

PROSINFO

PROTECTION SANITAIRE CONTRE LES RAYONNEMENTS IONISANTS ET LES TOXIQUES NUCLÉAIRES

LETTRE D'INFORMATION DE L'UNITÉ

ACTUS PAGE 2 / INFO+ PAGE 4 / PUBLICATIONS INSTANCES PAGE 10 / AGENDA PAGE 11 / NOTA BENE PAGE 12

INFO+

LES EFFETS DES FAIBLES DOSES DE RAYONNEMENTS IONISANTS OÙ EN EST-ON DE LA COMPRÉHENSION DES MÉCANISMES ?

ÉDITO

Dans ce 22^{ème} numéro, l'équipe Pro-
sition a choisi de faire le point sur le
sujet des faibles doses afin de mieux
en comprendre les effets sur la santé
et les mécanismes impliqués. Mettre
en évidence les effets attribuables
aux rayonnements ionisants en deçà
de 100 mSv et évaluer le risque sani-
taire ne sont pas choses aisées.

Après un rappel des sources de
rayonnements ionisants et du ni-
veau d'exposition moyenne de la
population française, sont décrits
les apports récents de l'épidémiolo-
gie en termes de risque aux faibles
doses de développer des cancers,
des maladies cardio-vasculaires,
ou une cataracte. Intégrer l'étude
des mécanismes d'action aux faibles
doses à l'épidémiologie permettrait
une meilleure compréhension et
quantification des effets liés aux
rayonnements ionisants. Actuelle-
ment, des études, s'appuyant majo-
ritairement sur des modèles *in vitro*
et bénéficiant d'une structuration au
niveau européen, visent à clarifier
les mécanismes envisagés au niveau
tissulaire, cellulaire et moléculaire.

DE LA RECHERCHE À L'INDUSTRIE

cea



Dietrich Averbeck
Directeur de Recherche Emérite du CNRS
Consultant CEA

UN TEST *IN VITRO* POUR LE TRANSFERT DE COMPOSÉS INCONNUS

Dans le cadre professionnel, il arrive fréquemment que les paramètres de biocinétique des composés radioactifs manipulés soient inconnus ou imprécis.

Ainsi, un test simple permettant de prédire le comportement biologique de mélanges de composés ou de formes chimiques spécifiques a été développé par les auteurs afin d'adapter le calcul de dose et le traitement en cas de contamination.

Le principe est le suivant : un gel d'agarose fixe les composés à étudier ; cette phase statique simule le compartiment biologique approprié (poumon, plaie, etc.). Ce gel est incubé avec une phase mobile représentant le milieu biologique correspondant (plasma, sueur, etc.). Le transfert du radionucléide de la phase statique vers la phase mobile reflète le comportement biologique des composés.

Les auteurs ont appliqué ce test à des nitrates ou oxydes d'américium et de plutonium. Après 48 heures d'incubation dans une solution saline physiologique, le taux de transfert pour l'américium (Am) est plus élevé que celui du plutonium (Pu), et celui des formes oxydes est nettement plus faible que celui des nitrates (voir figure ci-dessous).

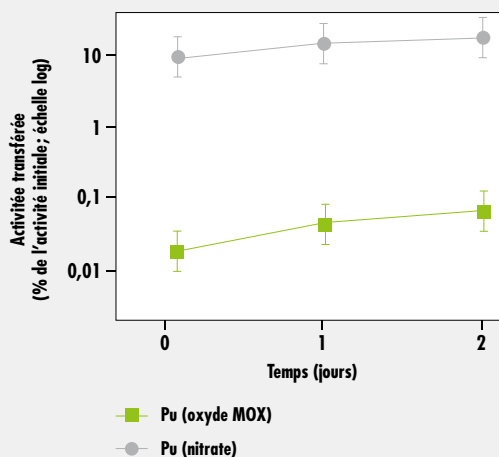
Un milieu simulant le fluide intracellulaire lysosomal (pH 4), de même que l'ajout de concentrations croissantes de DTPA à la solution saline augmentent le transfert de Pu et de l'Am. En revanche, la présence d'éléments de la matrice extracellulaire (collagène, surfactant pulmonaire) le réduit.

NOTES

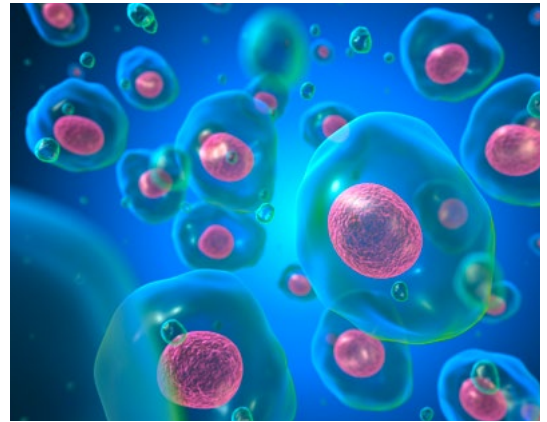
* Mélange d'Oxyde de plutonium et d'Oxyde d'uranium

Ces résultats concordent avec les données obtenues *in vivo* (plaie contaminée par du MOX* chez le rat, notamment). Les auteurs concluent que ce test permet une première approximation du comportement biologique des radionucléides dans un mélange industriel.

Figure
Transfert de différentes formes chimiques du Pu de la phase statique à la phase mobile. Les résultats sont exprimés en pourcentages de l'activité initiale retrouvés dans la phase mobile; durée d'incubation: 48h.



Griffiths N, et al., Health Physics, 2016; 111(2):93-99
<http://dx.doi.org/10.1097/HP.0000000000000441>



LE DTPA AGIRAIT DANS LES CELLULES

Le DTPA réputé avoir une action décorporante uniquement en milieu extracellulaire, pourrait également être efficace en milieu intracellulaire (IC). Dans cette étude, les auteurs testent leur hypothèse, avec du plutonium ou de l'américium sous forme de citrate.

Dans le foie, l'action IC pourrait être soit immédiate: le DTPA captant le radionucléide (RN) déjà présent dans les cellules (cas d'une administration différée de DTPA), soit retardée: le DTPA déjà présent dans les cellules y chélatant le RN à son arrivée (cas d'une 'administration prophylactique' de DTPA). En fait cette action intracellulaire pourrait s'exercer dans les différents organes 'mous' (testicule, rein, muscle, rate) avec une efficacité variable.

