

## RAPPORT

*au nom d'un groupe de travail mixte\*\**

### **La relation dose-effet et l'estimation des effets cancérigènes des faibles doses de rayonnements ionisants**

**Maurice TUBIANA et André AURENGO\***

#### **Résumé et conclusions**

Les risques cancérigènes d'une exposition aux rayonnements ionisants ont été estimés par de nombreuses études épidémiologiques entre 0,2 et 5 Sv<sup>1</sup>. Mais le domaine des doses qui concerne la santé humaine est généralement beaucoup plus faible : les doses délivrées par la plupart des examens radiologiques sont inférieures à une dizaine de mSv<sup>1</sup>. Les irradiations auxquelles sont exposés les travailleurs ou les personnes habitant les régions où l'irradiation naturelle est élevée, sont également de cet ordre ou légèrement supérieures.

Or les études épidémiologiques disponibles ne décèlent aucun effet pour des doses inférieures à 100 mSv, soit qu'il n'en existe pas, soit que la puissance statistique des enquêtes ait été insuffisante pour les détecter. Comme certaines enquêtes portent sur un grand nombre de sujets, ces résultats montrent déjà que le risque, s'il existe devrait être très faible. Il est peu vraisemblable que de nouvelles enquêtes parviennent, dans un avenir proche, à estimer ces risques éventuels et encore moins à les exclure. En effet, le suivi de cohortes, même de plusieurs centaines de milliers de sujets n'aura sans doute pas la puissance statistique suffisante pour mettre en évidence un excès d'incidence ou de mortalité très petit venant s'ajouter à une incidence de cancer qui est très grande dans les populations non irradiées et qui fluctue en fonction des conditions de vie. Seules des comparaisons entre des régions géographiques à haute et faible irradiation naturelle, et dans lesquelles les conditions de vie sont semblables pourraient apporter des informations pour cette gamme de dose et de débit de dose. Il faut donc suivre attentivement les résultats des enquêtes en cours au Kerala (Inde) et en Chine.

Les méthodes d'évaluation directe étant insuffisantes, on est contraint pour estimer les risques éventuels des faibles doses (< 100 mSv) d'extrapoler à partir des effets cancérigènes observés entre 0,2 et 3 Sv. Une relation linéaire décrit convenablement la relation entre la dose et l'effet cancérigène pour les doses supérieures à 200 mSv où on a pu la tester. Ceci a paru justifier l'utilisation d'une relation linéaire sans seuil (RLSS) pour estimer le risque des faibles doses. Cependant dans le domaine des doses inférieures à quelques dizaines de mSv, les données radiobiologiques récentes jettent un doute sur la validité de cette procédure, car elles sont en

\*\* MM. André AURENGO (Rapporteur), Dietrich AVERBECK, André BONNIN(†), Bernard LE GUEN, Roland MASSE, Roger MONIER, Maurice TUBIANA (Président), Alain-Jacques VALLERON, Florent de VATHAIRE

\* Membres de l'Académie nationale de médecine

<sup>1</sup> Voir glossaire pour les grandeurs et les unités caractérisant la dose.

Il n'y a pas de consensus sur les doses correspondant aux « faibles » ou « très faibles » doses. Selon les auteurs, les faibles doses sont celles inférieures à 200 ou à 100 mSv, les très faibles doses celles inférieures à 20 ou à 10 mSv. Dans le cadre de ce rapport nous admettons que les doses faibles sont inférieures à 100 mSv et très faibles à 10 mSv.

désaccord avec les deux hypothèses sur lesquelles la relation linéaire sans seuil est implicitement fondée à savoir : 1) la constance de la probabilité de mutation (par unité de dose) quels que soient la dose et le débit de dose. 2) le processus de cancérogenèse, après avoir été initié dans une cellule, évolue indépendamment des lésions éventuellement présentes dans les cellules environnantes.

En effet, les données récentes mettent en évidence l'existence de mécanismes de défense contre les altérations du génome à l'échelle de la cellule du tissu et de l'organisme et qui limitent la prolifération d'une cellule « initiée » dans un tissu ou un organisme multicellulaire :

1. Les progrès de la radiobiologie ont montré que la cellule ne subit pas passivement l'accumulation des lésions causées par les rayonnements. Elle se défend et réagit par au moins trois mécanismes :
  - En mettant en œuvre des systèmes enzymatiques de détoxification dirigés contre les espèces actives de l'oxygène apparues à la suite du stress oxydatif,
  - En éliminant les cellules lésées (mutées ou instables), grâce à deux mécanismes : l'apoptose (qui peut être déclenchée par des doses de l'ordre de quelques mSv afin de tuer les cellules dont le génome a été altéré ou présente des dysfonctionnements) et la mort au moment de la mitose des cellules dont les lésions n'ont pas été réparées. Or, des travaux récents indiquent qu'il existe un seuil au-dessous duquel les faibles doses et débits de dose ne déclenchent pas l'activation des systèmes de signalisation intracellulaire qui gouvernent la réparation, ce qui entraîne la mort de ces cellules.
  - En mettant en œuvre des systèmes de réparation de l'ADN qui sont stimulés ou activés par des doses de l'ordre d'une dizaine de mSv.

Il existe, de plus, des systèmes de signalisation intercellulaire qui informent chaque cellule sur le nombre de cellules environnantes ayant été lésées. Les méthodes modernes d'analyse de la transcription des gènes cellulaires montrent que pour de nombreux gènes, celle-ci est modifiée par des doses beaucoup plus faibles (de l'ordre du mSv) que celles pour lesquelles on observe une mutagenèse. Ces méthodes ont été la source de progrès considérables en montrant que selon la dose et le débit de dose ce ne sont pas les mêmes gènes qui sont transcrits.

Il apparaît ainsi que pour les très faibles doses (<10 mSv), les lésions sont éliminées par la disparition des cellules ; pour des doses un peu plus élevées et endommageant un nombre notable de cellules (donc susceptibles de causer des lésions tissulaires), les systèmes de réparation de l'ADN sont activés ; ils permettent la survie cellulaire mais peuvent générer des erreurs. Aux faibles doses (< 100 mSv), le nombre de réparations fautive mutagènes est petit mais son importance relative, par unité de dose, croît avec la dose et le débit de dose.

Cette modulation des réactions de défense de la cellule en fonction de la dose, du débit de dose, de la nature et du nombre de lésions, des conditions physiologiques de la cellule et du nombre de cellules atteintes explique les fortes variations de radiosensibilité (mortalité cellulaire, ou probabilité de mutation, par unité de dose) qui sont observées en fonction de la dose et du débit de dose: hypersensibilité cellulaire initiale au cours d'une irradiation quand la dose est faible, puis au delà de 200 mSv apparition d'une radiorésistance induite avec diminution de la mortalité cellulaire (par unité de dose), variations brutales de la radiosensibilité après une irradiation intense et brève, radio-adaptation c'est-à-dire diminution temporaire de la radiosensibilité dans les heures ou jours qui suivent une première irradiation à faible dose, etc.

2. D'autre part, on pensait que la radiocancérogenèse était initiée par une lésion du génome atteignant de façon aléatoire quelques cibles spécifiques (proto-oncogènes, gènes

suppresseurs, etc.). A ce modèle relativement simple, qui avait donné un substrat théorique à l'utilisation de la RLSS, s'est substitué celui d'un processus complexe, que l'on commence à identifier, où s'associent lésions génétiques et épigénétiques et surtout dans lequel les relations entre la cellule initiée et les cellules environnantes jouent un rôle essentiel. Ce processus de cancérogenèse se heurte à des mécanismes efficaces de défense à l'échelle du tissu et de l'organisme. Au niveau du tissu, les mécanismes qui interviennent dans l'embryogenèse et pour diriger la réparation tissulaire après une agression, semblent jouer un rôle pour contrôler la prolifération d'une cellule, même quand celle-ci est devenue autonome. Ce mécanisme pourrait expliquer l'absence d'effet cancérogène après contamination par de faibles quantités de radioéléments émetteurs  $\alpha$  (phénomène dans lequel un petit nombre de cellules ont été fortement irradiées mais sont environnées par des cellules saines) avec l'existence, dans ce cas, d'un seuil chez l'homme comme chez l'animal. Il pourrait aussi contribuer à expliquer la grande différence de probabilité d'un effet cancérogène selon le tissu et selon la dose, puisque la mort d'un grand nombre de cellules désorganise le tissu et favorise l'échappement d'une cellule initiée aux contrôles tissulaires, comme le suggèrent aussi les irradiations locales au travers de grilles.

3. 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 certain lien semble exister entre une déficience du système de réparation NHEJ et l'immunodéficience).

Toutes ces données suggèrent une moindre efficacité des faibles doses, voire l'existence d'un seuil qui pourrait être lié soit à l'absence de mise en œuvre des mécanismes de signalisation et de réparation pour les très faibles doses, soit à l'association apoptose + réparation non fautive + immunosurveillance, sans qu'il soit possible, en l'état actuel de nos connaissances, de fixer le niveau de ce seuil (entre 5 et 50 mSv ?) ou d'en démontrer l'existence. Ces réactions peuvent aussi expliquer l'existence d'un phénomène d'hormesis<sup>2</sup> dû à la stimulation des mécanismes de défense, notamment à la lutte contre les formes actives de l'oxygène. De fait, la méta-analyse qui a été faite des résultats de l'expérimentation animale montre dans 40 % de ces études une diminution de la fréquence spontanée des cancers chez les animaux après de faibles doses, observation qui avait été négligée car on ne savait pas l'expliquer.

Globalement, ces résultats montrent qu'il n'est pas justifié d'utiliser une relation linéaire sans seuil (RLSS) pour estimer le risque cancérogène des faibles doses à partir des observations effectuées pour des doses allant de 0,2 à 5 Sv, puisqu'un même incrément de dose a une efficacité variable en fonction des conditions d'irradiation notamment de la dose totale et du débit de dose. La conclusion de ce rapport est, de ce fait, en contradiction avec celles d'autres auteurs [43,118] qui justifient l'utilisation de cette relation sur les arguments suivants :

1. aux doses inférieures à 10 mSv il n'y a pas d'interaction entre les différents événements physiques initiés le long des différentes trajectoires des électrons ;
2. la nature des lésions ainsi causées et la probabilité de réparation fidèle ou fautive et d'élimination par la mort des cellules lésées ne dépendent ni de la dose ni du débit ;
3. le cancer est la conséquence directe et aléatoire d'une lésion de l'ADN dans une cellule apte à se diviser et la probabilité pour qu'une cellule initiée donne naissance à un cancer n'est pas influencée par les lésions dans les cellules voisines et les tissus ;
4. la relation linéaire sans seuil rend compte de manière correcte de la relation dose-effet pour l'induction de tumeurs solides dans la cohorte d'Hiroshima et Nagasaki ;

---

<sup>2</sup> effet d'un agent, physique ou chimique, qui provoque un effet à forte dose et un effet inverse à faible dose (voir glossaire). C'est le cas pour de nombreux agents, toxiques à fortes doses, mais qui à faible dose ont un effet favorable protecteur.

5. l'effet cancérigène de doses de l'ordre de 10 mSv est prouvé chez l'homme par les résultats des études sur l'irradiation *in utero*.

Le premier argument concerne les phénomènes physico-chimiques initiaux qui sont proportionnels à la dose ; cependant la nature et l'efficacité des mécanismes de défense qu'ils déclenchent varient avec la dose. Le deuxième argument est donc en opposition avec les travaux récents de radiobiologie que nous venons d'examiner. Le troisième argument ne tient pas compte de la complexité du processus de cancérogenèse qui a été révélée au cours de la dernière décennie et qui souligne en particulier le rôle des relations intercellulaires et du stroma. Pour le quatrième, on doit remarquer que d'autres types de relation dose-effet (quadratiques ou avec seuil), tout aussi compatibles que la RLSS avec les données concernant les tumeurs solides chez les survivants des explosions atomiques, ont l'avantage de rendre compte d'autres données épidémiologiques non compatibles avec la RLSS, notamment l'incidence des leucémies chez ces mêmes survivants. De plus, les dernières données disponibles montrent que la relation dose-effet pour les tumeurs solides chez les survivants d'Hiroshima–Nagasaki n'est pas linéaire mais curvilinéaire entre 0 et 2 Sv. Enfin, même si la linéarité de la relation dose-effet était démontrée pour certains cancers entre, par exemple 50 mSv et 3 Sv, sa généralisation ne serait pas possible car l'expérimentation et l'observation clinique montrent que la relation dose effet varie considérablement selon le type de tumeur et l'âge lors de l'irradiation. La relation empirique globale observée pour l'ensemble des tumeurs solides correspond à l'addition de relations qui peuvent être très différentes selon le type de cancer, par exemple linéaires ou quadratiques, avec ou sans seuil.

Enfin, en ce qui concerne les irradiations *in utero*, quelle que soit la valeur de l'étude d'Oxford, certaines incohérences entre les données disponibles imposent une grande prudence avant de conclure qu'il existe une relation causale à partir de données montrant une association. De plus, il est très discutable d'extrapoler du fœtus à l'enfant ou à l'homme, en particulier parce que le niveau de développement, les relations intercellulaires et les systèmes d'immunosurveillance sont très différents.

