

EXPOSITION AUX FAIBLES DOSES DE RAYONNEMENTS IONISANTS

Bernard LE GUEN, Conseiller médical, Division Production Nucléaire, Electricité de France

Les rayonnements ionisants font partie de l'environnement. La cancérogénicité des rayonnements ionisants, décrite dès le début du XXème siècle du fait de l'observation de cancers de la peau et de leucémies chez les pionniers des radiations, a été depuis largement documentée suite à l'augmentation de différents types de cancers, chez les travailleurs ayant manipulé des peintures luminescentes au radium, les mineurs de roche, les survivants de la bombe atomique, les malades soumis à des traitements de radiothérapie. Les expérimentations d'irradiation sur l'animal ont permis également d'obtenir des données complémentaires.

Par ailleurs, les effets héréditaires résultent des effets de l'irradiation avant la conception (lésions des chromosomes de la lignée germinale (spermatozoïdes et ovules) et entraîne un risque d'anomalies dans la descendance de l'individu exposé.

Quoique bien documentés pour d'autres organismes vivants, les effets héréditaires de l'irradiation n'ont jamais été observés chez les humains. Les enquêtes épidémiologiques sur les populations humaines irradiées (après irradiation médicale, survivants de la bombe atomique ou travailleurs...) n'ont à ce jour pas mis en évidence d'accroissement des pathologies héréditaires pour des doses de rayonnements ionisants compatibles avec la survie et la procréation. En particulier, les études des populations qui vivent dans des zones à « forte » radioactivité ambiante en Chine et en Inde confirment à ce jour l'absence d'effet observable pour des irradiations de plusieurs dizaines de millisieverts par an.

Les textes réglementaires sur les expositions aux rayonnements ionisants à faibles doses et débits de dose font l'hypothèse implicite de la persistance d'un risque résiduel pour l'homme quel que soit le niveau d'exposition. Ces réglementations se basent sur les études épidémiologiques des survivants de Hiroshima et de Nagasaki. Les résultats de ces études sont compatibles avec une relation linéaire entre l'exposition aux radiations et l'excès de tumeurs solides à partir d'une exposition correspondant à environ 200 mSv. Les études épidémiologiques rétrospectives en milieu professionnel permettent d'estimer directement le risque de cancer chez des travailleurs exposés à de faibles doses de rayonnement.

Actuellement bien que commode pour la gestion des risques, l'hypothèse de linéarité de la relation dose-effet n'est pas vérifiée pour tous les modèles. En particulier, dans le domaine des faibles débits de doses, cette hypothèse est très controversée à la lumière des observations récentes.

Le rayonnement ionisant peut altérer n'importe quelle molécule de la cellule, mais l'ADN est la cible biologique la plus critique à cause de la redondance limitée de l'information génétique qu'il contient. En cas d'altération de l'ADN, certains défauts de la signalisation cellulaire, de la réparation et du contrôle du cycle augmentent la probabilité d'apparition de mutations et de cancer. Les phénomènes mis en évidence depuis une décennie de variation de la radiosensibilité à faible dose et à dose élevée ne peuvent s'expliquer que par des variations de l'efficacité des systèmes de réparation ou de défense. On sait aujourd'hui que lors d'une irradiation, si les phénomènes physiques initiaux sont effectivement proportionnels à la dose, la nature et l'efficacité des mécanismes de défense qu'ils déclenchent varient selon la dose et le débit de dose.

Les maladies radio-induites autres que les cancers affectant les systèmes cardiovasculaire, respiratoire et digestif étaient jusqu'alors considérées comme appartenant à la famille des effets déterministes, avec des seuils de dose relativement élevés estimés entre 4 à 5 Gy (suivant l'affection et l'organe), il apparaît maintenant que ces maladies peuvent être induites par des doses inférieures avec des seuils assez bas 250 mGy pour les cataractes par exemple, 500 mGy pour les effets cardio-vasculaires. Ce point est particulièrement mis en évidence par le suivi à long terme des survivants d'Hiroshima et Nagasaki et de nouvelles études sur des populations exposées à des doses relativement faibles sont en cours. Les mécanismes biologiques qui président à l'induction de telles affections demeurent encore inconnus.