Dans le squelette, le traitement par du DTPA apparaît efficace également dans le cas du traitement prophylactique et retardé. Cette décorporation pourrait résulter de la chélation extracellulaire sur les surfaces osseuses.

En définitive, l'action décorporante du DTPA pourrait intervenir non seulement dans les fluides biologiques ou au niveau des surfaces cellulaires (extra-cellulaire), mais aussi par une mobilisation des RN à partir de leurs ligands intracellulaires.

La part de l'action extra-ou intra-cellulaire dépend du schéma thérapeutique. La part intracellulaire pourrait expliquer l'élimination prolongée dans le temps du RN après le traitement par le DTPA.

Les auteurs concluent que leurs résultats en faveur d'une composante intracellulaire de l'action du DTPA pourraient faciliter l'interprétation des données biologiques des cas de contamination traités par le DTPA et la modélisation d'un traitement au long cours par le DTPA.

Les mécanismes d'élimination du complexe DTPA-RN de la cellule restent à élucider.

Grémy O, et al., Radiation Research, 2016; 185(6):568-579
<http://dx.doi.org/10.1667/RR14193.1>

QUAND TRAITER UNE CONTAMINATION INTERNE ?

Après une contamination interne par des éléments radioactifs, l'objectif est de limiter la dose efficace engagée grâce à un traitement décorporant. Cette thérapie vise à limiter l'absorption des radionucléides et ainsi leur fixation au sein des organes cibles, et/ou à en favoriser l'excrétion.

Se pose alors la question d'initier un traitement décorporant : faut-il attendre les résultats des analyses radiotoxicologiques, des mesures anthroporadiométriques et l'estimation de la dose efficace engagée ou démarrer au plus vite un traitement sur une présomption de contamination ?

L'analyse bibliographique a montré qu'il n'existait pas de consensus international sur le sujet, à l'exception de la prise d'iode stable en cas de contamination potentielle par des iodures radioactifs. Deux approches se distinguent : l'approche de précaution qui nécessite de réaliser le calcul de la dose interne avant de traiter, et l'approche d'urgence qui préconise l'administration d'un traitement au plus tôt.

Sachant que les principaux agents décorporants (iode stable, bleu de Prusse, DTPA, traitements non spécifiques) sont bien tolérés, le risque d'effets indésirables liés à une prise unique est faible. En revanche, leur efficacité décroît avec le temps depuis la contamination. Ainsi, initier le traitement dès que possible sans attendre le calcul de dose paraît une approche raisonnable. La décision de poursuivre le traitement dépendra des résultats des analyses radiotoxicologiques. Les auteurs soulignent également l'importance d'évaluer l'efficacité d'un traitement. L'effet d'une intervention thérapeutique sur la dose efficace engagée nécessite aussi d'adapter les modèles de calcul de dose.

Rump A, et al., *Health Physics*, 2016; 111(2):204-211
<http://dx.doi.org/10.1097/HP.0000000000000473>

TRANSFERT ET DÉCONTAMINATION CUTANÉS EX VIVO D'AMÉRICIUM-241

Cette étude analyse la pénétration cutanée du nitrate d'américium-241 (Am-241) en solution au sein d'une peau d'oreille de cochon, modèle se rapprochant de la peau humaine.

La diffusion en cellule de Franz montre, qu'après 24h de dépôt, le transfert de l'Am à travers la peau saine est très faible. En effet, 90 % de l'activité initiale sont récupérés après plusieurs lavages. L'américium restant est fixé dans la couche cornée de l'épiderme et quelques traces sont retrouvées dans les structures plus profondes de la peau. La peau fraîche et son compartiment receveur (figure 1) contiennent plus d'américium que la peau congelée, ce qui implique un passage plus important dans les tissus frais.

Les tests de décontamination sont les suivants :

- à 24 h, 5 rinçages à l'eau ou au DTPA (agent chélatant, traitement de référence);

- à 2 h, 3 lavages : dépôt d'eau, de DTPA ou de terre à foulon (argile au fort pouvoir absorbant), puis tamponnage doux à l'aide d'une compresse. Le premier lavage est le plus efficace. En effet, les agents décontaminants n'ont qu'une action de surface, les quantités retrouvées dans le derme et l'épiderme (sauf couche cornée) restant inchangées par rapport au témoin. Les résultats montrent que :

- à 24 h, le DTPA se révèle plus efficace que l'eau.
- à 2 h, la terre à foulon obtient les moins bons résultats. Le traitement par le DTPA semble avoir un léger avantage sur l'eau d'après les mesures d'activité restante au niveau de la peau et de l'activité récupérée sur les compresses et au sein des solutions de lavage (figure 2).

Tazart A, et al., *Chemico-Biological Interactions*, 2016; [epub]
<http://dx.doi.org/10.1016/j.cbi.2016.05.027>

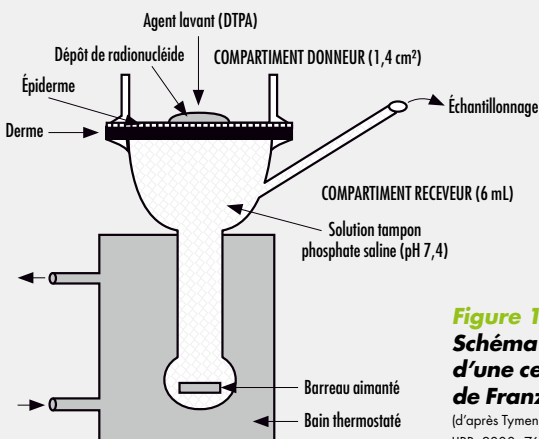


Figure 1
Schéma d'une cellule de Franz
 (d'après Tymen et al.,
 JRB, 2000; 76 (10),
 1417-1424)

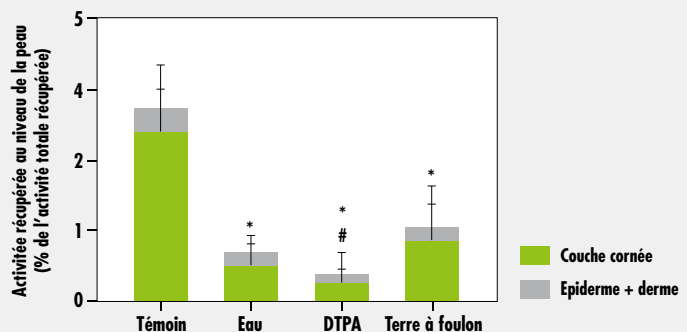


Figure 2
Activité récupérée au niveau de la peau après décontamination, 2 h après contamination par l'Am-241. Les échantillons de peau (n=8) ont été lavés par dépôt d'eau, de DTPA ou de terre à foulon.
 * significativement différent du témoin (p<0,05) # significativement différent des autres décontaminants (p<0,05)



LES EFFETS DES FAIBLES DOSES DE RAYONNEMENTS IONISANTS

OÙ EN EST-ON DE LA COMPRÉHENSION DES MÉCANISMES ?