*En conclusion*, le présent rapport émet des réserves sur l'usage de la RLSS pour évaluer le risque cancérigène des faibles doses (< 100 mSv). La RLSS peut constituer un outil pragmatique utile pour fixer les règles de la radioprotection pour des doses supérieures à une dizaine de mSv ; mais, n'étant pas fondée sur des concepts biologiques correspondant à nos connaissances actuelles, elle ne peut pas être utilisée sans précaution pour estimer par extrapolation l'effet des faibles et surtout des très faibles doses (< 10 mSv), notamment dans l'évaluation du rapport bénéfice-risque, imposée au praticien dans le cadre de la pratique radiologique par la directive européenne 97-43. Les mécanismes biologiques sont différents pour des doses inférieures à quelques dizaines de mSv et pour des doses supérieures. Les risques éventuels dans la gamme de dose des examens radiologiques (0,1 à 5 mSv ; jusqu'à 20 mSv pour certains examens) doivent être estimés en tenant compte des données radiobiologiques et de l'expérimentation animale. L'usage d'une relation empirique qui n'est validée que pour des doses supérieures à 200 mSv pourrait, en surévaluant les risques faire renoncer à des examens susceptibles d'apporter au malade des informations utiles ; elle pourrait aussi en radioprotection conduire à des conclusions erronées. Les décideurs confrontés au problème des déchets radioactifs ou au risque de contamination doivent réexaminer la méthodologie utilisée pour évaluer les risques des très faibles doses et des doses délivrées avec un très faible débit.

Enfin ce rapport confirme qu'il n'est pas acceptable d'utiliser le concept de dose collective pour évaluer les risques liés à l'irradiation d'une population.

## Executive Summary

The assessment of carcinogenic risks associated with doses of ionizing radiation from 0.2 Sv to 5 Sv is based on numerous epidemiological data. However, the doses which are delivered during medical X-ray examinations are much lower (from 0.1 mSv to 20 mSv). Doses close to or slightly higher than, these can be received by workers or by populations in regions of high natural background irradiation.

Epidemiological studies have been carried out to determine the possible carcinogenic risk of doses lower than 100 mSv, and they have not been able to detect statistically significant risks even on large cohorts or populations. Therefore, these risks are at worst low since the highest limit of the confidence interval is relatively low. It is highly unlikely that putative carcinogenic risks could be estimated or even established for such doses through case-control studies or the follow-up of cohorts. Even for several hundred thousands of subjects, the power of such epidemiological studies would not be sufficient to demonstrate the existence of a very small excess in cancer incidence or mortality adding to the natural cancer incidence which, in non-irradiated populations, is already very high and fluctuates according to lifestyle. Only comparisons between geographical regions with high and low natural irradiation and with similar living conditions could provide valuable information for this range of doses and dose rates. The results from the ongoing studies in Kerala (India) and China need to be carefully analyzed.

Because of these epidemiological limitations, the only method for estimating the possible risks of low doses (< 100 mSv) is extrapolation from carcinogenic effects observed between 0.2 and 3 Sv. A linear no-threshold relationship (LNT) describes well the relation between the dose and the carcinogenic effect in this dose range where it could be tested. However, the use of this relationship to assess by extrapolation the risk of low and very low doses deserves great caution. Recent radiobiological data undermine the validity of estimations based on LNT in the range of doses lower than a few dozen mSv which leads to the questioning of the hypotheses on which LNT is implicitly based: 1) constancy of the probability of mutation (per unit dose) whatever the dose or dose rate, 2) independence of the carcinogenic process which after the initiation of a cell evolves similarly whatever the number of lesions present in neighboring cells and the tissue.

Indeed, 1) progress in radiobiology has shown that a cell is not passively affected by the accumulation of lesions induced by ionizing radiation. It reacts through at least three mechanisms: a) by fighting against reactive oxygen species (ROS) generated by ionizing radiation and by any oxidative stress, b) by eliminating injured cells (mutated or unstable), through two mechanisms: i) apoptosis which can be initiated by doses as low as a few mSv, thus eliminating cells the genome of which has been damaged or misrepaired, ii) death of cells during mitosis when lesions have not been repaired. (Recent works suggest that there is a threshold of damage under which low doses and dose rates do not activate intracellular signalling and repair systems, a situation leading to cell death.) c) by stimulating or activating DNA repair systems following slightly higher doses of about ten mSv. Furthermore, intercellular communication systems inform a cell about the presence of an insult in neighboring cells. Modern transcriptional analysis of cellular genes using microarray technology reveals that many genes are activated following doses much lower than those for which mutagenesis is observed. These methods have been a source of considerable progress by showing that depending on the dose and the dose rate not the same genes are transcribed.

At doses of a few mSv (< 10 mSv), lesions are eliminated by disappearance of the cells; at slightly higher doses damaging a large number of cells (therefore capable of causing tissue lesions), repair systems are activated. They permit cell survival but may generate misrepairs and irreversible lesions. For low doses (< 100 mSv), the extent of mutagenic misrepairs is small but its relative importance, per unit dose, increases with the dose and dose rate. The duration of repair varies with the complexity of the damage and its amount. Several enzymatic systems are involved and a high local density of DNA damage may lower their efficacy. At low dose rates the probability of misrepair is smaller. The modulation of the cell defense mechanisms according to

the dose, dose rate, the type and number of lesions, the physiological condition of the cell, and the number of affected cells explains the large variations in radiosensitivity (variations in cell mortality or the probability of mutations per unit dose) depending on the dose and the dose rate that have been observed. The variations in cell defense mechanisms are also demonstrated by several phenomena: initial cell hypersensitivity during irradiation, rapid variations in radiosensitivity after short and intense irradiation at a very high dose rate, adaptive responses which cause a decrease in radiosensitivity of the cells during hours or days following a first low pre-conditioning dose of radiation, etc.

2) Moreover, it was thought that radiocarcinogenesis was initiated by a lesion of the genome affecting at random a few specific targets (proto-oncogenes, suppressor genes, etc.). This relatively simple model, which provided a theoretical framework for the use of LNT, has been replaced by a more complex one including genetic and epigenetic lesions, and in which the relationship between the initiated cells and their microenvironment plays an essential role. This carcinogenic process is counteracted by effective defense mechanisms in the cell, tissue and the organism. With regard to tissue, the mechanisms which govern embryogenesis and direct tissue repair after injury appear to play also an important role in the control of cell proliferation. This is particularly important when a transformed cell is surrounded by normal cells. These mechanisms could explain the lower efficacy of heterogeneous irradiation, i.e. local irradiations through a grid, as well as the absence of a carcinogenic effect in humans or experimental animals contaminated by small quantities of  $\alpha$ -emitter radionuclides. The latter data suggest the existence of a threshold. This interaction between cells could also help to explain the difference in the probability of carcinogenesis according to the tissues and the dose, since the death of a large number of cells disorganizes the tissue and favors the escape of initiated cells from tissue controls.

3) Immunosurveillance systems are able to eliminate clones of transformed cells, as is shown by tumor cell transplants. The effectiveness of immunosurveillance is also shown by the large increase in the incidence of several types of cancers among immunodepressed subjects (a link seems to exist between a defect in DNA repair (NHEJ) and immunodeficiency).

All these data suggest that the lower effectiveness of low doses, or the existence of a practical threshold which could be related to either the failure of a very low doses to sufficiently activate cellular signalling and thereafter DNA repair mechanisms or to an association between apoptosis error-free repair and immunosurveillance.. However on the basis of our present knowledge, it is not possible to define the threshold level (between 5 and 50 mSv?) or to provide the evidence for it. The stimulation of cell defense mechanisms, in particular to cope with reactive oxygen species. Indeed, a meta-analysis of experimental animal data shows that in 40% of these studies there is a decrease in the incidence of spontaneous cancers in animals after low doses. This observation has been overlooked so far because the phenomenon was difficult to explain.

These data show that it is not justified to use the linear no-threshold relationship to assess the carcinogenic risk of low doses observations made for doses from 0.2 to 5 Sv since for the same dose increment the biological effectiveness varies as a function of total dose and dose rate. The conclusion of this report is in fact in contradiction with those of other authors [43,118], which justify the use of LNT by the following arguments.

1. for doses lower than 10 mGy, there is no interaction between the different physical events initiated along the electron tracks through the DNA or the cell;
2. the nature of lesions caused and the probability of error prone or error free repair and the elimination of damaged cells by cell death is neither influenced by the dose nor the dose rate;
3. cancer is the direct and random consequence of a DNA lesion in a cell apt to divide and the probability of the initiated cell to give rise to cancer is not influenced by the damage in the neighbor cells and tissues;

4. the LNT model correctly fits the dose-effect relationship for the induction of solid tumors in the Hiroshima and Nagasaki cohort;
5. the carcinogenic effect of doses of the order of 10 mGy is proven for humans by results from *in utero* irradiation studies .

The first argument concerns the initial physico-chemical events which are proportional to dose; however, the nature and efficiency of cellular defense reactions that are activated vary with dose and dose rate. The second argument is contradicted by recent radiobiological studies considered in the present report. The third argument does not take into account recent findings on the complexity of the carcinogenic process and the particular role of intercellular relationships and the stroma.. Regarding the fourth argument, it can be noted that besides LNT, other types of dose-effect relationships are also compatible with data concerning solid tumors in atom bomb survivors, and can also satisfactorily fit epidemiological data that are incompatible with the LNT concept, notably the incidence of leukemia in these same A-bomb survivors. Furthermore, taking into account the latest available data, the dose-effect relationship for solid tumors in Hiroshima-Nagasaki survivors is not linear but curvilinear between 0 and 2 Sv. Moreover, even if the dose-effect relationship were demonstrated to be linear for solid tumors between, for example, between 50 mSv and 3 Sv, a generalization would not be possible because of experimental and clinical data show that the dose effect relationship considerably varies according to type of tumor and age of individuals at the time of irradiation. The global and empirical relationship observed for solid tumors corresponds to the sum of relationships which can be quite different according to the type of cancer, for example, some being linear or quadratic, with or without threshold.

Finally, with regard to *in utero* irradiation, whatever the value of the Oxford study, some inconsistencies between the available data sets call for great caution before concluding the existence of a causal relationship from data showing simply an association. Furthermore, it is highly questionable to extrapolate from the fetus to the child and adult, particularly, since the developmental state, cellular interactions and immunological control systems are very different.

In conclusion, this report raises doubts on the validity of using LNT for evaluating the carcinogenic risk of low doses (< 100 mSv) and even more for very low doses (< 10 mSv). The LNT concept can be a useful pragmatic tool for assessing risks in radioprotection for doses above 10 mSv; however since it is not based on biological concepts of our current knowledge, it should not be used without precaution for assessing by extrapolation the risks associated with low and even more so, with very low doses (< 10 mSv), especially for benefit-risk assessments imposed on radiologists by the European directive 97-43. The biological mechanisms are different for doses lower than a few dozen mSv and for higher doses. The eventual risks in the dose range of radiological examinations (0.1 to 5 mSv, up to 20mSv for some examinations) must be estimated taking into account radiobiological and experimental data. An empirical relationship which has been just validated for doses higher than 200 mSv may lead to an overestimation of risks (associated with doses one hundred fold lower), and this overestimation could discourage patients from undergoing useful examinations and introduce a bias in radioprotection measures against very low doses (< 10 mSv).

Decision makers confronted with problems of radioactive waste or risk of contamination, should re-examine the methodology used for the evaluation of risks associated with very low doses and with doses delivered at a very low dose rate. This report confirms the inappropriateness of the collective dose concept to evaluate population irradiation risks.

## Glossaire

**Apoptose** mort programmée de la cellule. Celle-ci joue un rôle important dans l'embryogenèse et peut éliminer les cellules dont l'ADN est lésé et mal réparé.

**Cancérogénèse** Processus qui détermine l'apparition d'un cancer. Il comporte plusieurs étapes (qui résultent d'altérations successives du génome). La première est l'initiation (elle est par exemple due à la mutation d'un proto-oncogène en oncogène). Pour qu'une cellule saine soit « transformée » c'est-à-dire devienne préneoplasique plusieurs altérations de son génome sont nécessaires (apparition d'un oncogène, inactivation des deux copies d'un gène suppresseur, immortalisation c'est-à-dire acquisition d'une capacité de prolifération indéfinie, altération du système d'apoptose, etc..). Une cellule transformée peut donner naissance à un cancer invasif au terme de la seconde étape, dite de promotion, qui est associée à la prolifération des descendantes de la cellule initiée, descendantes s'affranchissent des contrôles exercés par les cellules saines environnantes et par l'organisme.

**Cytokines** Agents chimiques sécrétés par certaines cellules (par exemple cellules épithéliales) et agissant sur d'autres cellules (par exemple des lymphocytes). Plusieurs centaines ont été identifiées. Elles se fixent sur des récepteurs spécifiques au niveau des cellules auxquelles elles sont destinées. Elles jouent (à côté des hormones, des anticorps, etc...) un rôle important dans la communication intercellulaire. Deux d'entre elles sont citées dans le rapport : le transforming growth factor  $\beta$  (TGF  $\beta$ ) et le Tumor necrosis factor (TNF  $\alpha$ ).

**Dose** la notion de dose utilisée pour quantifier l'effet des rayonnements ionisants recouvre trois grandeurs différentes :

- **la dose absorbée** : énergie absorbée par unité de masse. L'unité de dose absorbée est le **gray** (Gy).
- **la dose équivalente** : dose absorbée multipliée par un « *facteur de pondération radiologique* » qui exprime la nocivité relative des différents types de rayonnements. L'effet biologique des rayonnements varie en effet selon la nature des particules ; il est, à dose égale (en Gy) plus grand pour les rayonnements à forte densité d'ionisation le long de la trajectoire des particules (transfert d'énergie par unité de longueur, ou TEL, élevé).

Le facteur de pondération radiologique est, par exemple, égal à 1 pour les photons ou les électrons et à 20 pour les particules  $\alpha$ . L'unité de dose équivalente est le **sievert** (Sv). La dose équivalente permet d'additionner, pour les besoins de la radioprotection, les doses délivrées dans différents types de rayonnements (par exemple rayons X et neutrons).

- **la dose efficace** : dose équivalente multipliée, pour chaque tissu, par un « *facteur de pondération tissulaire* » qui exprime la radiosensibilité relative. Le facteur de pondération tissulaire est, par exemple, égal à 0,05 pour la thyroïde. L'unité de dose efficace est le sievert (Sv). La dose efficace a été introduite pour les besoins de la radioprotection car elle permet d'additionner les doses reçues par différentes régions du corps (par exemple un membre et la thyroïde).