L'une des hypothèses retenues est qu'en cas d'exposition aux rayonnements ionisants, les cellules, les tissus et l'organisme réagissent de manières différentes en fonction de la dose et du débit de dose. Quand la dose ou le débit de dose sont très faibles, les systèmes de détection et de signalisation intracellulaire ne sont pas déclenchés et les cellules s'abstiennent de toute réparation des cassures doubles brins (CDB), ce qui entraîne la mort de la plupart de ces cellules au moment de la mitose. Cette élimination protège l'organisme contre les cellules potentiellement susceptibles de devenir cancéreuses.

Pour des doses un peu plus élevées (quelques mSv et environ 10 mSv), la cellule réagit en stimulant des mécanismes de défense (capteurs de radicaux et antioxydants, déméthylase), des processus de réparation et en déclenchant éventuellement la mort cellulaire programmée (apoptose) de cellules potentiellement mutantes dont l'ADN a été endommagé. Ce phénomène apparaît pour des doses de l'ordre de l'irradiation naturelle, ce qui permet d'en réduire ou d'en supprimer les effets potentiellement nocifs. Il peut avoir pour origine soit la cellule lésée, soit les cellules saines de son environnement. Grâce à des technologies récentes, on peut suivre l'induction de CDB après de telles doses dans les cellules humaines : en-dessous de 1 à 2 mGy les systèmes de signalisation du dommage et de réparation des CDB ne sont pas encore activés et les cellules endommagées meurent en déclenchant leur mort programmée par apoptose.

Pour des doses et débits de doses plus élevés (au-delà de quelques dizaines de mSv), l'intégrité fonctionnelle du tissu ne permettrait pas d'éliminer les cellules endommagées. Les mutations peuvent s'accumuler à travers le processus d'instabilité génomique. En revanche, le nombre de cellules lésées ne permet plus leur élimination pure et simple. Les mutations peuvent s'accumuler à travers le processus d'instabilité génomique. Les systèmes de réparation sont alors activés pour permettre la survie cellulaire et préserver les fonctions des tissus ce qui aboutit généralement à une réparation fidèle mais expose les cellules à un risque de réparation fautive. Le risque de réparation fautive croît avec la dose et le débit de dose en fonction du nombre de lésions de l'ADN simultanément présentes dans la cellule.

À partir de quelques centaines de mGy, une prolifération cellulaire compensatrice est stimulée, ce qui augmente encore le risque de réparation fautive et permet à certaines cellules d'échapper aux processus de maintien de l'intégrité tissulaire et au contrôle de la prolifération. Ces mécanismes d'échappement varient considérablement selon les tissus, la nature des cellules initiées (cellules souches ou progéniteurs) et le type de tumeur. L'inhibition de la division cellulaire se manifeste rapidement après l'exposition et varie donc tant avec le niveau de dose qu'avec le débit de dose reçu. Mesurée en fonction de la capacité de prolifération, la survie des cellules en cours de division tend à décroître de façon exponentielle avec l'augmentation de la dose, 1 à 2 Gy suffisant en général pour réduire de moitié le nombre de cellules survivantes.

La probabilité de mutation par unité de dose n'est donc pas constante quels que soient la dose et le débit de dose, et le processus de cancérogenèse, une fois initié dans une cellule, n'évolue pas indépendamment des lésions éventuelles des cellules environnantes. Les relations entre la cellule lésée et les cellules environnantes jouent un rôle essentiel. Des systèmes de signalisation intercellulaire informent chaque cellule sur le nombre de cellules environnantes ayant été lésées. Le processus de cancérogenèse se heurte alors à des mécanismes efficaces de défense à l'échelle du tissu. Les mécanismes qui agissent dans l'embryogenèse et pour diriger la réparation tissulaire après une agression semblent intervenir pour contrôler la prolifération d'une cellule, même quand celle-ci est devenue précancéreuse et autonome.

Enfin, les systèmes de surveillance mis en œuvre par les cellules saines de l'organisme sont capables d'éliminer des clones de cellules transformées, comme le montrent les échecs des greffes de cellules tumorales ainsi que la forte augmentation de la fréquence de certains cancers chez les sujets immunodéprimés.

Un immense travail de recherche reste à faire, en particulier en radiobiologie et en modélisation de la cancérogenèse radioinduite, pour mieux comprendre et quantifier l'effet des faibles et très faibles doses, en prenant en compte en particulier l'effet sur les cellules voisines, l'instabilité génétique, les phénomènes d'adaptation, les expositions chroniques, les différences de sensibilité aux rayonnements et l'exposition à des associations de génotoxiques.