NOTES

* NCRP: National Council on Radiation Protection & Measurements.

PHE: Public Health England.

NRPB: National Radiological Protection Board.

Définition et exposition

Quel seuil pour les faibles doses ?

Plusieurs définitions existent ; on pourrait considérer qu'une dose est faible lorsqu'elle est inférieure à la dose due à l'irradiation naturelle. Cette exposition étant variable selon les régions, certains proposent d'utiliser une dose constante à laquelle tout le monde est exposé : la dose efficace délivrée annuellement par le potassium 40, soit environ 0,1 mSv. Le NCRP et le PHE (ex NRPB)* ont fixé un seuil de 100 mGy pour une dose aiguë et un débit de dose < 5 mGy/h pour

toute dose cumulée (ce qui correspond à la partie linéaire d'une courbe dose-réponse linéaire-quadratique). De manière générale, le seuil retenu est de 100 mSv pour une dose aiguë ou cumulée sur une année (ICRP, 2007) ; ce sera également le cas dans ce texte. Cette valeur vient des données des survivants d'Hiroshima-Nagasaki, qui montrent une augmentation de l'incidence et de la mortalité par cancer à partir de 100 mSv environ. En deçà, ni les études épidémiologiques, ni les données de l'expérimentation animale n'ont pu mettre en évidence un risque statistiquement significatif de cancer, ou exclure ce risque.

Les difficultés à identifier des effets attribuables aux rayonnements ionisants aux faibles doses

Aux faibles doses, les effets potentiels sont majoritairement des effets de type cancer, dont l'incidence spontanée est élevée. Ainsi, pour les mettre en évidence par des études épidémiologiques, il faudrait :

- des effectifs élevés (plus de 100 000 participants) et un suivi long (pour une puissance suffisante) ;
- identifier et contrôler tous les facteurs de confusion ;
- atteindre une grande précision dans l'évaluation des expositions (Tubiana & Aurengo, 2004).

Sources naturelles et artificielles

L'Homme est exposé depuis toujours aux rayonnements ionisants d'origine naturelle. En France, la dose qui en résulte est en moyenne de 2,9 mSv par an. Depuis le début du 20^{ème} siècle, l'utilisation de la radioactivité dans diverses industries et en médecine a conduit à la libération dans l'environnement de radionucléides artificiels produits par les activités humaines. La dose attribuée aux sources artificielles est d'environ 1,6 mSv par an (figure 1).

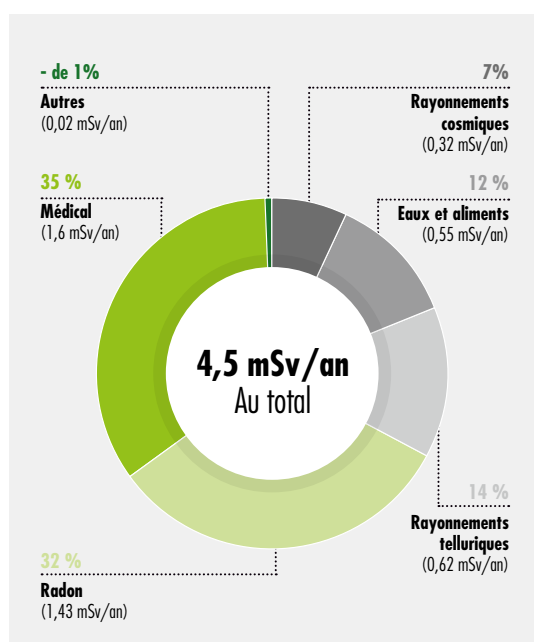


Figure 1
L'exposition moyenne à l'ensemble de ces sources est de 4,5 mSv/an.

Les contributions des différentes sources d'exposition sont de 35 % pour l'exposition « médicale », de 32 % pour l'exposition au radon, de 14 % pour l'exposition aux rayonnements telluriques, de 12 % pour l'exposition liée à l'incorporation de radionucléides, de 7 % pour l'exposition aux rayonnements cosmiques, et de moins de 1 % pour celle due aux activités industrielles et militaires. (Source: IRSN, 2016)

L'exposition naturelle est due :

- **aux rayonnements d'origine cosmique** : l'exposition décroît en intensité quand on se rapproche du sol. Par interaction avec des éléments présents dans l'atmosphère, ces rayonnements génèrent des radionucléides, tels que le carbone 14 ou le tritium, qui sont dits « cosmogéniques » ;

- **aux rayonnements d'origine terrestre ou tellurique** : dans la nature, il existe 70 éléments radioactifs sur les 340 éléments présents. Les sources d'irradiation externe et interne proviennent majoritairement des radionucléides des familles de l'uranium 238 (U-238) et du thorium 232 (Th-232), et du potassium 40 (K-40), qui ont des périodes radioactives très longues. L'exposition externe résulte des sources extérieures présentes dans l'environnement et des matériaux de construction. L'exposition interne résulte de l'inhalation ou de l'ingestion de radionucléides d'origine terrestre. Par inhalation, le radon et ses produits de filiation à vie courte sont les composants dominants. Par ingestion, il s'agit du K-40 et des radionucléides des familles de l'U-238 et du Th-232, présents dans l'alimentation.

L'exposition artificielle est due :

- **aux expositions médicales** : les 3 domaines concernés sont la radiologie diagnostique et l'imagerie interventionnelle, la médecine nucléaire, et la radiothérapie. Cependant, la radiothérapie implique des expositions à forte dose qui ne sont pas prises en compte dans le calcul de l'exposition moyenne ;
- **aux activités industrielles et militaires** : combustion du charbon, utilisation d'engrais phosphatés, rejets réglementés et autorisés des installations nucléaires, retombées de l'accident de Tchernobyl (1986) et des tirs atmosphériques (de 1945 à 1980).

Parmi les radionucléides artificiels présents dans l'environnement se trouvent le césium-137, le strontium-90, les isotopes du plutonium, le cobalt-60, l'iode-131, le carbone-14 et le tritium.