Les unités de dose équivalente et de dose efficace, grandeurs pourtant différentes, portent le même nom (le Sv), ce qui peut être une source de confusion en l'absence des spécifications nécessaires. Dans le cas d'une exposition homogène de tout l'organisme, la dose équivalente est égale à la dose efficace. Dans le cas d'une exposition à des rayons X ou gamma, les doses en Gy et en Sv sont égales.

Pour faciliter la lecture du rapport, le Sv est généralement utilisé. Sauf spécification, il est utilisé en tant qu'unité de dose équivalente.



## Ordre de grandeur des doses

- **Irradiation naturelle** : rayonnements naturels auxquels sont exposés tous les êtres vivants : rayons cosmiques, corps radioactifs présents dans la croûte terrestre, potassium 40 présent dans l'organisme, etc. En France, cette irradiation est en moyenne de 2,5 mSv/an avec des variations géographiques entre 1 et 6 mSv/an. Dans le monde, elle varie entre 1 et 80 mSv/an.
- **Examens radiologiques** : selon la nature de l'examen, ils entraînent une dose équivalente de 0,1 à 20 mSv. En moyenne, en France, ils délivrent 1 mSv/an par individu, mais cette exposition est très variable, concentrée sur un petit nombre d'individus.
- **Radiothérapie** : les doses utilisées pour un traitement sont de 60 à 80 Gy sur la tumeur (et de quelques Gy à quelques mGy sur le reste de l'organisme).
- **Energie nucléaire** : elle entraîne une exposition des travailleurs directement affectés à des travaux sous rayonnements de 2 mSv/an en moyenne, et une exposition du public inférieure à 0,015 mSv/an (dose efficace)..

**Débit de dose** : dose par unité de temps (par exemple Gy/min ou Sv/min)

**Faibles doses** il n'y a pas de consensus sur les doses correspondant aux « faibles » ou « très faibles » doses. Selon les auteurs, les faibles doses sont celles inférieures à 200 ou à 100 mSv, les très faibles doses celles inférieures à 20 ou à 10 mSv. Dans le cadre de ce rapport nous admettons que les doses faibles sont inférieures à 100 mSv et très faibles à 10 mSv.

**Gènes suppresseurs** : gènes dont l'action s'oppose à la prolifération indéfinie des cellules. Appelé aussi « gène suppresseur de tumeur ».

**Génome** ensemble des molécules d'ADN présentes dans le noyau cellulaire.

**Gray (Gy)** unité de dose absorbée. On dit qu'un tissu a reçu une dose de 1 gray (Gy) quand l'énergie transférée par les rayonnements au tissu est de 1 joule/kg.

**Hormesis** Certains agents, physique ou chimique, provoquent un effet à forte dose et un effet inverse à faible dose. Ce phénomène est appelé hormesis. Il résulte vraisemblablement de l'activation de mécanismes de défense. C'est le cas pour de nombreux médicaments qui sont toxiques à fortes doses, mais qui à faible dose peuvent avoir un effet favorable protecteur.

**Proto-oncogène** : gène généralement actif chez l'embryon et le fœtus et au cours des processus de prolifération. Une mutation peut entraîner l'activation permanente d'un proto-oncogène qui devient alors un oncogène.

## Relation dose-effet

**Linéaire sans seuil**  $E = \alpha d$  (ou  $d$  est la dose et  $E$  l'effet)

**Linéaire-quadratique**  $E = \alpha d + \beta d^2$

**Quadratique**  $E = \beta d^2$

**Curvilinéaire** : fonction non linéaire, par exemple linéaire-quadratique ou quadratique.

## Réparation de l'ADN

**Fidèle** : reconstitution de la molécule sans perte d'information.

**Fautive** : reconstitution avec perte d'information (par exemple délétion due à la perte d'un fragment de la molécule, mutation ou translocation).

**Sievert (Sv)** unité de dose équivalente et de dose efficace. Elle est égale à la dose en Gray multiplié par un facteur de pondération.

**Stress Oxydatif**. Les espèces actives de l'oxygène, telles celles issues de la radiolyse de l'eau causée par les rayonnements ionisants, activent de nombreux systèmes

enzymatiques et modifient la transcription de nombreux gènes. On groupe ces réactions sous le terme de stress oxydatif.

**TGFβ**

Le TGFβ (Transforming Growth Factor beta) est une cytokine qui régule de nombreux processus biologiques essentiels au développement embryonnaire et à l'homéostasie des tissus et donc joue un rôle dans la cicatrisation d'un tissu et la cancérogenèse. Les effets du TGFβ peuvent être différents selon les tissus. Par exemple le TGFβ réprime la prolifération des cellules épithéliales et stimule celle des fibroblastes.

**TNFα**

Le TNFα (Tumor Necrosis Factor alpha) est classé parmi les cytokines. C'est un médiateur de l'immunité naturelle car sa sécrétion ne nécessite pas l'intervention d'un antigène.

# 1 Introduction

1.1 Le risque des faibles doses de rayonnements ionisants ne peut pas être mis en évidence directement. La seule méthode utilisable est donc de l'évaluer par extrapolation à partir de l'effet des doses élevées. Selon la fonction utilisée pour faire cette extrapolation, le risque attribué aux faibles doses peut varier entre zéro (voire une valeur négative s'il existe un phénomène d'hormesis) et une valeur proportionnelle à la dose, voire supérieure à elle si la relation était supralinéaire. Or l'évaluation du risque cancérigène des faibles doses a une grande importance dans de nombreux cas. Nous en citerons trois exemples :

- Environ 50 millions d'examen radiologiques sont effectués en France chaque année qui délivrent en moyenne 1 mSv par an à chaque Français. Selon la fonction utilisée, on peut déduire, soit qu'ils pourraient induire quelques milliers de cancer, soit qu'ils ne présentent aucun danger significatif.
- L'énergie nucléaire délivre environ 0,001 mSv/an à chaque Français, au voisinage des installations la dose peut être de 0,015 mSv/an. Les travailleurs du nucléaire reçoivent en moyenne 2 mSv/an. Pour l'ensemble des Français, l'impact sanitaire varie selon les méthodes d'estimation entre un impact nul et quelques dizaines de cancers mortels par an, et pour les travailleurs entre zéro et quelques cancers mortels par an.
- Une estimation erronée du risque lié à l'exposition résidentielle au radon peut conduire soit à négliger un problème de santé publique important compte tenu du nombre de personnes exposées, soit au contraire à des dépenses considérables et injustifiées destinées à limiter cette exposition.

1.2 L'Académie des Sciences avait, en 1995, consacré un rapport à l'étude des effets des faibles doses [4] puis a organisé un colloque sur ce thème [5] L'Académie de Médecine a émis des avis à ce sujet à plusieurs reprises [2,3].

Ces textes rappelaient que dans le domaine des faibles doses les études épidémiologiques ne décèlent aucun effet significatif, soit qu'il n'y ait aucun effet, soit que celui-ci soit trop petit pour être mis en évidence par ces études. Ces études, parfois qualifiées de négatives, sont utiles parce qu'elles aident à déterminer la limite supérieure du risque éventuel et peuvent être incluses dans des méta-analyses. Au cours de la dernière décennie, de nouvelles données épidémiologiques ont été publiées. On peut en retenir quelques faits nouveaux importants tels que la faisabilité et l'intérêt des études comparant la morbidité et la mortalité des régions à haute et basse irradiation naturelle et au mode de vie comparable, la remise en cause d'une relation linéaire entre la dose et la radiocancérogenèse pour les tumeurs solides chez les survivants des explosions atomiques [224,291], la non validité des facteurs de risques calculés à partir des survivants des explosions atomiques pour les irradiations médicales (notamment irradiation fractionnée ou à faible débit de dose). Néanmoins, malgré leur intérêt elles n'ont pas apporté de données concluantes. Pour la relation dose-effet, le fait essentiel a été le progrès des recherches biologiques qui ont montré la complexité et la puissance des mécanismes de défense contre les agents génotoxiques (physiques et chimiques) à l'échelle cellulaire (réparation de l'ADN et apoptose), tissulaire (rôle des cellules voisines) et de l'organisme (immunosurveillance). Il est maintenant établi que la cellule réagit à de faibles doses d'irradiation, en stimulant des mécanismes de défense et éventuellement en induisant l'apoptose de cellules dont l'ADN a été endommagé. La rapidité et l'efficacité avec laquelle la cellule réagit à une irradiation avaient été largement sous-estimées, or ces réactions varient en fonction de la dose et du débit de dose et de ce fait les conséquences d'une même dose peuvent être très différentes en fonction des conditions d'irradiation.

1.3 L'effet des faibles doses est usuellement estimé par extrapolation à l'aide d'une relation dose-effet linéaire sans seuil (RLSS). Ce mode d'évaluation des risques cancérigènes des faibles doses, a été introduit au cours des années 1960 par la Commission Internationale de Protection contre les Radiations [117] pour des raisons de simplicité administrative. Cette relation permet,

en effet, d'additionner les diverses doses reçues par un travailleur au cours de son activité professionnelle quelles que soient la durée de l'exposition et la nature des rayonnements. Tout naturellement, on a été conduit à l'utiliser dans un but pragmatique pour estimer par extrapolation l'effet des faibles doses dans un but d'aide à la décision [133]. Ultérieurement, on a justifié cet usage en postulant que les doses s'additionnent et, si faibles soient-elles, ont toutes la même efficacité de radiocancérogénèse par unité de dose, chaque particule directement ou indirectement ionisante traversant une cellule ou son noyau agissant indépendamment et avec une efficacité identique. Cette modélisation a été confortée quand, au cours des années 1970, la liaison entre altérations de l'ADN et cancérogénèse a été établie et que l'on a admis que celle-ci était causée par des mécanismes stochastiques ; il était dès lors logique de considérer que toute irradiation, si faible que fût la dose, pouvait causer des lésions irréversibles de l'ADN susceptibles d'évoluer vers un cancer, donc que la RLSS restait valable même pour les plus faibles doses mesurables. La RLSS a ainsi acquis le statut d'un modèle scientifique, sans que sa validité pour l'estimation des risques des très faibles doses ait suscité un débat scientifique [133].

Cette validité est remise en cause [1,84,272,273] notamment en raison des démonstrations récentes de l'existence de mécanismes de sauvegarde du génome (essentiellement réparation de l'ADN [10,15,56,192,251,298,302] et élimination par la mort des cellules dont l'ADN a été lésé). Ces mécanismes en eux-mêmes n'auraient pas suffi à remettre en cause la validité de la RLSS si leur efficacité par unité de dose avait été constante quels que soient la dose et le débit de dose. Or il apparaît clairement que ce n'est pas le cas. On savait que l'efficacité de la réparation est plus grande à faible débit de dose, mais les travaux récents [60,73,241] en montrant l'ampleur de ces différences ont enlevé tout fondement scientifique aux extrapolations des fortes doses vers les faibles doses. L'objectif de ce rapport est donc de faire le point sur les données multidisciplinaires (biologiques, biophysiques, épidémiologiques) qui permettent de mieux cerner les différences quantitatives et qualitatives entre les faibles et les fortes doses et leurs effets cancérogènes.

1.4 La variation de la probabilité d'effet génotoxique par unité de dose en fonction du débit de dose dans les cellules de mammifères a fait l'objet, pour l'évaluation des risques, d'ajustements qui reconnaissent implicitement que la RLSS ne rendait pas compte des faits cliniques et biologiques. Un facteur d'atténuation des effets (DDREF) a été ainsi pris en compte pour décrire les effets résultant de l'exposition aux photons à faible dose et faible débit de dose. Il n'y a pas d'unanimité sur la validité de ce concept, ni à l'UNSCEAR, ni au sein du Comité 1 de la CIPR chargé d'évaluer les risques. L'UNSCEAR avait proposé une plage allant de 2 à 10 pour rendre compte des données expérimentales [281,282]. La CIPR [117], de manière assez arbitraire et par souci de prudence a retenu un DDREF de 2, la validité de ce chiffre a été discutée [118].

1.5 La meilleure connaissance des mécanismes de défense des cellules et des tissus contre les faibles doses de RI administrées à faible débit suggère que leur effet par unité de dose doit être beaucoup plus faible que dans le cas des fortes doses, mais elle ne permet pas une quantification du risque cancérogène. C'est pourquoi le choix de la relation dose-effet (linéaire, linéaire-quadratique -i.e. avec termes linéaire et quadratique-, ou quadratique ; avec ou sans seuil), notamment pour l'évaluation des risques des faibles doses, doit s'appuyer sur les connaissances concernant les effets génotoxiques, les mécanismes de cancérogénèse, les données de l'expérimentation animale et l'ensemble des données épidémiologiques.

La disparité quantitative des résultats des différentes études épidémiologiques ou expérimentales animales montre qu'il n'y a pas une mais des relations dose-effet, dont les paramètres dépendent du type de cancer considéré, du rayonnement, du débit de dose, du fractionnement de l'irradiation, de l'espèce, de la lignée à l'intérieur d'une même espèce, du tissu cible, du volume irradié, de l'âge, de facteurs de sensibilité individuels et, peut-être, de cofacteurs interagissant avec les radiations, tels que l'exposition à d'autres cancérogènes.

L'existence d'un seuil continue à faire l'objet de débats [36,86,108,111,118,134,226], elle pourrait être due à l'élimination des lésions du génome par des mécanismes incluant l'absence de

signalisation intracellulaire, donc de mise en œuvre des systèmes de réparation inductibles de l'ADN pour des très faibles doses ou débits de dose et à l'association de réparation non fautive de l'ADN avec la mort des cellules dont l'ADN n'a pas été réparé [60,92,134,144,241].

1.6 Nous examinerons successivement les mécanismes de l'oncogenèse, les phénomènes physiques et biologiques provoqués par l'exposition des cellules, tissus et organismes aux rayonnements ionisants, les données de l'expérimentation animale sur la radiocancérogenèse puis les données épidémiologiques. Ces thèmes sont approfondis dans les annexes. Enfin nous discuterons à la lumière de ces données, la validité de la RLSS et envisagerons les implications pratiques de ces discussions.

