la technique ne doivent pas être remis en cause.

Conclusion

La radiothérapie reste un des traitements indispensables dans le cas de cancers solides (sein, sphères ORL et gynécologique) pour lesquels le risque de développer un sarcome reste très faible vis-à-vis du risque de récurrence en l'absence de radiothérapie. Il ne semble pas prouvé que les protocoles actuels de radiothérapie optimisant le volume d'irradiation puissent réduire le nombre de cas de seconds cancers. En effet, le risque de développer un second cancer semble un peu plus élevé chez les patients traités par les nouvelles techniques de modulation d'intensité. De plus, les patientes traitées pour un cancer du sein ayant subi une radiothérapie peuvent présenter des facteurs de comorbidité les prédisposant davantage à la survenue d'un second cancer.

La cancérogenèse est un processus à long terme et d'origine multifactorielle. Ainsi, le diagnostic de second cancer radio-induit reste complexe du fait que :

➤ les rayonnements ionisants peuvent être à l'origine de la plupart des cancers,

- la signature des cancers radio-induits n'existe pas actuellement,
- le temps de latence de son apparition est long,
- le risque de développer un cancer radio-induit est faible ce qui nécessite de grandes cohortes,
- enfin, un second cancer n'est pas nécessairement radio-induit.

Références

- Doyen J, *et al.* Cancer Radiother. 2010 ; 14(4-5):255-62.
- Maddams J, *et al.* Int J Cancer. Int J Cancer. 2011 Dec 15;129(12):2885-93
- Curtis RE, *et al.* New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, 1973-2000, p. 502. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006.
- Boice JD, Jr, *et al.* Radiat Res, 1988; 116(1): 3-55.
- Sachs RK, *et al.* J Theor Biol. 2007 Dec 7;249(3):518-31.
- Neglia JP. J Nat Cancer Inst. 2001; 93 (8): 618-629.
- Karlsson P, *et al.* Eur J Cancer, 1998 ; 34: 2068-2075.
- Huang J and Mackillop W J. Cancer, 2001 ; 92: 172-180,.
- Chauveinc L, *et al.* Cancer Genet Cytogenet, 1999 ; 114: 1-8.
- Mertens F, *et al.* Cancer Genet Cytogenet, 2000 ; 116: 89-96.
- Jacobsen GK, *et al.* Eur J Cancer, 1993 ; 29 (5) : 664-668
- Moon K, *et al.* Cancer, 2006 ; 107 (5) : 991-998.
- Neugut AI, *et al.* Cancer, 1997 ; 79 (8) : 1600-1604.
- Brenner DJ, *et al.* Cancer, 2000 ; 88 (2) : 398-406.
- Shank B, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000; 48: 1291-1299.
- Taylor CW, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2007; 69:1484-1495.
- Zablotska LB, *et al.* Cancer. 2003; 97: 1404-1411
- Berrington de Gonzalez A, *et al.* Br J Cancer. 2010; 102(1): 220-226.
- Hoening MJ, *et al.* J Clin Oncol. 2008; 26:5561-5568.
- Stovall M, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008; 72:1021-1030.
- Boice JD, Jr, *et al.* N Engl J Med. 1992; 326:781-785.
- Preston DL, *et al.* Radiat Res. 2002; 158:220-235
- Gao X, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2003; 56:1038-1045.
- Clarke M, *et al.* Lancet. 2005; 366:2087-2106
- Kry SF, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005; 62(4):1195-203.
- Hall E and Wu C. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 2003 ; 56 : 83-89.
- Joosten A, *et al.* Radiother Oncol. 2013; 106 (1): 33-41.
- Ruben JD, *et al.* Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2008;70(5):1530-6.
- Perthes, G. Archiv fur klinische chirurgie, 1904 ; 74: 400-405.
- Cahan W G, *et al.* Cancer, 1948 ; 1: 3-29.
- Menu-Branthomme A, *et al.* Int J Cancer, 2004 ; 110: 87-93.
- Hall EJ. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2006 ; 65: 1-7.

ACTUALITE - SUITE

INTÉRÊT ET LIMITES DU COUPLAGE PLASMA INDUIT PAR HAUTE FRÉQUENCE – SPECTROMÉTRIE DE MASSE (ICP-MS) POUR LE DIAGNOSTIC URINAIRE D'UNE CONTAMINATION INTERNE PAR UN RADIONUCLÉIDE

Après un rappel sur les méthodes radiométriques de référence utilisées en radiotoxicologie, les auteurs évaluent les performances analytiques du couplage plasma induit par haute fréquence – spectrométrie de masse (ICP-MS) pour le diagnostic urinaire d'une contamination interne par un radionucléide. Cette démarche s'inscrit dans le cadre de la surveillance médicale des personnels exposés aux rayonnements ionisants. Les limites de détection, obtenues par les différentes applications de l'ICP-MS en radiotoxicologie recensées dans la littérature, sont comparées à celles issues des recommandations de la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR Publication 78).