Les effets des faibles doses

Quant aux effets sur la santé à faible dose, seuls des effets stochastiques* peuvent potentiellement survenir puisque les doses considérées sont inférieures au seuil d'apparition des effets déterministes** ; même si les résultats d'études récentes sur les risques de développer des maladies cardio-vasculaires ou une cataracte incitent à revoir les seuils précédemment établis à la baisse. De plus, il a été décidé que, même aux faibles doses, la probabilité de présenter des effets stochastiques est proportionnelle à la dose : la relation dose-effet est alors supposée de type linéaire sans seuil (CIPR, BEIR) (figure 2). Autrement dit, la relation linéaire observée pour des doses supérieures à 100 mSv, est extrapolée pour estimer les risques aux doses inférieures. Introduite dans les années 1960 par la CIPR (Commission Internationale de Protection Radiologique), la relation

NOTES

* *Effet stochastique* : effet de type cancer, dont la probabilité de survenue augmente avec la dose, mais pas la gravité.

** *Effet déterministe* : apparaît au-delà d'un seuil de dose, sa gravité augmente avec la dose.

NOTES

*ERR : l'Excès de Risque Relatif permet de quantifier combien le risque d'avoir un effet chez des personnes avec un certain niveau d'exposition dépasse le risque de personnes non exposées.

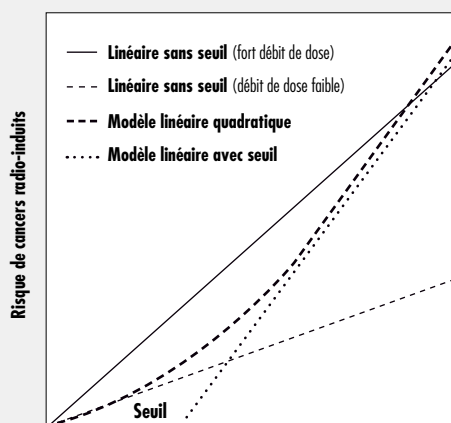


Figure 2
Différents types de relation dose-effet
(d'après BEIR VII, 2006)

Parmi ces modèles de risque, le modèle linéaire sans seuil est le plus largement adopté (CIPR, NCRP, BEIR) pour décrire la relation dose-effet entre l'exposition aux rayonnements ionisants et l'incidence ou la mortalité par cancer. Aux faibles doses, un ajustement diminue l'estimation du risque en appliquant un facteur de réduction de la dose et du débit de dose de 2 ; ce qui équivaut sur le schéma au modèle linéaire sans seuil (débit de dose faible). Ce dernier est la tangente en zéro du modèle linéaire quadratique. Aux faibles doses, il n'y a pas de différences entre ces deux modèles, ce facteur de réduction a été préféré à l'utilisation du modèle linéaire quadratique en partie pour sa simplicité de calcul.

linéaire sans seuil est utilisée dans un but de radioprotection. La validité de cette hypothèse aux faibles doses ne fait pas consensus, et certains organismes (Académie des Sciences de l'Institut de France) demandent sa révision au vu des données acquises depuis en radiobiologie.

Résultats récents en épidémiologie

Les études épidémiologiques menées sur les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki servent de référence dans le domaine des rayonnements ionisants puisqu'elles réalisent un suivi à très long terme d'une large population de tous âges, exposée à une vaste gamme de dose reçue en une fois. Cependant, la puissance statis-

tique nécessaire pour déterminer les risques aux faibles doses est limitée, et d'autre part, les résultats ne peuvent s'appliquer aux expositions prolongées, qui sont les plus fréquentes au sein de la population générale (Kitahara et al, 2015).

• Cancers

» Exposition médicale :

Les faibles doses concernent les expositions lors d'exams diagnostiques (radiographie et scanner) pour lesquels le débit de dose peut être élevé, mais la dose sera fractionnée en cas d'exams multiples. Des études récentes se sont particulièrement intéressées aux conséquences d'exposition *in utero* ou pendant l'enfance et l'adolescence. Une étude anglaise (Pearce et al, 2012) a montré une relation dose-effet linéaire positive entre la dose à la moelle osseuse et la survenue de leucémies (ERR*/mGy de 0,036, significatif) et entre la dose au cerveau et la survenue de tumeurs cérébrales (ERR/mGy de 0,023, significatif) chez 175 000 patients ayant passé un scanner avant leurs 22 ans. De même, une étude australienne a mis en évidence une augmentation du risque de développer plusieurs types de cancers en fonction du nombre de scanners subis par des patients de moins de 20 ans (Matthews, 2013). Cependant, les relations dose-effet de l'étude australienne ne sont pas encore publiées. Pour ces deux études, les résultats sont en cours d'analyse afin de déterminer notamment l'influence de la prescription de scanners et l'existence d'une prédisposition au cancer chez ces patients. De plus, certaines études montrent que l'exposition aux rayons X est associée de manière non significative à une augmentation de certains cancers pendant l'enfance pour les expositions *in utero* (UK childhood cancer study) (Rajaraman et al, 2011) ou à l'âge adulte pour les expositions pendant l'enfance et l'adolescence (US scoliosis cohort study) (Ronckers et al, 2008).

» Expositions environnementales :

Deux études cas-témoins en Angleterre (Kendall et al, 2013) et en Suisse (Spycher et al, 2015 ; Hauri et al, 2013) se sont intéressées à la relation entre la survenue de cancers pendant l'enfance et le niveau de radioactivité naturelle domestique (cosmique et terrestre dont radon). Dans ces études, l'exposition est estimée, à partir de sondages nationaux, par un débit de dose gamma et une concentration en radon régionaux moyens. Les co-expositions et les cofacteurs de risque ne sont pas renseignés, à l'exception du statut socio-économique. En Angleterre, une relation dose-effet significative a été mise en évidence entre la dose

à la moelle osseuse due aux rayonnements gamma et le risque de développer une leucémie. Il en est de même en Suisse pour la leucémie mais aussi pour les lymphomes, les tumeurs du système nerveux central et tous les types de cancers confondus. Cette étude a utilisé le débit de dose externe comme grandeur d'exposition, la moyenne est de 109 nSv/h (Spycher et al, 2015). Aucune relation entre l'exposition au radon et les cancers apparus pendant l'enfance n'a été mise en évidence en Suisse (Hauri et al, 2013), comme en Angleterre (Kendall et al, 2013).