## **2 Les mécanismes de l'oncogenèse**

2.1 La transition entre cellule normale et cellule tumorale est interprétée comme un phénomène de sélection darwinienne déterminé par une suite d'évènements génétiques ou épigénétiques, chacun donnant à la cellule cible, dans le tissu auquel elle appartient, un avantage sélectif en terme de survie ou de prolifération.

Les principales étapes de cette transformation sont analysées en annexe 1. Il faut tout d'abord que la cellule ait acquis une autonomie de division, c'est à dire dispose de facteurs de croissance autologues ou soit capable de s'en passer et qu'elle soit devenue insensible aux gènes suppresseurs. Mais d'autres lésions, telles l'altération des mécanismes d'apoptose et l'immortalisation, sont indispensables [100,101].

Le modèle classique admet que des modifications du génome confèrent, par une série d'étapes, un avantage sélectif à la cellule en voie de cancérisation [9]. On sait aujourd'hui que les phénomènes ne se limitent pas à une évolution linéaire au cours de laquelle s'additionneraient des altérations successives du génome. La carcinogenèse est un phénomène qu'on ne peut pas réduire à une série de mutations dues à des lésions stochastiques indépendantes survenues dans une même cellule, elle concerne l'ensemble du fonctionnement du génome [100,101]. L'intrication de mécanismes génétiques et épigénétiques est aujourd'hui bien établie [20,81,127,139,212,262].

2.2 Les défenses de la cellule, du tissu et de l'organisme contre la cancérisation sont multiples et elles doivent être progressivement contournées au cours de la cancérogenèse :

2.2.1 Il s'agit tout d'abord de systèmes intracellulaires de contrôle de la prolifération (gènes suppresseurs), et de la mort des cellules initiées déclenchée par des mécanismes qui tendent à empêcher la prolifération des cellules dans lesquelles un proto-oncogène a été muté en oncogène ou à éliminer celles dont l'ADN est défectueux ou qui n'obéissent plus aux systèmes de régulation de la prolifération ou encore qui ne reçoivent plus les facteurs indispensables à leur croissance.

La mort cellulaire apparaît ainsi comme un mécanisme essentiel de sauvegarde, en particulier la mort programmée ou apoptose. La perte de l'aptitude de la cellule à se suicider peut résulter de l'altérations de gènes impliqués dans ce processus [106]. Les rayonnements ionisants sont susceptibles d'induire, à des seuils différents selon les tissus, des réponses apoptotiques, conséquences de la signalisation intra et intercellulaire, mais également de produire des mutations qui interfèrent avec l'apoptose et donc qui permettent la survie des cellules lésées, ce qui constitue alors l'une des étapes de la cancérogenèse [105].

2.2.2 A l'échelle du tissu, il faut souligner le rôle des contrôles par les cellules voisines (inhibition de la prolifération, échange de molécules de signalisation et de régulation par les canaux de jonctions intercellulaires, effet « bystander », sécrétion par les cellules voisines et le stroma de facteurs de régulation). Il existe des interactions multiples entre la cellule siège d'un événement génétique potentiellement oncogène, les cellules voisines de même nature, la matrice extracellulaire et les cellules stromales. Ces interactions entre cellules sont permanentes et jouent un rôle crucial dans la construction des tissus pendant l'embryogenèse, la croissance, le renouvellement de certains tissus à l'âge adulte et la réparation des tissus lésés. Elles

interviennent dans le processus de cancérogenèse, en l'inhibant ou le favorisant, car les échanges d'informations entre la cellule en voie de transformation maligne et les divers éléments qui constituent son microenvironnement en particulier les cytokines, (notamment la TGF- $\beta$  qui joue un rôle capital dans la régulation de la prolifération cellulaire) peuvent, selon le contexte, ralentir ou accélérer cette transformation [19,26,29,151,299]. Le microenvironnement peut arrêter ou stimuler la prolifération des clones de cellules en voie de cancérisation et agit sur l'instabilité génétique [71,94,231]. Les travaux classiques avaient d'ailleurs montré qu'une désorganisation tissulaire précède presque toujours l'apparition du cancer [57].

A faible dose et faible débit de dose de rayonnements ionisants l'effet pro-apoptotique est dominant et les cellules altérées, peu nombreuses, peuvent être éliminées ou contrôlées ; mais à dose supérieure à 0,5 Gy avec un débit de dose élevé, le plus grand nombre de cellules mutantes et l'accumulation des mutations, la désorganisation tissulaire et surtout la prolifération des cellules survivantes pour compenser la disparition d'une proportion importante de cellules permettent 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 comme l'ont, par exemple, démontré l'analyse de la cancérogenèse chez l'homme dans les myélomes multiples [71] et le cancer colorectal [137].

Chez les animaux ayant reçu des cancérogènes chimiques l'irradiation n'a que peu d'influence sur l'émergence d'un cancer [124], par contre après irradiation par rayons X, une irradiation UV favorise l'apparition de cancers

2.2.3 A l'échelle de l'organisme, l'échappement à la surveillance immunitaire chargée d'éliminer les cellules tumorales repose sur la sélection par le système immunitaire de cellules capables de lui échapper [210], par exemple par la perte d'expression des éléments du complexe majeur d'histocompatibilité. Elle peut être favorisée par la baisse des défenses immunitaires consécutives à l'irradiation d'un large segment de l'organisme.

### **3 Phénomènes physiques et biologiques provoqués par les rayonnements ionisants**

3.1. Des espèces actives de l'oxygène, notamment les radicaux fortement oxydants formés lors de la radiolyse de l'eau induite par l'irradiation, provoque un « stress oxydatif » qui endommage certains constituants cellulaires. Ce stress oxydatif stimule les systèmes enzymatiques de détoxification contre les espèces actives de l'oxygène qui sont apparues et induit la synthèse d'enzymes détruisant ces espèces ; parallèlement, il active de nombreuses voies de signalisation [53,54,85,305].

3.2. Dans le cas de rayonnements de faible Transfert d'Energie Linéique (TEL) comme les photons ou les électrons, une exposition de l'ensemble de l'organisme à 1 mGy entraîne, en moyenne, la traversée de chaque cellule par un électron. Chaque électron provoque en moyenne 2 lésions de l'ADN dont 1 cassure simple brin (CSB) et  $4 \times 10^{-2}$  cassures double-brins (CDB) de l'ADN, et  $10^{-4}$  aberration chromosomique. Cet effet initial est proportionnel à la dose puisque, en général, une CDB ne résulte pas de deux CSB situées en regard sur les 2 brins et provoquées par des particules différentes, mais est le plus souvent la conséquence directe ou indirecte d'un transfert d'énergie suffisant au sein ou à côté d'une molécule d'ADN, par l'intermédiaire des espèces réactives de l'oxygène radio-induites [44,85,86,96,97,199,200,201].

Les premiers phénomènes physico-chimiques déclenchent une série de signaux et de réactions qui peuvent modifier profondément l'évolution des lésions de l'ADN. Ce ne sont pas les événements physico-chimiques initiaux qui changent, mais le devenir des lésions qui ont été créées. Les mécanismes de défense induits dans la cellule dépendent notamment du nombre et de la nature des lésions cellulaires.

Le nombre de CDB causés par une dose de 1 Gy a été estimé à 40 [44] et à 30 par Vilenchik [290]. En comparaison, le nombre de CDB d'origine endogène, causées dans chaque cellule par le métabolisme, reste discuté ; il a été estimé à 8 par jour [44] et à 50 par cycle cellulaire par Vilenchik [290] qui considère qu'environ 1 % des CSB se transforment en CDB (il y a environ 3000 CSB par jour).

La possibilité d'induction par les rayonnements ionisants de dommages multiples localisés constitués de CSB, de dommages oxydatifs de bases et de CDB, groupées sur une distance de moins de 20 paires de bases dans l'ADN, a été proposée à la suite d'études théoriques et d'expériences *in vitro* [96,115,200,201]. Ces lésions très complexes sont considérées comme en grande partie responsables des effets génotoxiques des rayonnements. Toutefois, leur nombre au niveau cellulaire et leur impact ne sont pas encore bien établis.

En ce qui concerne les dommages oxydatifs de bases et les CDB d'origine endogène, la variabilité des valeurs publiées suggère que toutes les variables expérimentales ne sont pas parfaitement maîtrisées, en particulier l'importance du stress oxydatif lors de la préparation de l'ADN [46,232]. De plus, ce nombre varie fortement selon la vitesse de prolifération puisque la quasi-totalité de ces CDB endogènes sont produites pendant la phase S. La signification de la comparaison entre nombre de CDB dues au métabolisme cellulaire ou à l'irradiation est cependant limitée car la proportion de réparations fidèles paraît plus grande pour les CDB endogènes que pour certaines de celles provoquées par une irradiation.

Le débit de dose pour lequel le nombre de CDB dû à l'irradiation est égal à celui produit pendant le même temps par le métabolisme cellulaire chez les cellules en prolifération (CDB endogènes) est de 5 mGy /min ; ce nombre est de 0,14 CDB par minute dans les 2 cas [290]. On peut remarquer que pour un débit de dose de 1,5 mGy/min, les systèmes de signalisation ne sont pas activés, alors qu'ils le sont pour un débit de dose égal ou supérieur à 5 mGy/min [60], débit de dose qui double environ le nombre de CDB, celui-ci passant d'environ une CDB par cellule toutes les 7 minutes (taux de base) à 1 toutes les 3,5 minutes. On peut donc observer dans ce cas une accumulation des lésions si la vitesse de réparation de la plupart des lésions de l'ADN est d'environ 5 minutes comme certaines données le suggèrent. Il apparaît donc plausible que l'excès de lésions de l'ADN créé par des irradiations à très faible débit de dose ne modifie pas significativement le fonctionnement basal des systèmes de réparation constitutifs (tel le BER) , alors que les irradiations délivrées à débit de dose plus élevé activent plusieurs systèmes de réparation [60,241,289]. Le taux de réparation fidèle des CDB produites par irradiation et la durée de la réparation varient avec la dose et le débit de dose [73,240,289], par exemple entre 5 mGy/min. et 1 Gy/min. Il en résulte une variation considérable du taux de mutations. Bien qu'à cause des fluctuations statistiques, le nombre de lésions de l'ADN puisse, pour de très faibles doses (quelques mSv) varier notablement d'une cellule à l'autre (et donc les réponses biologiques), la dose absorbée reste néanmoins la seule grandeur à laquelle on puisse se référer. Les CDB résultant d'une irradiation naturelle (2 à 25 mSv/an) ne représentent qu'une très faible fraction du nombre total de CDB (moins de 1‰) [44,86,289].

La mort mitotique cellulaire ou la création d'aberration chromosomique semblent le résultat de jonctions infidèles consécutives à l'existence de deux cassures chromosomiques créées à courte distance dans l'espace ( $< 0,1 \mu\text{m}$  [225,227]) et le temps sur le même chromosome ou deux chromosomes voisins [62]. La probabilité, dans ce cas, d'échanges chromosomiques simples ou complexes est influencée par le débit de dose [63,160] et il existe, dans la relation dose-effet, à côté de la composante linéaire, une composante quadratique [80] qui disparaît à très faible débit de dose [63].

3.3 *L'irradiation d'une cellule suscite plusieurs types de réponse* susceptibles de modifier les effets de l'irradiation, donc la radiosensibilité :

3.3.1 Le stress oxydatif (§ 3.1) provoque la transcription de nombreux gènes impliqués dans la signalisation cellulaire qui active les défenses [16,70,85,142,305]. L'efficacité des défenses

contre les espèces actives de l'oxygène diminue à débit de dose élevé.

3.3.2 Chez la levure [168] et les cellules de mammifères [15,16,70,302], différents systèmes de signalisation sont activés après la traversée d'un électron : cytosol (MAP kinases), mitochondrie, noyau (protéines kinases). De plus, au niveau du noyau, des niveaux d'irradiation différents conduisent à l'activation de familles différentes de gènes [7,27].

3.3.3 Les lésions de l'ADN ou les modifications de la conformation de la chromatine sont détectées par des protéines de signalisation. L'activité de celles-ci est modulée par le nombre de lésions (donc la dose, le débit de dose et le TEL) et par des messages provenant des cellules voisines. Ces protéines activent des transmetteurs qui sont des phosphokinases, notamment la protéine codée par le gène ATM (gène muté dans l'ataxie-télangiectasie) chez les cellules de mammifères [15,138,215,251,302]. Ces transmetteurs modulent, à leur tour, l'action de protéines intervenant soit dans le contrôle du cycle cellulaire (dont l'arrêt favorise la réparation), soit dans la réparation de l'ADN [82,298], soit dans le déclenchement de l'apoptose [172,205].

Les études effectuées avec des puces à ADN chez la levure montrent que des irradiations continues, de l'ordre de 20 mGy/h, donc beaucoup plus petites que celles causant un effet biologique décelable (léthal, mutationnel) suffisent à modifier la signalisation intracellulaire sans modification du génome [168] et à activer ou inhiber de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme général et la défense contre les rayonnements ionisants [7,37,53,177]. De tels mécanismes mobilisent des défenses pour des doses de l'ordre de celles dues à l'irradiation naturelle, ce qui permet d'en réduire ou d'en supprimer les effets potentiellement nocifs.