À l'exception d'un article décrivant le dosage du strontium 90 (émetteur β), l'ensemble des méthodes employant l'ICP-MS publiées dans la littérature concernent les actinides (émetteurs α). Les limites de détection des radionucléides de période radioactive supérieure à 10^4 ans sont le plus souvent

conformes à celles de la Publication 78 de la CIPR, voire inférieures aux méthodes radiométriques. Par ailleurs, les auteurs indiquent que l'ICP-MS permet le dosage spécifique des isotopes 239 et 240 du plutonium qui ne peuvent pas être discriminés par la spectrométrie α .

Les techniques d'ICP-MS de haute résolution permettent en outre de déterminer les rapports isotopiques de l'uranium dans les urines pour des concentrations en uranium total inférieures à 20 ng/L (nanogrammes par litre d'urine).

En conclusion, l'ICP-MS présente un intérêt pour le dosage urinaire des actinides de longue période radioactive, et plus particulièrement pour les isotopes de l'uranium et les isotopes 239 et 240 du plutonium. Les méthodes radiométriques demeurent les plus performantes pour l'essentiel des autres radionucléides.

www.jle.com/fr/revues/bio_rech/abc/sommaire.phtml?cle_parution=3848

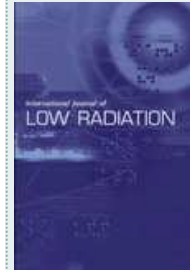
LE CÉSIIUM 137 : UN PERTURBATEUR DE LA FONCTION PHYSIOLOGIQUE ?

Les conséquences post accidentelles d'une exposition chronique au ^{137}Cs en termes d'effets biologiques non cancéreux restent encore mal connues. Après absorption, le ^{137}Cs se distribue de façon homogène dans l'organisme et sa toxicité résulte essentiellement de ses propriétés radiologiques. Les auteurs indiquent que des études épidémiologiques rapportent que le ^{137}Cs induirait une atteinte du système immunitaire, des malformations congénitales ainsi que des troubles neurologiques. Il semblerait aussi que les enfants soient plus sensibles aux effets toxiques du ^{137}Cs que les adultes. Chez l'animal, et plus particulièrement chez le rongeur, une contamination interne à faible dose par le ^{137}Cs entraî-

nerait des perturbations du cycle veille-sommeil, mais sans troubles comportementaux. Une atteinte du système cardiovasculaire serait également observée. Les auteurs précisent que les métabolismes de la vitamine D, du cholestérol et des hormones stéroïdiennes peuvent être modifiés, mais sans apparition de manifestations cliniques. Les auteurs concluent ainsi que les données scientifiques actuellement disponibles, et plus particulièrement les résultats des études de toxicité chronique chez l'animal, suggèrent que le ^{137}Cs serait susceptible d'affecter de nombreuses fonctions physiologiques et métaboliques sans pour autant induire des effets cliniques.

www.jle.com/fr/revues/sante_pub/ers/e-docs/00/04/85/67/article.phtml

INDIVIDUAL RADIOSENSITIVITY: A KEY ISSUE IN RADIATION PROTECTION



La technique d'immunofluorescence a permis une approche novatrice de la radiosensibilité individuelle, par une détection spécifique des lésions radio-induites de l'ADN et de leur réparation.

Cette sensibilité est notamment à prendre en compte en radiothérapie pour éviter le développement, au sein des tissus normaux, de lésions secondaires à l'exposition aux rayonnements ionisants, en dehors de tout incident quant au niveau de dose thérapeutique délivrée. En outre, il a récemment été mis en évidence une radiosensibilité individuelle aux faibles doses de l'épithélium mammaire humain exposé *ex vivo* au cours des dépistages du cancer du sein. Ce résultat conforte le lien entre prédisposition au cancer et radiosensibilité.