Trois études épidémiologiques (chinoise, nord-américaine et européenne) se sont intéressées à l'exposition résidentielle au radon, et ont fait l'objet d'une analyse groupée. Elles ont montré dans l'ensemble une tendance à l'augmentation du risque de développer un cancer du poumon en fonction de la concentration croissante en radon au sein des habitations, même si les résultats ne sont pas toujours significatifs. La moyenne pondérée d'augmentation du risque de développer un cancer du poumon par 100 Bq/m³ de radon a été estimée à 10 %. Cependant, le risque relatif de développer un cancer du poumon après exposition au radon est indépendant du sexe, de l'âge, et du statut tabagique (WHO, 2009).

Les résidents de la rivière Tetcha (Russie) ont été exposés au strontium, entre autres, suite au déversement de radionucléides par l'usine radiochimique de Mayak dans les années 1950. Leur suivi à long-terme a montré une augmentation du risque de décès par cancer solide et par leucémie (sauf leucémie lymphoïde chronique, LLC). Cette relation dose-effet est statistiquement compatible avec la linéarité (Schonfeld et al, 2013; Krestinina et al, 2013).

» Expositions professionnelles :

Les travailleurs du nucléaire exposés de façon chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants font l'objet d'un suivi épidémiologique dont les résultats sont régulièrement actualisés. L'étude « 15 pays » (Cardis et al, 2007), regroupant plus de 400 000 travailleurs ayant reçu en moyenne une dose cumulée corps entier de 19,4 mSv, a montré une relation linéaire non significative entre la dose reçue et la mortalité par leucémie (hors LLC). Un excès de risque significatif a été mis en évidence pour la mortalité toutes causes confondues. Cet excès est attribuable aux décès par cancer, et parmi les types étudiés, le risque de décès par cancer du poumon est significativement élevé. Il faut cependant noter, d'une part que cette étude ne dispose pas d'informations quant aux cofacteurs tels que le tabagisme, et d'autre part que cet excès de décès par cancer solide semble être

dû à des données dosimétriques incomplètes chez les travailleurs canadiens exposés entre 1956 et 1964 (Zablotska et al, 2014). L'étude INWORKS, qui regroupe les cohortes des travailleurs français, anglais et américains, dispose d'un suivi plus long que l'étude « 15 pays » (27 ans en moyenne contre 13 ans). En revanche, les informations concernant les cofacteurs et les autres expositions aux rayonnements ionisants (médical, etc.) ne sont pas précisées et les travailleurs exposés aux neutrons ou par contamination interne n'ont pas été exclus (contrairement à l'étude « 15 pays »). L'étude a inclus plus de 300 000 travailleurs ayant reçu en moyenne une dose cumulée corps entier de 25,2 mSv. Des excès de risque significatifs de décès par leucémie (hors LLC) et par cancer solide ont été mis en évidence; pour l'intervalle de dose 0 - 100 mGy (dose à la moelle pour les leucémies et dose au côlon pour les cancers solides), cet excès n'est toutefois plus significatif pour les leucémies et est à la limite de la significativité pour les cancers solides (Leuraud, 2015; Richardson, 2015).

• Risque cardio-vasculaire

Une méta-analyse des données de la LSS (Life Span Study*) et des études sur les travailleurs publiées entre 1990 et 2010 a mis en évidence une association positive significative entre une exposition à des doses faibles à modérées (< 500 mSv) et la mortalité par maladies cardio-vasculaires (ERRs/Sv compris entre 0,10 et 0,20) (Little et al, 2012). Il faut cependant noter une forte hétérogénéité entre ces études. La grande majorité des cohortes ne recensant pas les cofacteurs (tabac, alcool, surpoids, diabète, hypertension artérielle, etc.), il est difficile d'évaluer la relation dose-effet entre une exposition aux rayonnements ionisants et le développement de maladies cardio-vasculaires. Les cohortes des survivants d'Hiroshima - Nagasaki (Shimizu et al, 2010) et celle des travailleurs de Mayak (Azizova et al, 2014; Moseeva et al, 2014) disposent de ces informations. Cependant, après ajustement sur ces cofacteurs, l'association entre cardiopathies ischémiques ou lésions vasculaires cérébrales et exposition aux rayonnements ionisants n'est pas modifiée. La cohorte américaine des personnels de radiologie et médecine nucléaire permettra probablement de mieux appréhender ce risque potentiel.

• Cataracte

Peu d'études épidémiologiques ont quantifié le risque de développer des opacités du cristallin suite à une exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants. Ces études associent une méthode de reconstruction de la dose au

NOTES

*Life Span Study (LSS) : cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki.

cristallin et des critères d'évaluation clinique de progression de la maladie.

Chez 8 607 liquidateurs de Tchernobyl, ayant reçu des doses au cristallin faibles à modérées (94 % < 400 mSv), le risque n'a pas pu être déterminé avec précision pour des doses inférieures à 200 mGy environ. Pour les doses comprises entre 200 et 400 mGy, une relation dose-réponse positive mais non significative, a pu être mise en évidence pour des cataractes avancées (stade 2-5) (Worgul et al, 2007). Ces résultats concordent avec les données issues de la cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. La relation dose-réponse pour l'opération de la cataracte n'était pas significative et n'a pas été quantifiée pour les doses à l'œil inférieures à 500 mGy. Pour l'intervalle 0-1 Gy, l'OR (odds ratio) à 1Gy est de 1,38 (IC 95 % 0,95 ; 2,01) (Neriishi et al, 2007).

Une étude (US Radiologic Technologists cohort) a montré une association positive non significative de risque de présenter une cataracte aux faibles doses (ERR/Gy 1,98; IC95 % -0,69 ; 4,65); la dose médiane au cristallin est de 28 mSv (Chodick et al, 2008).

Mécanismes (UNSCEAR, 2012)

• Instabilité génomique, effets non-ciblés (bystander, abscopal) et réponse adaptative

Des études animales, notamment chez la souris, ont permis de mettre en évidence une instabilité génomique héréditaire après exposition aux rayonnements ionisants. Cet effet ne semble survenir qu'au-delà d'un seuil de 0,5 Gy pour les rayonnements à faible TLE (Transfert Linéique d'Énergie). Si les rayonnements à TLE élevé sont d'ordinaire considérés plus délétères en termes d'efficacité biologique relative, le faible nombre d'études les concernant ne permet pas de conclure sur une relation effet-dose. Une variabilité inter-individuelle de l'expression de ce phénomène a été observée sans pour autant en expliquer l'origine. Les mécanismes en cause peuvent être de 3 natures : ceux impliquant des dommages à l'ADN (cassures simple brin et altération des bases); ceux impliquant des dommages au niveau des télomères; et enfin, la persistance d'une réaction inflammatoire et de radicaux libres (effet bystander initié entre autres par le TNF-alpha). Il semblerait que la mort cellulaire retardée contribuerait à réduire l'effet de cette instabilité génomique héréditaire. Les données humaines, très rares et ne concernant que des expositions à doses élevées, demeurent dans l'ensemble contrastées. Cependant, le seuil de 0,5 Gy pour les rayonnements de faible TLE fait consensus, ce

qui exclut un rôle de l'instabilité génomique dans le développement d'effets sanitaires aux faibles doses pour ces rayonnements.