3.3.4 Pour des expositions supérieures à 1 mGy, par photon ou électron, chaque cellule subit plusieurs impacts séparés par des intervalles de temps inversement proportionnels au débit de dose. Certaines CSB sont rapidement réparées avec une demi-vie d'environ 5 minutes ; les CDB le sont plus lentement et parfois imparfaitement [73,145,154]. Pour les CDB il faut distinguer deux situations : quand la dose [241] ou le débit de dose [60] sont très faibles, les systèmes de détection et de signalisation intracellulaire ne sont déclenchés qu'à partir d'un certain seuil au dessous duquel il n'y a pas réparation et les cellules endommagées meurent. L'élimination de ces cellules protège l'organisme contre les cellules potentiellement susceptibles de devenir cancéreuses [205]. Pour des doses dépassant ce seuil, les systèmes de réparation sont activés ce qui généralement aboutit à une réparation fidèle mais aussi expose les cellules à un risque de réparation fautive qui croît avec la dose et le débit de dose [147,240,289,290].

3.3.5 Le débit de dose conditionne l'intervalle de temps moyen entre les événements physiques ; il a une influence majeure sur cette réponse cellulaire. En règle générale, les effets biologiques de l'irradiation (léthalité, mutagenèse, aberration chromosomique, etc.) décroissent avec le débit de dose [10,283]. L'influence du débit paraît liée à deux facteurs distincts : l'efficacité plus grande de la réparation des lésions de l'ADN aux faibles débits de doses [73] et la variation de l'élimination des cellules lésées par la mort. En effet, un très faible débit de dose peut endommager l'ADN sans provoquer l'activation de système de réparation et les cellules lésées disparaissent spontanément [60]. De fait, il existe un seuil de dose et de débit de dose au-dessous duquel les systèmes de signalisation intracellulaire et donc de certains systèmes de réparation de l'ADN ne sont pas activés [60,241].

Quand le débit de dose est faible, le nombre de lésions simultanément présentes dans la cellule est limité. Inversement, un fort débit de dose conduit à la présence simultanée d'un grand nombre de lésions [303] ce qui d'une part peut obérer le fonctionnement des systèmes de réparation vraisemblablement parce qu'une densité locale élevée de lésions interfère avec l'action coordonnée de ces systèmes mais aussi augmenter la probabilité de jonctions fautives [63] en raison de l'existence de plusieurs CDB dans un volume limité.

3.3.6 Ces conclusions quant aux variations d'efficacité du système de sauvegarde (réparation-mort) sont confortées par différents faits expérimentaux ou cliniques qui soulignent l'impact de la réparation sur les conséquences biologiques d'une irradiation :



- l'absence de réduction de l'effet mutagène et létal avec la diminution du débit dans les lignées cellulaires dont les systèmes de signalisation ou de réparation de l'ADN sont altérés [207] ou bloqués, par exemple, dans les maladies héréditaires de la réparation (réparatoses). Cette absence d'influence du débit de dose est aussi observée si l'on expose des levures ou des cellules de mammifères aux rayons gamma à 0 °C (température qui inhibe le fonctionnement des enzymes de réparation), le nombre de cassures double-brins de l'ADN est alors identique à haut et à faible débit de dose, tandis qu'à température ambiante il est nettement plus petit à faible débit de dose.
- Une dose de 80 Gy délivrée en 14 jours (le débit de dose est d'environ 4 mGy/min.) ne provoque aucun réarrangement du génome semblable à ceux causés par une erreur de la réparation de CDB. En revanche, lors de l'irradiation dans les mêmes conditions de cellules mutantes déficientes en système de réparation non homologue (NHEJ) on observe un réarrangement du génome dans environ 10 % des cellules [240]. Remarquons que la technique utilisée dans cette étude (électrophorèse en champ pulsé) ne permet pas de détecter de petites délétions ou mutations ponctuelles.

### 3.4 *Variation de la mutagenèse et de la létalité* en fonction de la dose et de la chronologie de l'irradiation.

A dose égale, l'effet mutagène varie fortement avec le débit [160,241,289,290]. Quand le débit de dose s'élève la fréquence des mutations après être passée par un minimum (hormesis ?) augmente fortement [289]. A faible débit et faible nombre de lésions simultanément présentes, la réparation est, en règle, plus efficace qu'à haut débit. Un nombre limité de lésions induit un arrêt réversible du cycle favorisant la réparation. Un taux élevé de lésions prolonge l'arrêt du cycle ce qui peut conduire à l'apoptose [82,205]. La durée de la réparation varie avec le degré de complexité des lésions et du système de réparation mis en œuvre. Une densité locale élevée des lésions réduit l'efficacité de la réparation [303].

3.4.1 L'influence *du fractionnement* sur la survie cellulaire après irradiation ne peut s'expliquer que par la réparation des lésions de l'ADN entre les séances. Les données récentes montrent, de plus, que l'efficacité et la rapidité de la réparation varient avec le temps, le type de tissu et son état prolifératif.

3.4.2. *Hypersensibilité initiale*. Pour certains types de cellules, la mortalité (par unité de dose) est très élevée au début d'une irradiation (pendant les deux premières centaines de mGy) puis devient très faible pour s'accroître ensuite. Cette hypersensibilité à faible dose [53,54,60,126,165,176,241,253] s'observe pour de nombreux types cellulaires (taux de mortalité élevé par unité de dose), et pour des doses inférieures à quelques centaines de mGy de rayonnements à faible TEL. Elle s'atténue à partir d'environ 0,5 Gy ; le taux de mortalité par unité de dose devient alors très faible puis augmente ensuite [126]. Ces variations dans le taux de mortalité (par unité de dose) indiquent que les mécanismes de défense cellulaire contre la létalité initialement de faible efficacité, deviennent plus efficaces au cours de l'irradiation. Ces variations rapides du taux de mortalité (par unité de dose) ne sont corrélées ni avec la capacité de la cellule à entrer en apoptose ni à un défaut d'arrêt du cycle causé par l'irradiation. Inversement, la stimulation de l'activité de certains systèmes enzymatiques (PARP), par l'eau oxygénée, l'abolit [164] et au contraire un toxique, l'aminobenzamide, inhibiteur des PARP l'augmente [53], ce qui montre le rôle joué par l'induction des systèmes enzymatiques dans ces variations. L'hypersensibilité initiale a pour conséquence l'élimination, lors d'irradiation par de faibles doses, des cellules lésées potentiellement mutagènes.

3.4.3. Après une irradiation à haut débit et de courte durée on observe des variations brutales de la radiosensibilité, (taux de mortalité) qui semblent dépendre de l'activité d'une enzyme, la PARP-1 [88,218].

3.4.4 L'existence d'un effet *d'adaptation* est maintenant bien établie [173,297] : à dose totale égale, une première irradiation diminue la mortalité des organismes *in vivo* [267], le nombre de

mutations et le taux de transformations néoplasiques [25,47,83,175,178,233,235,236,246] causés par une seconde irradiation effectuée au cours des heures ou des jours suivants. Cet effet protecteur, inductible et transitoire semble exister chez l'homme [93,265], il est le fruit de la stimulation de systèmes de défense et de réparation de l'ADN. A l'échelle cellulaire une augmentation de la létalité peut être observée du fait de l'apoptose et de la mortalité retardée par effet bystander.

Les agents physiques génotoxiques (ultraviolets solaires et rayonnements ionisants) étaient présents avant l'apparition de la vie sur terre et sans doute, dans bien des cas, l'irradiation était plus intense qu'aujourd'hui. Les découvertes récentes montrent la puissance et la multiplicité des systèmes de défense contre eux qui se sont développés au cours de l'évolution. Beaucoup de ces systèmes sont dirigés contre les espèces réactives de l'oxygène produites par ces irradiations.

3.4.5 Certains systèmes de réparation de l'ADN sont stimulés par de faibles doses de rayonnements ionisants. Les systèmes de réparation de l'ADN, en particulier des CDB, diffèrent entre eux par la vitesse de réparation et les risques de réparation fautive ; en particulier la vitesse de réparation des CDB et la probabilité de réparation fautive varient avec la dose et le débit de dose [240]. Ils sont associés à des phénomènes d'apoptose dont l'importance varie avec la dose et le débit de dose [37,98,172,206]. Ainsi, bien que le nombre de lésions initiales, en particulier de cassures double-brins, soit proportionnel à la dose même pour de très faibles doses, on ne trouve pas, pour les doses de l'ordre de la dizaine de mGy, de cellules lésées au cours des jours suivants. Cette disparition semble être le fruit à la fois de l'absence d'une mobilisation des systèmes de réparation, d'où peut résulter une absence de réparation et la mort [60,241] et d'une réparation non fautive par les systèmes constitutionnels [240]. Quand seulement quelques cellules sont endommagées la stratégie d'élimination apparaît optimale car les systèmes de réparation sont parfois fautifs et peuvent donc conduire, après un nombre variable d'événements ultérieurs, à l'émergence de cellules précancéreuses puis cancéreuses.

Quand un grand nombre de cellules d'un même tissu sont touchées et pourraient mourir, des mécanismes de réparation et de prolifération, sont déclenchés, visant à conserver l'intégrité et les fonctions du tissu. La réaction d'une cellule à une irradiation semble donc influencée par le nombre de cellules atteintes ce qui est rendu possible par l'existence de communications intercellulaires.

Ainsi, il existe une réponse globale et intégrée de la cellule à une irradiation impliquant plusieurs systèmes enzymatiques et qui associe réparation et mort [22]. Alors que la probabilité des lésions de l'ADN est constante (par unité de dose), la probabilité de mutation est ainsi modulée dans le cadre de ce que l'on pourrait définir comme une stratégie au moindre coût.

3.4.6 De manière schématique, on peut distinguer quatre gammes de réponses :

- Pour les doses de quelques mGy ou de faibles débits de dose, aucun effet n'est décelable car les cellules lésées meurent [60,241]. Pour ces doses les systèmes de signalisation ne sont pas déclenchés. Seuls fonctionnent les systèmes de réparation constitutifs qui sont constamment en activité comme le BER. Les doses ou les débits de doses à partir desquels l'apoptose est stimulée sont inférieurs à ceux qui activent les systèmes de réparation.
- Pour des doses inférieures à une centaine de mGy ou délivrées à faible débit de dose, les cellules lésées sont éliminées ou réparées, si possible par des mécanismes fidèles. Quand ce mécanisme d'élimination/réparation a été induit par une irradiation, il agit également sur les cellules altérées par le métabolisme oxydatif, ce qui expliquerait, en conjonction avec les mécanismes de détoxification provoqués par le stress oxydatif, les phénomènes d'hormesis observés en radiocancérogenèse expérimentale [11,25,50,79,84,87,174,233,244]. Toutefois, l'endommagement radio-induit de la cellule par les rayonnements à faible TEL se distingue de celui causé par le métabolisme cellulaire notamment par i) une proportion plus élevée de cassures double-brins associées à d'autres lésions de l'ADN et moins propres que les CSB causées par le métabolisme

cellulaire, ii) la présence de lésions groupées (causées par l'attaque des radicaux hydroxyles) et iii) une distribution moins homogène (non compartimentalisée) des impacts au niveau cellulaire.

Un autre mécanisme susceptible d'être à l'origine d'un effet d'hormesis a été mis en évidence par des expériences *in vitro* : la mort sélective de cellules ayant été prédisposées à une transformation néoplasique. Il y aurait un effet dose [235,236].

- Pour des doses plus élevées, au delà de 200 mGy environ, le nombre de cellules lésées augmente et les systèmes de réparation de l'ADN destinés à sauvegarder l'organisation des tissus introduisent un risque de réparation fautive d'autant plus grand que le nombre de lésions à l'intérieur des cellules est plus élevé [240]. En l'absence d'apoptose, ces erreurs conduisent à des mutations. Du fait de ces variations de l'efficacité de la réparation de l'ADN et de la probabilité d'apoptose en fonction de la dose et du débit de dose, la cancérogénicité d'une irradiation croît plus vite que la dose, entre quelques dizaines et plusieurs centaines de mGy. Quand l'apoptose prédomine, le risque de cancérisation est très faible, mais le tissu s'appauvrit en cellules avec accélération du rythme de vieillissement. Quand la réparation prédomine, le risque de cancérisation augmente. C'est un phénomène que l'on observe aussi lors d'une irradiation de la peau par les ultraviolets [78,273].
- Au-delà de 500 mGy on observe, en outre, la stimulation de processus de prolifération pour compenser les morts cellulaires. Ces divisions cellulaires interfèrent avec la réparation et favorisent les erreurs [59,136].

Il apparaît donc que la réponse de la cellule dépend de la dose, du débit de dose et du type de cellule et sans doute du nombre de cellules lésées. Elle varie dans le temps. Cette stratégie de défense, que l'organisme oppose aux lésions cellulaires induites par les rayonnements ionisants, est distincte mais voisine de celle observée après irradiation par les ultraviolets. Dans ce cas également l'accumulation des lésions gêne et retarde la réparation et accroît donc les effets nocifs par unité de dose. L'effet cancérogène par unité de dose varie fortement avec la dose et le débit de dose [10,78].

3.4.7 On peut faire un parallèle entre ces données concernant les rayonnements ionisants et de nombreuses données expérimentales qui montrent des variations importantes de la toxicité des produits chimiques en fonction de la dose et le très faible effet (s'il existe) des faibles doses [1,6]. Ces variations sont en partie liées à des variations du métabolisme qui sont elles-mêmes une source supplémentaire de non linéarité [50,238].

### 3.5 Rôle des cellules voisines, Effet bystander ou « abscopal » et instabilité génétique.

3.5.1 Dans les organismes multicellulaires, en particulier les vertébrés, le devenir d'une cellule irradiée dépend de signaux émis par les cellules voisines (canaux de jonction, effet « bystander », inhibition de contact, mécanismes de contrôle de la prolifération par des cytokines) ; les cellules saines et le stroma paraissant capables d'inhiber le développement des clones potentiellement malins [19,29,71,231]. De nombreuses données expérimentales sont en faveur de ce concept dans le cas de la radiocancérogénèse, par exemple l'influence du volume irradié sur la probabilité d'un effet cancérogène [263], la moindre efficacité des irradiations hétérogènes [167], en particulier des irradiations à travers une grille [45]. Inversement, des cellules initialement non irradiées peuvent être conduites à la cancérisation au voisinage de cellules fortement irradiées [19,41,42].