Les auteurs concluent que la radiosensibilité individuelle doit être une préoccupation de santé publique, puisque de 5 à 15 % de la population peut être concernée. Elle devra être prise en compte dans les futures réglementations en radioprotection.

www.inderscience.com/info/inarticle.php?articid=54186

AGENDA



17-21 novembre 2013

Nuclear education and training, Nuclear Engineering Science And Technology in Madrid, Spain

www.nestet2013.org

19-20 novembre 2013

Les techniques de mesure en radioprotection et les défis rencontrés dans les milieux industriel et medical, Paris, France

www.sfrp.asso.fr/spip.php?article428

AGENDA



26 novembre 2013

Chemical Biology: Contribution to Molecular Therapeutic Innovation, Paris (Romainville), France

www.sct-asso.fr

3 décembre 2013

Exposition des travailleurs aux champs électromagnétiques 0-300 GHZ, Paris, France

www.sfrp.asso.fr/spip.php?article433

10-11 décembre 2013

Colloque international « Exposition aux mélanges de substances chimiques : quels défis pour la recherche et l'évaluation des risques ? », Paris, France

www.anses.fr/fr/content/exposition-aux-m%C3%A9langes-de-substances-chimiques-quels-d%C3%A9fis-pour-la-recherche-et-l

25-26 mars 2014

Codes de calcul en radioprotection, radiophysique et dosimétrie. Journées SFRP Paris

www.sfrp.asso.fr/

23 - 27 juin 2014

Fourth European IRPA Congress - Radiation Protection Culture, Geneva, Switzerland

www.irpa2014europe.com

7-12 septembre 2014

International Conference on Radioecology & Environmental Radioactivity in Barcelona, Spain

www.icrer.org



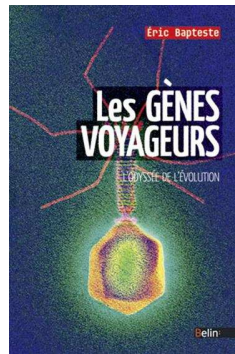
NOTA BENE

Livres

◆ **Les gènes voyageurs**

Auteur : Eric Bapteste, Collection : Regards ; Editeur : Belin (2013) 19,5€

Après avoir expliqué la façon dont l'ADN et les gènes circulent d'un être vivant à l'autre, l'ouvrage montre, exemples frappants à l'appui, en quoi ces nouvelles connaissances modifient profondément notre vision de l'évolution. Un voyage passionnant dans l'un des domaines les plus actifs de la biologie actuelle.



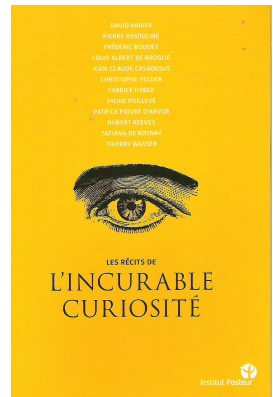
www.editions-belin.com/ewb_pages/f/fiche-article-les-genes-voyageurs-17206.php

◆ **Les récits de l'incurable curiosité**

"Savoir s'étonner à propos est le premier pas fait vers la route de la découverte", disait Louis Pasteur.

Cet état d'esprit, présent en chacun d'entre nous, c'est celui de l'Incurable Curiosité.

Un recueil, publié à l'occasion des 125 ans de l'institut Pasteur, de nouvelles imaginées par 12 personnalités qui se sont mobilisées gracieusement aux côtés de l'Institut Pasteur pour vous faire partager leur incurable curiosité : David Abiker, Pierre Assouline, Frédéric Boudet, Louis Albert de Broglie, Jean-Claude Casadesus, Christophe Felder, Fabrice Hyber, Sylvie Poillevé, Patrick Poivre d'Arvor, Hubert Reeves, Tatiana de Rosnay et Thierry Wasser.



www.pasteur.fr/fr/incurable-curiosite

Conférences

4e COLLOQUE SCIENCES DE LA VIE EN SOCIÉTÉ
LA RECHERCHE ET L'INNOVATION RESPONSABLES - UN NOUVEAU CADRE POUR LES RELATIONS SCIENCES ET SOCIÉTÉ ?
12 DÉCEMBRE 2013
8.30 - 18.00 - LE BEFFROI / AUDITORIUM BLIN 2, PLACE ÉMILE CRESP / 92120 MONTROUGE

Cette quatrième journée aura lieu le jeudi 12 décembre 2013

Le Beffroi, Auditorium Blin 2 place Emile Cresp
92120 Montrouge

www.genopole.fr/Colloque-Sciences-de-la-vie-en.7326.html

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea

Directeur de la publication : F. Ménérier

Comité de rédaction : P. Bérard, J. Dias, L. Lebaron-Jacobs, A. Leiterer

Abonnement et questions : prositon.dsv@cea.fr

Site web : www-dsv.cea.fr/prositon



Conception graphique : Janet Dias