Les effets bystander et abscopal ont été mis en évidence lors d'expériences d'irradiation partielle. Ces effets se traduisent par des cassures double brins de l'ADN plus tardives que celles induites directement, et pourraient également avoir une action protectrice en entraînant la différenciation ou la sénescence des cellules. Si leur existence a été démontrée *in vivo*, la modulation du risque cancérigène en résultant doit être précisée.

Leurs mécanismes restent à être élucidés. Il semble que ces effets puissent être médiés par plusieurs voies impliquant des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et de l'azote, et d'autres marqueurs de l'inflammation. Il faut cependant noter que les rayonnements ionisants ne sont pas la seule cause de ces effets. Les UV, la chaleur, certains produits chimiques, un stress mécanique, etc. peuvent également en être à l'origine. Les effets bystander et abscopal seraient le reflet d'une réponse à un stress.

La réponse adaptative est un processus cellulaire transitoire par lequel les mutations de l'ADN induites par une irradiation sont réduites par une faible dose préalable. Les études *in vitro* proposent plusieurs mécanismes, et un déclenchement possible de cette réponse par des mécanismes bystander. Les études *in vivo* sont peu nombreuses, les conséquences sur la santé sont difficiles à appréhender. Ces phénomènes semblent être liés entre eux et avoir des mécanismes communs.

• Métabolisme des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et fonction mitochondriale

L'étude des effets de faibles doses de rayonnements ionisants sur le métabolisme des ERO et sur la mitochondrie, source majeure des ERO au sein de la cellule, semble une piste importante, puisque les mécanismes mis en jeu dans les effets non-ciblés font intervenir les ERO. Cependant, dans les modèles *in vitro* utilisés jusqu'à présent, l'oxygène se trouve à la concentration atmosphérique (21 %) et non à la concentration réelle dans les tissus (3-5 %), ce qui limite l'interprétation de ces études.

• Expression génique et protéique

Les études sur l'expression génique aux faibles doses analysant la relation dose-réponse de façon approfondie sont peu nombreuses. Il a été montré que l'expression génique est modifiée *in vitro* par les rayonnements ionisants selon

la dose et le débit de dose. Néanmoins, il n'y a pas de profil spécifique de réponse et tous les gènes ne voient pas forcément leur expression modifiée. Aux faibles doses, les modifications porteraient plutôt sur l'expression des gènes impliqués dans la transduction du signal, la communication intercellulaire, et la réponse aux dommages à l'ADN. Aux fortes doses, il s'agirait plutôt des gènes impliqués dans l'apoptose et la prolifération cellulaire.

L'expression génique peut être régulée par des modifications épigénétiques (méthylation e.g.) de l'ADN ou des protéines histones (protéines qui structurent l'ADN), ou encore par l'expression des micro ARNs (petits ARNs non codants qui régulent l'expression des gènes). La compréhension de l'impact des rayonnements ionisants sur cette régulation évolue rapidement.

La recherche de biomarqueurs d'irradiation a permis d'identifier la modification de l'expression de certaines protéines aux faibles doses qui auraient un rôle dans la réponse adaptative, et de montrer que la phosphorylation des protéines serait fonction de la dose.

Cependant, les conséquences fonctionnelles sur la santé de ces modifications moléculaires restent à déterminer.

• Interactions cellulaires et tissulaires

L'influence des rayonnements ionisants sur le système immunitaire et sur le microenvironnement tissulaire, générant une réaction inflammatoire et une apoptose des

cellules transformées par les cellules saines voisines, reste à clarifier, surtout aux faibles doses.

Où en est la recherche ?

Voies de recherche

L'évaluation du risque repose actuellement sur des modèles mathématiques basés sur les données épidémiologiques après exposition à des doses moyennes à fortes. Intégrer les mécanismes d'action aux faibles doses à l'épidémiologie permettrait une meilleure quantification des effets. Il est ainsi nécessaire de développer des modèles combinant les résultats épidémiologiques aux données des expérimentations aux faibles doses: *in vitro* (biologie cellulaire, moléculaire) et *in vivo* chez l'animal. Une autre approche consiste à intégrer la recherche de biomarqueurs dans les études épidémiologiques.

Projets en cours

On peut citer notamment, au niveau européen, la plateforme MELODI* (Multidisciplinary European Low Dose Initiative) qui est chargée de coordonner et de promouvoir la recherche sur l'exposition aux faibles doses de rayonnements ionisants. Depuis sa création en 2010, plusieurs programmes ont permis d'assurer une structure nécessaire à l'intégration des projets de recherche dans ce domaine (DoReMi, OPERRA, CONCERT).

NOTES

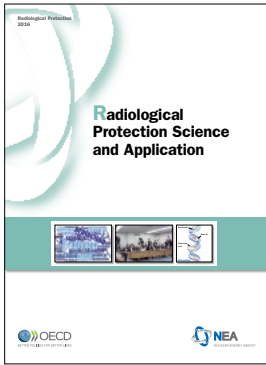
* Pour plus d'informations :
<http://www.melodi-online.eu/>