Ces relations intercellulaires exercent un effet freinateur (par exemple dans l'inhibition de contact) ou stimulant de la division cellulaire mais peuvent aussi déterminer des lésions dans les cellules voisines non directement touchées, c'est l'effet bystander. L'influence sur l'hyperradiosensibilité à faible dose de l'établissement de contacts intercellulaires suggère le lien entre ce phénomène et l'effet bystander [54]

L'effet *bystander* a pour origine l'envoi par les cellules irradiées de signaux potentiellement génotoxiques vers les cellules voisines. Il existe au moins deux mécanismes différents. Le premier repose sur la production par des cellules irradiées par des rayonnements de faible TEL, de facteurs « clastogéniques » plasmatiques qui peuvent entraîner, sur des cellules voisines ou à distance, des anomalies chromosomiques. Ce mécanisme est indépendant de la p53. Les facteurs clastogéniques peuvent persister des années après l'irradiation comme le montrent d'anciennes études de plasmas de patients traités par radiothérapie [249] ou de survivants d'Hiroshima Nagasaki [209].

Plus récemment, après irradiation à TEL élevé, a été mis en évidence un autre mécanisme [193] faisant intervenir les canaux de jonction inter-cellulaires [12,17,28], dépendant de la p53 [122], au travers desquels peuvent passer des radicaux libres susceptibles de jouer un rôle dans l'effet *bystander* [28]. Ce mécanisme est à l'origine d'un effet *bystander* dans l'environnement immédiat des cellules irradiées qui décroît quand la dose augmente [41,247]. Cet effet est très diminué si l'irradiation alpha est précédée d'une faible irradiation (20 mGy) de faible TEL [178]. Il apparaît donc être modulé par des mécanismes d'adaptation. Des effets semblables sont observés après irradiations localisées du cytoplasme et on a comparé l'effet *bystander* à une réaction de type inflammatoire. Les mécanismes en cause dans les effets dits *bystander* sont donc divers (signalisation intercellulaire, facteurs clastogéniques, passage d'espèces actives de l'oxygène et d'autres molécules par les canaux de jonction, stimulation de la production d'espèces actives de l'oxygène).

Les conséquences du « signal *bystander* » sur les cellules « spectatrices » sont également multiples (apoptose, induction d'une instabilité génétique, mort différée, mutations qui sont dans 90 % des cas des mutations ponctuelles et rarement des délétions ce qui suggère qu'elles sont provoquées par les espèces actives de l'oxygène) et elles dépendent de nombreux facteurs encore mal identifiés. Mothersill [188,189] a émis l'hypothèse que l'effet *bystander* pourrait induire dans les cellules voisines de la cellule irradiée, une réaction d'adaptation semblable à celle induite par une pré-irradiation (§ 3.4.4.) Ces effets sur les cellules voisines non irradiées peuvent être ainsi, selon le contexte, protecteurs ou nocifs, ils ne sont pas proportionnels à la dose mais paraissent, au contraire, diminuer avec elle [58,191].

L'effet *bystander* s'exprime surtout pour des faibles doses de rayons alpha et sa signification pour des irradiations X ou gamma reste à établir [17,42]. Après exposition à des rayons X à faible dose, il conduit à la mort les cellules déficientes pour la réparation des lésions de l'ADN [190].

3.5.2 Il a été montré *in vitro* et *in vivo* qu'à terme environ 10 % des cellules descendantes des cellules irradiées présentaient, parfois après plusieurs dizaines de générations, une fréquence anormalement élevée de modifications du génome. Cet effet, appelé « *instabilité génétique* », a d'abord été observé chez les bactéries et levures [61], puis sur les cultures de cellules humaines et chez l'embryon de souris après des irradiations de TEL élevé (particules alpha) ou après de fortes doses d'irradiations à faible TEL (supérieures à 2 Gy) [129]. L'instabilité peut être induite dans une cellule par le passage d'une seule particule alpha (microbeam) [128]. L'instabilité génétique radio-induite varie selon les lignées cellulaires mais ne semble pas être causée par des lésions génétiques spécifiques [129]. L'effet *bystander* provoque également un accroissement de l'instabilité génétique [153]. Comme par ailleurs, il existe des mutations chez les cellules non irradiées il est difficile de mettre en évidence l'existence éventuelle d'un seuil. Néanmoins, certaines expériences montrent l'existence d'un seuil dans certaines lignées cellulaires [166], mais il est difficile d'affirmer ou d'exclure l'existence d'un seuil dans tous les cas [255] ; ce qui est certain est que l'effet maximum est atteint pour des doses relativement faibles (150 à 500 mGy) et qu'entre 2 et 12 Gy la fréquence de l'instabilité génétique est stable [152].

Les anomalies génétiques observées dans la descendance des cellules irradiées sont de nature très diverses : réarrangements et aberrations chromosomiques, amplification génétique, aneuploïdie, formation de micronoyaux, instabilité des microsattellites, mutations [255] et ont fait l'objet de nombreux travaux [152,153,237].

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de cette instabilité [107] qui peut être interprétée comme due à des altérations du génome qui ne deviennent apparentes que dans la descendance, comme le suggèrent :

- l'importance de l'induction de l'instabilité génétique en cas d'altération de la p53 [149] ;
- la réduction de l'instabilité génétique par l'élimination des radicaux libres ou quand les cellules sont confluentes, ce qui permet la réparation des lésions potentiellement létales [150] ;

Dans l'immense majorité des cas, cette instabilité génétique apparaît comme le prélude de la mort cellulaire et il existe des protéines, telle la clustérine, qui induisent la mort des cellules instables en se fixant sur l'extrémité des cassures de chromosomes [301]. Cependant, il s'agit d'un domaine en pleine évolution [140,220] et qui fait l'objet de nombreux travaux. Le but de ces recherches est évidemment de savoir si cette instabilité pourrait avoir un rôle dans l'apparition tardive de cancers radio-induits [154,227]. Certaines expériences le suggèrent comme par exemple le fait que l'instabilité dans des cellules souches de moelle osseuse de souris entraîne des mutations non spécifiques retrouvées dans les leucémies radio-induites [162]. Cependant d'autres expériences ne sont pas en faveur de cette hypothèse et l'instabilité génétique ne semble pas impliquée, chez la souris, dans l'initiation des cellules leucémiques [39]. Il existe des lignées de souris avec une grande prédisposition à l'induction d'une instabilité génomique et d'autres avec une grande prédisposition à la radio-induction de leucémies et de lymphomes, or il n'existe pas de parenté entre ces lignées [40] ce qui implique des mécanismes différents. En revanche, dans d'autres lignées de souris, où la prédisposition à l'induction d'une instabilité génétique est due à un défaut de la réparation de l'ADN, on observe aussi une prédisposition à l'induction de cancers mammaires [207,219,278,279,304] : il semble que la susceptibilité à l'induction d'une tumeur mammaire et à l'induction d'une instabilité génétique soient dans ce cas génétiquement co-déterminés ; un déficit dans la réparation des CDB (lié à un défaut du DNA Pkcs) causant une instabilité génomique permanente. Il pourrait ainsi exister un lien entre un déficit dans la réparation de l'ADN, l'instabilité génomique et l'intégrité des télomères sans qu'il apparaisse clairement lesquels de ces phénomènes est la cause de l'autre [13,38]. Ces résultats doivent être rapprochés des travaux qui ont mis en évidence les liens entre le dysfonctionnement des télomères, les troubles de la réparation de l'ADN et la tumorigenèse [158,171]

Dans ce contexte, deux études chez l'homme apportent des données intéressantes. On a observé dans les leucémies survenues chez les survivants âgés des explosions atomiques un excès d'aberrations chromosomiques complexes avec translocation [195]. Ceci serait en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'irradiation rendrait plus précoce l'instabilité génétique liée au raccourcissement des télomères [158]. Dans des travaux effectués sur une série de patients atteints de maladie de Hodgkin, M'Kacher et al [179] ont fait d'intéressantes observations :

- i) *avant traitement* une augmentation considérable (par rapport aux sujets sains et aux malades atteints de tumeurs solides avant traitement) de la fréquence des aberrations chromosomiques simples et complexes (avec translocation et délétions) dans les lymphocytes circulants. Les télomères sont plus courts que chez les sujets sains ou atteints d'autres cancers. Il existe une corrélation entre le raccourcissement des télomères et le taux d'aberrations chromosomiques simples et complexes.
- ii) *Après traitement* (radiothérapie  $\pm$  chimiothérapie) : forte augmentation du taux d'aberrations simples et complexes mais cette augmentation n'est pas influencée par la dose et l'étendue du traitement (radiothérapie ou chimiothérapie). Il existe une hypermutabilité qui suggère un défaut de la réparation de l'ADN et qui semble corrélée avec la fréquence des aberrations avant traitement et le raccourcissement des télomères.
- iii) Il existe une forte augmentation des complications, en particulier des cancers secondaires chez les sujets ayant eu, avant traitement, un taux élevé d'aberrations et après traitement une forte augmentation de ce taux ; alors qu'inversement les cancers secondaires

apparaissent rares chez les sujets chez qui le nombre d'aberrations est limité avant traitement. L'élévation de ce taux et l'hyper-radiomutabilité sont donc des facteurs de risques permettant de repérer les sujets à grande susceptibilité de radiocancérogénèse sans qu'il soit possible pour l'instant d'identifier le mécanisme par lequel ces facteurs contribuent à la radiocancérogénèse. Il peut s'agir d'un défaut d'origine génétique de la réparation de l'ADN puisqu'on l'observe aussi bien dans les tissus tumoraux que dans les lymphocytes circulants mais on peut aussi évoquer l'infection virale. En effet, on trouve chez ces malades une prolifération active des virus EBV et Papilloma. L'irradiation et l'infection virale pourraient donc combiner leurs effets.

Cette étude montre à la fois le rôle possible de l'instabilité génétique dans la radiocancérogénèse quand elle est associée à d'autres troubles et l'extrême complexité des phénomènes. Elle n'apporte pas d'argument en faveur d'effet cancérigène d'une instabilité génétique causée par des faibles doses de rayonnements à faible TEL.

Comme ces études le montrent, on peut retrouver dans les cellules cancéreuses [Fouladi 2000] des stigmates d'une instabilité génétique. Celle-ci peut être transmise par l'intermédiaire des cellules germinales des parents aux enfants ce qui aurait pu faire craindre l'accroissement de la fréquence des cancers chez les descendants de parents irradiés, or ceci n'a pas été observé chez l'homme et peut être exclu [123].

Au total, donc sur le plan expérimental l'existence d'un effet cancérigène lié à l'instabilité génétique reste hypothétique en particulier après irradiation à faible dose avec des rayonnements à faible TEL [129]. Cependant l'instabilité génétique pourrait être le témoin, la cause ou la conséquence, des troubles cellulaires telle qu'une altération de la réparation de l'ADN. L'argument le plus solide contre le rôle que pourrait avoir l'effet bystander et l'instabilité génétique qu'il provoque dans l'induction de cancers chez l'homme est apportée par l'étude des sujets ayant été contaminés par le radium ou le thorium qui ont été suivis jusqu'à leur décès [52,91,229] soit pendant plus d'un demi-siècle après contamination et chez qui on n'a observé aucun cancer quand la dose était inférieure à une dizaine de Gy, alors que l'on en observe beaucoup pour des doses supérieures (§ 5.5). Or ces sujets réunissaient les conditions les plus favorables pour observer les conséquences lointaines d'un effet bystander et d'une instabilité génétique.

3.5.3 Les travaux en cours soulignent la parenté entre phénomènes d'adaptation, effet bystander et instabilité génétique [36,140,159]. Ces phénomènes soulignent l'importance de la signalisation intra et intercellulaire dans les effets provoqués par une irradiation à faible dose, effets dont les conséquences varient et pourraient augmenter ou réduire les risques cancérigènes. L'effet bystander pourrait ainsi induire, dans les cellules non irradiées, un phénomène d'adaptation induisant une radiorésistance ultérieure [188]. Des systèmes enzymatiques sont induits dans l'hypersensibilité à faible dose (§ 3.4.2.), ou dans l'évolution en W de la radiosensibilité (§ 3.4.3). La complexité des mécanismes induits par une irradiation, même à très faible dose apparaît donc très grande et on commence seulement à l'analyser. Ce qui est d'ores et déjà certain, est que la cellule et le tissu se défendent par des mécanismes multiples et efficaces [69,74,84,107,111,216,300]. La réponse cellulaire repose sur un réseau complexe de signalisations intra et inter cellulaire et peut prendre des expressions très variables, de la réparation des lésions à l'apoptose, la mort différée ou à la longue quiescence de cellules initiées. Fait essentiel, les modalités de cette réponse sont adaptées au contexte et varient selon la dose, un éventuel fractionnement, le débit de dose, le TEL, l'équilibre redox de la cellule, l'état antérieur de la cellule (en particulier l'intégrité ou non des gènes impliqués), les signaux émis par les cellules voisines, les caractéristiques des tissus et éventuellement la présence d'autres toxiques.

3.6 Ce rapport a pour objet les rayonnements ionisants. Cependant, il apparaît que la plupart de ses conclusions peuvent également s'appliquer aux autres agents cancérigènes physiques (rayons U.V) et chimiques (génétoxiques) pour lesquels on a également souvent tendance, pour des

raisons de simplicité administrative, à utiliser une relation dose-effet linéaire sans seuil. Le moment semble venu de remettre en cause cette tendance dont les fondements scientifiques sont discutables [1,6] et qui peut induire des peurs et des dépenses injustifiées. Certes la question pour les agents chimiques est plus complexe que pour les agents physiques car il faut considérer deux aspects des produits étudiés : leur génotoxicité et leur métabolisme avec une éventuelle détoxification. Tout effet toxique est le résultat de nombreuses réactions biochimiques. Comme pour les rayons X les uns sont toxigènes par induction de lésions moléculaires directes, ou indirectes en raison de la production d'espèces chimiques très réactives (radicaux libres, électrophiles puissants, espèces activées de l'oxygène) les autres des réactions de défense. Pour chaque effet toxique, il existe des mécanismes de défense spécifiques. Ainsi le glutathion piège les radicaux libres et les électrophiles, comme les métallothionéines, les métaux lourds ; les superoxydes dismutases dégradent l'anion superoxyde. L'effet dépend de l'équilibre entre ces deux types de réactions. Si la dose est faible et le manteau protecteur suffisant, il n'y aura pas d'effet toxique. Si la dose est importante et les réactions de défense, à l'image des tampons pour le pH, dépassées, l'effet toxique apparaît et devient proportionnel à la dose.