RÉFÉRENCES

- Azizova TV et al. Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended Mayak Worker Cohort 1948–1982. *Radiat Res.*, 182(5):529–44, 2014.
- BEIR VII; Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. National Research Council (National Academy of Sciences, Washington DC), 2006.
- Cardis E et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res.*, 167(4):396–416, 2007.
- Chodik G et al. Risk of cataract after exposure to low doses of ionizing radiation: a 20-year prospective cohort study among US radiologic technologists. *Am J Epidemiol*, 168(6):620–31, 2008.
- Hauri D et al. Domestic radon exposure and risk of childhood cancer: a prospective census-based cohort study. *Environ Health Perspect.*, 121(10):1239–44, 2013.
- Kendall et al. A record based case control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukemia. *Leukemia*, 27(1):3-9, 2013
- Kitahara C et al. A new era of low-dose radiation epidemiology, *Curr Envir Health Rpt*, 2:236–249, 2015.
- Krestinina LY et al. Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. *Br J Cancer.*, 109(11):2886–93, 2013.
- ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 37 (2-4).
- IRSN, Rapport IRSN/2015-00001 : Exposition de la population française aux rayonnements ionisants.
- Leuraud K et al. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study, *Lancet haematol.*, 2(7):e276-e281, 2015.
- Little MP et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect.*, 120(11):1503–11., 2012
- Matthews J et al. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians, *BMJ*, 346:f2360, 2013.
- Moseeva MB et al. Risks of circulatory diseases among Mayak PA workers with radiation doses estimated using the improved Mayak Worker Dosimetry System 2008. *Radiat Environ Biophys.*, 53(2):469–77, 2014.
- Neriishi K. Postoperative cataract cases among atomic bomb survivors: radiation dose response and threshold. *Rad. Res.* 168:404-408, 2007
- NCRP. Commentary No 24, Health effects of low doses of radiation: perspectives on integrating radiation biology and epidemiology, 2015.
- Pearce M et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study, *Lancet*, 380:499-505, 2012.
- Rajaraman P et al. Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. *BMJ*, 342:d472, 2011.
- Richardson DB et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS), *BMJ*, 351:h5359, 2015.
- Ronckers CM et al. Multiple diagnostic X-rays for spine deformities and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 17(3):605–13, 2008.
- Schonfeld SJ et al. Solid cancer mortality in the techa river cohort (1950–2007). *Radiat Res.*, 179(2):183–9, 2013.
- Shimizu Y et al. Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950–2003. *BMJ*, 340:b5349, 2010.
- Spycher BD et al. Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study. *Environ Health Perspect*, 126(6):622-628, 2015.
- Tubiana M & Aurengo A. La relation dose-effet et l'estimation des effets cancérigènes des faibles doses de rayonnements ionisants, Rapport d'un groupe de travail mixte de l'Académie nationale de médecine et de l'Académie des sciences, 2004.
- UNSCEAR. Biological mechanisms of radiation actions at low doses – A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work, 2012.
- Worgul BV et al. Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implications regarding permissible eye exposures. *Rad. Res.* 167:233-243, 2007.
- WHO. Handbook on indoor radon: a public health perspective, 2009.
- Zablotska LB et al. A reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear workers (1956–1994) based on revised exposure and cohort data. *Br J Cancer.*, 110(1):214–23, 2014.

PUBLI INSTANCES



Mars 2016

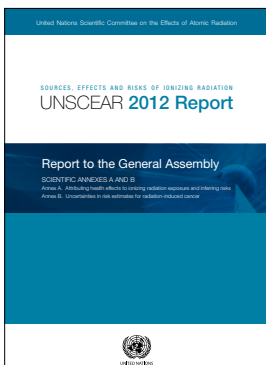
RADIOLOGICAL PROTECTION SCIENCE AND APPLICATION

Auteur: AEN (Agence pour l'Énergie Nucléaire)

 **Téléchargez la publication**

L'Agence pour l'Énergie Nucléaire (AEN) comprend trente-et-un pays membres. Sa mission vise à maintenir et développer l'utilisation pacifique de l'énergie nucléaire, en facilitant la coopération scientifique, technique et juridique entre ses membres. Le Comité de radioprotection et de santé publique (CRPPH), auteur de ce rapport, est un des comités spécifiques de l'AEN. Favorisant les échanges entre les pays utilisateurs de l'énergie nucléaire soucieux d'améliorer la radioprotection dans leur pays, le CRPPH favorise ainsi le développement et l'harmonisation des pratiques et des normes de radioprotection entre les états membres.

Au travers de ce rapport, le CRPPH a souhaité faire la revue des questionnements scientifiques actuels dans le domaine de la radioprotection, concernant notamment les effets sur la santé des faibles doses de rayonnements ionisants. À partir de cet état de l'art, l'objectif de ce travail est d'envisager les besoins en recherche afin de répondre aux défis identifiés d'une part, et les implications éventuelles sur la réglementation et sa mise en œuvre d'autre part.



Décembre 2015

UNSCEAR 2012 REPORT: SOURCES, EFFECTS AND RISKS OF IONIZING RADIATION

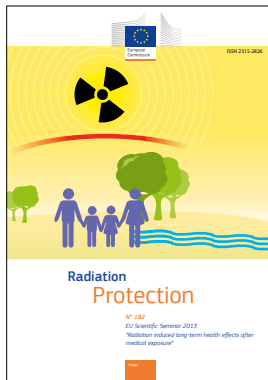
Auteur: UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation)

 **Téléchargez la publication**

Ce rapport scientifique, édité en 2015, comprend 2 annexes. L'annexe A apporte un éclaircissement à propos des effets sur la santé attribués à une exposition aux rayonnements ionisants au niveau individuel d'une part, et des populations d'autre part. L'annexe B développe la prise en compte des incertitudes dans l'évaluation du risque de développer un cancer lié à l'exposition aux rayonnements ionisants.

Dans l'Annexe A, les effets sanitaires présents ou passés observés chez un individu ou au sein d'une population sont dissociés des effets potentiels, pour lesquels une évaluation du risque permet de calculer une probabilité de survenue de l'effet. En effet, les premiers résultent de cas cliniques et d'études épidémiologiques qui permettent de quantifier la fréquence de survenue d'effets et d'en attribuer les causes. Quant aux risques futurs, leur calcul repose sur des hypothèses et sur les fréquences observées.

L'annexe B détaille la nécessité de prise en compte des incertitudes associées à une justification des biais et des facteurs de confusion (ou confondants). En effet, la quantification rigoureuse des incertitudes est indispensable à toute évaluation de risque. Cette analyse est illustrée par des exemples tels que l'évaluation du risque de développer un cancer de la thyroïde après exposition aux rayonnements ionisants durant l'enfance.



2015

RADIATION INDUCED LONG-TERM HEALTH EFFECTS AFTER MEDICAL EXPOSURE

Auteur: Commission Européenne



Téléchargez la publication

Les effets liés à l'utilisation des rayonnements ionisants à des fins thérapeutiques ou diagnostiques font débat actuellement en raison de l'apparition de nouvelles techniques de radiothérapie et d'imagerie médicale. Un séminaire scientifique intitulé «Radiation induced long-term health effects after medical exposure» a été organisé par la Commission Européenne en novembre 2013 avec le groupe d'experts article 31 du traité EURATOM.