L'existence de doses seuils apparaît vraisemblable et de nombreux arguments ont été avancés au cours de cette dernière décennie en sa faveur pour les agents chimiques [238], ou même d'un effet d'hormesis [125,148] car la distribution des résultats autour d'un seuil ne se fait pas au hasard (on aurait, sinon une même fréquence des effets positifs et négatifs). Les études montrent en effet une plus grande fréquence des effets négatifs ce qui conforte l'hypothèse d'un effet d'hormesis [49]. Celui-ci serait observé dans environ 40 % des études toxicologiques [50], soit une proportion voisine de celle observée dans la méta-analyse [79] portant sur la radiocancérogénèse animale expérimentale.

3.7 *Au total*, la génotoxicité d'une irradiation varie fortement en fonction du débit de dose, de la dose déjà reçue, de l'intervalle du temps écoulé depuis la précédente irradiation. Ces faits montrent que les réactions de la cellule et ses capacités de défense sont modulées par ces facteurs.

La cellule ne subit pas passivement les effets d'une irradiation ; elle tient compte grâce à des mécanismes de signalisation intra et intercellulaire des caractéristiques de l'irradiation et de l'état du tissu. L'élimination par la mort des cellules lésées, est efficace dans le cas où le nombre de cellules lésées est faible ; mais elle met en jeu la survie de l'organisme quand ce nombre est élevé. Il faut donc alors réparer les lésions malgré le risque de réparation fautive, donc de mutation ; celui-ci croît proportionnellement plus vite que la dose et avec le débit de dose [240,289,290]. L'efficacité des mécanismes de défense de la cellule est très grande dans la gamme de dose correspondant à l'irradiation naturelle (1 à 20 mSv/an) mais diminue pour des doses plus élevées. Par ailleurs (§ 2), la probabilité d'échappement d'une cellule initiée aux contrôles cellulaires et tissulaires croît avec le nombre de cellules tuées et la désorganisation tissulaire.

Ces données sont détaillées en annexe 1 et 2.

#### **4 Les données de l'expérimentation animale**

L'expérimentation animale a contribué de manière majeure à la connaissance des effets cancérogènes des rayonnements ionisants et elle a confirmé l'efficacité des mécanismes de défense des organismes, des plus simples aux plus complexes. Dans les organismes multicellulaires, il existe de surcroît des mécanismes permettant d'éliminer ou de contrôler la prolifération des cellules mutantes ou potentiellement cancérogènes. Néanmoins dans toutes les espèces des effets cancérogènes ont été observés [116] quand la dose est suffisamment élevée, mais en proportion variable selon l'espèce, l'âge, le sexe et les tissus concernés et avec des formes de relation dose-effet très variables. De multiples protocoles d'exposition pour lesquels on ne disposait pas de données épidémiologiques ont ainsi pu être mis en œuvre, éclairant le rôle :

- de la qualité du rayonnement : X, gamma, bêta, alpha, neutrons, protons, fragments de fission [198],
- du débit et du fractionnement de dose et celui de l'hétérogénéité de dose telle qu'on peut l'observer après contamination interne [281],
- des expositions combinées [283] et du volume irradié [263].

Peu d'études ont mis en évidence un effet des faibles doses. Ainsi malgré les conditions potentielles favorables, propres à l'expérimentation animale : maîtrise des conditions d'exposition, homogénéité génétique des espèces de laboratoire, faible durée de vie des rongeurs permettant la duplication des études, analyse histopathologique systématique, le nombre non négligeable de l'ensemble des animaux observés (quelques dizaines de milliers de rats et souris et quelques milliers de chiens beagle) il n'a pas été possible d'établir l'existence statistiquement significative d'un risque cancérogène pour les doses inférieures à 100 mSv, ni d'en exclure la possibilité ce qui est évidemment beaucoup plus difficile; en général on n'observe pas d'excès de tumeurs au dessous de 500 mGy avec les rayonnements de faible TEL [283].

L'expérimentation animale permet d'établir des relations dose-effet pour les cancers dans une large gamme d'exposition externe, notamment chez la souris [95,275,276,277,284]. Les résultats sont fréquemment interprétés comme compatibles avec la modélisation linéaire-quadratique [116,282]. Malgré la qualité de ces études, les conclusions ne peuvent être généralisées à l'ensemble des relations dose-effet observées.

Il existe dans des études bien conduites chez la souris des données qui s'interprètent mieux par des relations purement quadratiques [183,245] ou par des relations à seuil [64,74,163,300] que par une relation linéaire sans seuil. Les études faites chez le rat montrent une forte atténuation de l'effet cancérogène des rayonnements de faible TEL à faible dose et faible débit. Cette atténuation est particulièrement évidente après contamination pulmonaire par les émetteurs bêta et gamma [14] et après exposition au radon [21,184]; elle est observée pour l'ensemble des tumeurs induites après irradiation externe gamma [186]. Cette particularité explique que l'EBR (Efficacité Biologique Relative) des neutrons croisse constamment en fonction inverse de la racine carrée de la dose neutrons sans montrer de plateau [135,296]. Elle suggère l'existence pour les photons de relations dose-effet à seuil ou uniquement quadratique. Des relations à seuil sont par ailleurs établies pour les tumeurs pulmonaires induites par les particules alpha chez le rat [245] et pour les tumeurs osseuses du chien [230]. Il faut cependant noter que l'atténuation due au débit demeure controversée dans le cas des tumeurs de la thyroïde après exposition à l'iode 131 [197].

D'une manière générale les irradiations hétérogènes secondaires à des contaminations internes par des radioéléments, montrent une atténuation majeure des effets à faible débit de dose, avec un quasi-seuil, dans la majorité des cas [196,217]. Cette moindre efficacité par rapport à une dose identique homogène pourrait être liée au contrôle exercé par les cellules voisines [19]. C'est ce que suggèrent aussi les observations humaines (§ 5.5).

Ces observations ont conduit à étudier systématiquement la relation dose-effet dans 472 expérimentations distinctes animales publiées [79]. La méta-analyse montre que dans 40% des expériences compatibles avec la mise en évidence de l'effet on observe une diminution significative du taux de cancer après de faibles doses d'exposition aux rayonnements ionisants (sauf pour les émissions alpha). Ce résultat s'il n'autorise pas la généralisation du concept d'homösis [286] en confirme la réalité [79,174,244].

Ces éléments sont détaillés en annexe 3.

## **5 Les données épidémiologiques**

Pour des doses supérieures à 200 mSv environ, les données de l'épidémiologie permettent d'apprécier la relation dose-effet avec une relative précision. En revanche, pour des faibles doses



(inférieures à 200 mSv) et *a fortiori* pour les très faibles doses (inférieures à 20 mSv) rencontrées le plus souvent dans le contexte de la radioprotection, l'épidémiologie ne peut ni affirmer l'existence d'un excès de cancer, ni exclure son éventualité. Pour apporter de l'information nouvelle incontestable sur les effets des très faibles doses, il faudrait satisfaire à trois conditions :

- atteindre des effectifs de centaines de milliers de sujets suivis pendant suffisamment longtemps ; ceci est d'ailleurs souligné dans l'article de Brenner [43] discuté plus loin.
- Vérifier l'absence de corrélation entre la dose reçue et les facteurs potentiels de confusion, et, dans le cas contraire, les contrôler par des méthodes statistiques adéquates. Ce point est particulièrement important dans l'étude des faibles doses car l'effet propre de ces facteurs potentiels de confusion est beaucoup plus important que l'effet que l'on cherche à mettre en évidence. Il ne suffit pas de postuler qu'une telle corrélation n'a pas de raison logique d'exister, il faut vérifier qu'elle n'est pas apparue par hasard dans l'échantillon étudié. Par exemple, dans une étude sur le risque de cancer du poumon dû au radon dans les habitations, mal prendre en compte le tabagisme rendrait les résultats ininterprétables [66].
- connaître l'ensemble des expositions aux rayonnements ionisants avec une grande précision, y compris celles ne concernant pas la source d'irradiation étudiée. Ceci qui est difficile compte tenu des occasions fréquentes d'irradiations minimales, éventuellement répétées (variations de l'irradiation naturelle qui peut atteindre 20 mSv/an, examens radiologiques, voyages en avion). Si elles ne sont pas contrôlées, à défaut d'être intégrées dans le calcul de la dose étudiée, ces autres sources d'irradiation peuvent agir comme facteur de confusion, bien que moins importants que les autres.

5.1 De nombreuses études épidémiologiques, portant sur des effectifs souvent très importants, ont été consacrées à la quantification du risque carcinogène associé à l'exposition aux rayonnements ionisants. Ces études, détaillées en annexe 4, couvrent une large gamme de conditions : âge et sexe des sujets, conditions pathologiques (sujets soignés par radiothérapie ou sujets *a priori* sains), nature et durée de l'exposition, dose, débit de dose.

Ces études rencontrent plusieurs difficultés méthodologiques et logistiques qui justifient, pour chacune d'entre elles, une analyse rigoureuse des conditions dans lesquelles elle a été conduite. Les principales de ces difficultés sont les suivantes :

- Les pathologies cancéreuses ont une incidence spontanée élevée ainsi que variable selon le mode de vie. De plus l'augmentation possible de cette incidence sous l'effet des irradiations est très faible, donc les études doivent avoir une puissance suffisante, ce qui nécessite des effectifs importants.
- La difficulté d'obtenir une dosimétrie de qualité est rencontrée dans beaucoup d'études. Les dosimétries collectives sont imprécises et les dosimétries individuelles sont parfois difficiles à obtenir. Seules sont bien connues les irradiations diagnostiques ou thérapeutiques qui peuvent être reconstituées avec une bonne précision à partir des dossiers médicaux et les études sur les travailleurs portant des dosimètres.
- La variabilité des conditions d'exposition, de la population étudiée et de la précision dosimétrique rendent très difficiles mais non impossibles les méta-analyses qui pourraient avoir une plus grande puissance statistique.
- Dans le domaine des doses supérieures à 200 ou 500 mSv, les études permettent une quantification assez précise des risques, mais dans le domaine des doses inférieures à 100 mSv, la quasi-totalité des études ne montrent pas d'effet significatif, ce qui pourrait fournir une borne supérieure de la grandeur de l'effet éventuel, mais ne permet pas d'exclure un risque très faible. On sait d'ailleurs, depuis Aristote, qu'il est impossible de prouver l'inexistence d'un risque.

5.2 Dans le domaine des faibles doses, les résultats obtenus peuvent être classés en trois groupes :

survivants peu irradiés des explosions nucléaires d'Hiroshima et Nagasaki, (débit de dose élevé) ; données obtenues en milieu résidentiel ou professionnel pour des irradiations à faible débit de dose ; données obtenues après des procédures diagnostiques ou thérapeutiques donc à débit de dose élevé mais sont fractionnées.

5.2.1 Dans l'analyse de l'incidence des cancers chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki (HN) on distingue les leucémies et les cancers solides. Pour les leucémies radio-induites, la relation dose-effet est statistiquement incompatible avec une RLSS et montre un seuil à environ 150 mSv et une diminution du risque spontané (hormesis ?) pour les doses inférieures à 100 mSv [155,156]. La relation dose-effet pour les tumeurs solides a fait l'objet de nombreux débats, la dernière analyse montre une inflexion dans la relation dose effet (entre 0,5 et 1 Gy), qui apparaît linéaire-quadratique [224]. Ce nouveau résultat est la conséquence d'un allongement du suivi et d'une révision de la dosimétrie en 2002 [132]. Pour les faibles doses, l'excès de risque relatif de décès par cancer solide par Sv (ERR/Sv) est maintenant estimé à 0,19 (95%CI : 0,03-0,37) [224], soit moins de la moitié de la précédente estimation [223] en se fonnant sur la partie initiale de la courbe. Preston et al limitent la portée de cette relation pour l'évaluation des risques, en invoquant les anomalies de distribution d'excès de risque relatif pour les doses les plus faibles ; il est difficile de suivre ce raisonnement, en particulier parce que l'EBR des neutrons peut prendre, pour des très petites doses, des valeurs très supérieures à 10, de l'ordre de 30 ou plus aux doses les plus faibles [291]. La correction ainsi introduite est importante puisqu'elle conduirait à la révision de quelques valeurs élevées de l'excès de risque relatif (ERR) dans la gamme des très faibles doses. La linéarité de la partie initiale de la courbe (partie linéaire de la relation linéaire quadratique), en ce qui concerne la contribution de la dose due aux photons pourrait donc être remise en cause. L'influence éventuelle, sur le risque de cancer, des blessures lors du bombardement a été également rapportée [260].

Les données d'incidence n'ont pas encore été révisées ; l'ERR semble voisin dans les gammes 5-50, 50-150, 50-500 mSv et 50-4000 mSv, et la relation dose-effet est compatible avec une RLSS mais aussi avec un seuil qui pourrait être au maximum de 60 mSv ou avec une relation quadratique [213], surtout si l'on tient compte de la sous-estimation de l'EBR des neutrons et donc de la sous-estimation de leur contribution [291].

5.2.2 De nombreuses autres études montrent que les faibles doses, délivrées à faible ou à fort débit, n'ont soit aucun effet statistiquement significatif sur l'augmentation de la mortalité ou de l'incidence des cancers, soit des effets nettement plus faibles que ceux prédits à partir des coefficients de risque provenant des survivants H N.