Les progrès réalisés en termes de traitement des cancers primitifs par radiothérapie ont permis d'améliorer la survie des patients, mais ont aussi contribué à augmenter le risque de développer des seconds cancers ou des pathologies fonctionnelles. De même, les modèles de projection du risque semblent indiquer que l'utilisation de plus en plus fréquente du CT-scan* en radiologie médicale pourrait induire une augmentation du nombre de cancers dans quelques années. Ainsi la réalisation d'un CT-scan doit être au préalable justifiée, même si le bénéfice immédiat d'un tel examen dépasse les risques observés. Après radiothérapie, l'évaluation du risque de développer un second cancer ou une pathologie fonctionnelle semble influencée par la dose reçue de façon hétérogène au niveau des tissus radiosensibles, situés à distance de la zone exposée et où il apparaît que les estimations de dose ne sont pas suffisamment précises. Il serait donc souhaitable de développer de nouveaux outils dosimétriques, et veiller à harmoniser et à optimiser les procédures dans le domaine de l'imagerie médicale, notamment par la mise en place d'une approche différente utilisant les niveaux de dose de référence. Par ailleurs, des études épidémiologiques à grande échelle avec un suivi à plus long terme des patients, ainsi qu'une meilleure communication du risque requérant davantage de transparence et d'empathie seraient nécessaires.

NOTES

*CT-scan :
tomodensitométrie
ou scanographie
ou tomographie
axiale calculée par
ordinateur.



Février 2016

NANOMATERIALS IN WASTE STREAMS - CURRENT KNOWLEDGE ON RISKS AND IMPACTS

Auteur: OCDE (Organisation de Coopération et de Développement Économiques)



Commander la publication

L'Organisation de Coopération et de Développement Économiques (OCDE) vise à permettre à ses trente-quatre pays membres, des échanges pour favoriser l'amélioration du bien-être économique et social dans le monde.

Ce rapport de l'OCDE concerne la sécurité et l'impact sanitaire et environnemental éventuel de l'afflux de nanoparticules (NP) dans les déchets. L'utilisation croissante de NP entraîne leur apparition dans plus de 1 300 produits de consommation courants, comme dans le domaine du textile, de la cosmétique, de l'électronique ou du sport. En dépit des risques partiellement connus des nanoparticules, les déchets qui en contiennent suivent le flux des déchets conventionnels sans traitement dédié. À l'heure actuelle, aucune information ne permet de conclure à une diminution du risque potentiel lié aux nanoparticules grâce aux procédés de traitement des déchets conventionnels. Ce rapport dresse un bilan bibliographique des quatre procédés d'élimination des déchets (recyclage, incinération, traitement des eaux usées et mise en décharge) au travers desquels les nanoparticules peuvent être collectées, réparties ou éliminées des flux de déchets et avoir ainsi un impact environnemental et sanitaire.

Les auteurs du rapport concluent à l'insuffisance de connaissances quant à l'issue finale des nanoparticules, et soulignent le besoin de recherches dans les domaines suivants :

- l'identification et la quantification des nanoparticules manufacturées et parvenant dans les flux de déchets ;
- l'étude de leur comportement dans les procédés de traitement des déchets ;
- l'émission potentielle de ces nanoparticules à partir des déchets résiduels ou de matériels recyclés ;
- ainsi que l'efficacité des techniques de traitement des déchets pour assurer leur retenue et la protection des travailleurs impliqués.

AGENDA



3 et 4 novembre 2016

JAPON 2011 : DU GRAND SÉISME DE TOHOKU À L'ACCIDENT DE FUKUSHIMA

ENSOSP / Aix-en-Provence, France

Ces journées professionnelles **ANNULÉES** au monde des risques nucléaire, radioactif, biologique, chimique et explosif abordent cette année un grand sujet d'actualité puisqu'elles interviennent cinq ans après le grand tremblement de terre de l'est du Japon, pays confronté à une triple catastrophe : un tremblement de terre, suivi d'un tsunami, responsable de nombreux accidents technologiques, dont la catastrophe de Fukushima.



[Lire la suite](#)

8 et 9 novembre 2016

10^{ème} rencontres des personnes compétentes en radioprotection

SFRP / Issy-les-Moulineaux, France

www.sfrp.asso.fr

14 novembre 2016

Regards croisés sur 10 ans de recherche en appui à l'expertise

ANSES / Paris, France

www.anses.fr

28 et 29 novembre 2016

Qualité de l'air et santé: science et échelles d'action

SFSE / Strasbourg, France

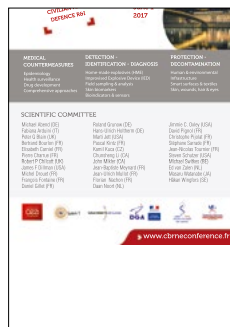
www.sfse.fr

14 au 19 mai 2017

Neutron and ion dosimetry symposium

EURADOS & AIEA / Kraków, Pologne

neudos2017.ifj.edu.pl



29 mai au 1^{er} juin 2017

2nd International Conference CBRN - Research & Innovation

Lyon, France

cbrneconference.fr

7 au 9 juin 2017

Congrès national de radioprotection

SFRP / Lille, France

www.sfrp.asso.fr

NOTA BENE

LIVRES



DONNER L'ENVIE D'APPRENDRE

Auteur: Alain Sotto et Varinia Oberto

Éditeur: L.G.F - Le livre de poche

Parution: Août 2016



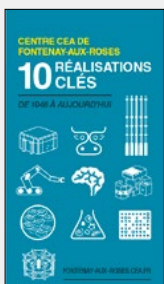
IL ÉTAIT SEPT FOIS LA RÉVOLUTION

Auteur: Étienne Klein

Éditeur: Flammarion – Champs sciences

Parution: Avril 2016

EXPOS



1946-2016 : 70 ANS D'INNOVATION

EXPOSITION POUR LES 70 ANS DU CENTRE CEA DE FONTENAY-AUX-ROSES

Lieux: Médiathèque de Fontenay-aux-Roses

Date: du 1^{er} au 29 octobre 2016

fontenay-aux-roses.cea.fr



PROSINFO > n°22 - octobre 2016

Directeur de la publication F. Ménétrier

Comité de rédaction P. Bérard, L. Lebaron-Jacobs, A. Leiterer, M. Olivry

Abonnement et questions prositon.cea.fr

Conception graphique Efil communication (www.efil.fr)