Ainsi les données obtenues avec les 21 500 travailleurs du complexe de Mayak montrent pour les cancers solides un excès de risque relatif de décès par sievert de 0,15 (90%CI : 0,09-0,20), inférieur à celui observé sur la cohorte HN, mais la dosimétrie (externe et interne liée au plutonium) est assez imprécise [250].

De même une étude récente sur 8600 liquidateurs de l'accident de Tchernobyl, qui avaient reçu une moyenne de 50 mSv, montre une sous-incidence significative de 12% de l'ensemble des cancers par rapport la population générale russe, et n'a pas permis de mettre en évidence de relation dose-effet significative [121]. De même l'analyse de l'incidence des leucémies chez ces liquidateurs n'avait pas montré de relation dose effet significative [146].

La méta-analyse du CIRC portant sur 96 000 travailleurs du nucléaire [51] avait montré un risque de mort par leucémie pour des doses supérieures à 400 mSv (le risque est cependant deux fois inférieur aux estimations de HN) et l'absence d'augmentation significative des décès par tumeur solide. Une extension de cette méta-analyse à 600 000 travailleurs est en cours. Elle inclue notamment 9 autres études conduites sur les travailleurs du nucléaire (Japon portant sur 171 000 travailleurs, USA 125 000, Royaume Uni 106 000 et 13 000, France 58 000 et 22 400, Finlande 16 000, Russie 11 000, Slovaquie 2700).

Parmi les radiologues et les techniciens de radiologie qui ont commencé à travailler dans les années 1960 (ou 1970 pour la Chine), et reçu des doses annuelles de l'ordre de 10 à 50 mSv/an et donc une dose cumulée de plusieurs centaines de mSv, le risque de cancer n'est pas significativement augmenté, comme le montrent les études de cohortes importantes (USA 87 000 [180,181,254] et 117 000 [76], Chine 17 000 [292], Angleterre 1400 [23]). Dans toutes ces études, cette absence d'excès de risque concernait aussi les organes particulièrement radiosensibles comme le sein, la thyroïde et le tissu hématopoïétique.

Les personnels navigants, soumis à une exposition de 1,5 à 6 mSv par an, ont été étudiés. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'ensemble des cancers, ni des cancers des organes les plus radiosensibles chez 44 000 personnes appartenant au personnel navigant [31,306], et chez 2740 pilotes canadien [18]. Seul un excès de mélanomes a été observé dans ces populations, explicable par leur exposition plus fréquente au soleil.

5.2.3 Comme les études épidémiologiques portant sur des centaines de milliers de personnes ayant subi des expositions professionnelles de quelques dizaines de mSv n'ont pas assez de puissance pour mettre en évidence un risque statistiquement significatif ou l'exclure, il semble que seules les comparaisons de populations soumises à des niveaux d'irradiation naturelle différents pourraient être capables d'apporter des informations quantitatives sur l'effet de faibles doses (< 20 mSv/an) administrées à très faible débit de dose, si elles sont réalisées sur des populations de taille suffisante. Pour l'instant les études conduites dans des régions où l'irradiation naturelle est nettement plus élevée qu'en France ne montrent pas de corrélation entre le niveau d'irradiation naturelle et la mortalité par cancer bien que l'on observe des stigmates biologiques de l'effet des radiations sur les lymphocytes circulants [268] : province indienne du Kerala (jusqu'à 70 mSv par an [194]) ; région chinoise du Yangijang, (suivi comparatif depuis dix ans de 100 000 habitants de zones à 6, 4 mSv et à 2 mSv par an [262,264,293,294]) ; Japon (irradiation due au radon [169,202,256]). Il s'agit dans tous les cas de très faibles débits de dose. Les études se poursuivent pour confirmer ces premiers résultats, il faudra les suivre

5.2.4 Dans le cadre des irradiations médicales diagnostiques (débit élevé), aucune des études incluant une reconstitution de l'exposition fondée sur des dossiers médicaux ou sur une autre source vérifiable, n'a montré d'augmentation du risque de leucémie après des examens radiologiques, même répétés, pour des doses inférieures à 100 mSv [32,35,67,258]. La seule étude mettant en évidence un excès de risque était fondée sur des interrogatoires de cas et de témoins, non vérifiables, et donc sujets à un biais d'anamnèse [228]. Il en est de même du risque de cancer thyroïdien radio-induit pour lequel il n'y a pas actuellement de données montrant une association avec des examens radiologiques répétés chez l'enfant ou l'adulte [90,120]. Trois études de cohorte ont montré l'augmentation du risque de cancer du sein après des examens radiodiagnostiques répétés, avec une relation dose-effet linéaire à partir de 100 mSv et un risque relatif décroissant fortement avec l'âge au moment de l'exposition [32,77,109,114,170,222]. Aucune de ces études n'a montré d'augmentation significative du risque au dessous de 100 mSv. Une méta-analyse concernant des doses inférieures à 100 mSv, en particulier entre 50 et 100 mSv serait extrêmement utile pour progresser, l'annexe 4 montre qu'elle est réalisable. Dans ce cadre, il est important de mentionner que, si des doses fractionnées de l'ordre de 10 mGy conduisent à une augmentation du risque de cancer du sein, pour une dose cumulée de l'ordre du Gy [113] (et le sein est le seul organe pour lequel cela a été montré), rien ne permet d'extrapoler cette conclusion à une dose unique de 10 mGy, comme le fait le récent projet de rapport de la CIPR [118]. En effet, l'étude des femmes suivies pour un pneumothorax n'est informative qu'à partir de 500 mGy : en dessous de cette dose, l'excès de risque est pratiquement nul, 9%, et non significatif. Par ailleurs, il serait intéressant de vérifier que ces femmes, atteinte de tuberculose, ont les mêmes autres facteurs de risque de cancer du sein que la population générale canadienne, par exemple quant à l'âge à la première grossesse et au nombre d'enfants.

En radiothérapie, les doses sont beaucoup plus élevées, administrées à fort débit, et les organes qui ne se trouvent pas dans le volume cible peuvent recevoir des doses variant entre quelques

mGy et plusieurs Gy. Le risque a été mesuré sur plusieurs séries allant de quelques milliers à une centaine de milliers de malades. Il varie fortement avec l'âge des sujets irradiés [288]. On a trouvé ainsi une augmentation du risque de cancer chez 160 000 femmes guéries d'un cancer du col traité par radiothérapie, mais sans effet cancérigène sur les organes ayant reçu moins de 50 mGy [34]. A dose égale la fréquence des cancers induits est plus grande chez les enfants et les types de cancers induits sont différents chez eux. Un excès significatif de risque relatif de cancer du sein de 2,25 (IC : 0,59-5,62) a été trouvé chez des femmes traitées dans l'enfance par radiothérapie pour hémangiome, avec des doses moyennes au sein de 1,5 Gy [161].

Une relation dose-effet purement quadratique, sans composante linéaire a été mise en évidence dans une cohorte de 7700 femmes traitées à l'Institut Gustave Roussy pour cancer du sein [243]. Le risque dans ce cas, après radiothérapie, est très inférieur à celui observé dans la cohorte HN puisqu'il est négligeable pour des doses inférieures à plusieurs Gy et correspond à un risque relatif de 0,003 pour une dose totale de 1 Gy. Est-ce parce qu'il s'agit d'une irradiation à raison de 5 séances par semaine et que la dose par séance peut varier de 2 Gy par séance pour les tissus situés dans le volume cible à des doses par séance très inférieures pour les tissus situés en dehors de lui ? Cette hypothèse a conduit à rechercher l'influence de la dose par séance ; les résultats montrent qu'aucun effet cancérigène n'est observé pour des doses par séance inférieures à 160 mGy (bien que la dose totale puisse alors atteindre 5 Gy) alors qu'un effet cancérigène significatif est observé pour des doses par séance supérieures à 160 mGy. Cet effet du fractionnement a été confirmé par une étude du rôle du nombre de séances. Il suggère la non additivité des doses par fraction de 150 mGy, ou moins, délivrées avec un intervalle de 24 heures, ce qui pourrait être dû à l'élimination des cellules lésées ou la réparation des lésions (§ 3). Ces résultats mériteraient une confirmation.

Quelques comparaisons ont pu être faites entre malades traités par radiothérapie externe à débit élevé (1 Gy/minute) ou par implantation de sources radioactives (1 Gy/heure). La diminution de l'effet cancérigène dans ce dernier cas est conforme à ce que l'on observe chez l'animal.

La radiothérapie métabolique par l'iode 131 conduit à des débits de dose beaucoup plus faibles que la radiothérapie externe. L'administration d'iode 131 n'augmente pas le risque de cancer thyroïdien chez l'adulte (10 000 sujets traités pour hyperthyroïdie [110] et 36.800 sujets ayant eu une scintigraphie [72]). Aucun effet n'a été observé chez l'enfant, mais dans ce cas, les effectifs étudiés étaient très faibles (1900 sujets de moins de 20 ans et 800 de moins de 18 ans [99]) et d'âge moyen plus élevé que les enfants de l'ex-URSS ayant développé un cancer thyroïdien à la suite de Tchernobyl. Parmi les 2000 cancers thyroïdiens observés après Tchernobyl, 80 % des patients avaient moins de 5 ans lors de l'accident. Ces enfants, le plus souvent carencés en iode, ont été exposés, outre à l'iode 131, à des iodures de période plus brève (en particulier <sup>132</sup>I), responsables d'un débit de dose élevé. Rappelons que parmi les 2 millions d'enfants dont la thyroïde a été irradiée à la suite de Tchernobyl, certains ont reçu des doses supérieures à 1 Gy. Aucun excès de cancer de la thyroïde n'a été observé en dehors de l'ex-URSS, même en Pologne. Une étude du CIRC, sur l'évaluation des doses reçus par les enfants atteints de cancer thyroïdien en Russie et Belarus est en cours.

5.3 L'irradiation médicale *in utero* a fait l'objet d'une étude de cohorte de grande taille dite « Etude d'Oxford »[75]. Cette étude a conclu que le risque de cancer était augmenté pour des doses de l'ordre de 10 mSv. Bien que réalisée de manière rigoureuse, cette étude n'est pas exempte de faiblesses et n'est pas en accord avec d'autres données :

5.3.1 Chez les 807 enfants exposés *in utero* à Hiroshima et Nagasaki et suivis jusqu'en 1992, la borne supérieure de l'excès de risque relatif était de 0,6% pour 1 mGy [68] valeur 10 fois inférieure à celle obtenue [30] dans l'étude d'Oxford (5,1%, avec intervalle de confiance de 2,8 à 7,6). Par ailleurs, les études d'Oxford d'une part, de Monson et Mc Mahon [185] d'autre part, n'ont trouvé d'augmentation du risque que pour les enfants décédés avant 10 ans alors que l'étude d'Hiroshima Nagasaki couvre une période plus longue. Aucune augmentation de la fréquence des leucémies n'a été observée dans l'étude suédoise [198bis]. Le nombre de cas très

limité permet difficilement de trancher en faveur d'un risque, et certains auteurs [33,208,269] pensent que la positivité des études pourrait être liée à un biais de mémoire, ou à des pathologies maternelles sous-jacentes, ayant motivé les examens radiologiques pendant la grossesse, plutôt qu'à l'irradiation elle-même.

5.3.2 L'excès de risque trouvé dans l'étude d'Oxford est à peu près équivalent pour presque toutes les localisations de cancers (leucémies, lymphomes, neuroblastomes...), alors que pour toutes les autres populations étudiées les relations dose-effet sont très différentes selon les tissus et organes : chez les survivants de la cohorte H N exposés très jeunes, avant l'âge de 10 ans on observe par exemple un excès de risque relatif de l'ordre de 17 par Gy pour les leucémies et de 2 par Gy seulement pour les autres cancers.

5.3.3 Pour des doses supérieures à 100 mSv, l'expérimentation animale établit bien l'existence d'un risque de cancer chez le chien le rat et la souris, après irradiation *in utero* dans les stades tardifs du développement [116] ; elle ne révèle cependant pas une sensibilité plus élevée des tissus embryonnaires comparés aux tissus jeunes, sauf pour de rares tissus comme le tissu nerveux chez le rat [187] et l'ovaire chez la souris [280].

5.3.4 Les grossesses gémellaires sont suivies plus étroitement que les autres et, dans le passé, ont eu, de ce fait, en moyenne environ 2 fois plus d'examen radiologiques diagnostiques [282]. La comparaison du taux d'incidence des cancers dans les populations de jumeaux à celui observé dans la population générale offrait donc une occasion d'évaluer les effets de l'irradiation *in utero* sur le risque de cancer ultérieur. Les études sur les jumeaux évitent un biais potentiel des autres études car le fait d'avoir reçu plus d'examen n'était pas dû à un problème dans le déroulement de la grossesse (qui pourrait être lié à une pathologie entraînant, en elle-même et en dehors de toute irradiation, un risque ultérieur de cancer pour l'enfant à naître).

A l'exception d'une seule étude cas-témoin (pour laquelle on ne peut exclure un biais d'anamnèse, les cas ayant tendance à mieux se rappeler leurs antécédents d'exposition que les témoins) [102], ces études ne montrent pas d'excès de cancers chez les jumeaux [239], certaines montrant une réduction importante de l'incidence des cancers [119,182].

Il apparaît donc que les données sur l'effet cancérigène d'une irradiation *in utero* sont trop fragiles pour servir de base à une méthode d'évaluation du risque des faibles doses chez les enfants et adultes.

5.4 Au total, à l'exception des résultats concernant l'irradiation *in utero*, aucune étude épidémiologique de cohorte ou cas-témoins correctement réalisée n'a pu démontrer un effet cancérigène des doses de rayonnements ionisants inférieures à environ 100 mSv chez l'adulte. L'ensemble des études réalisées à ce jour concerne des populations de taille importante, dont le total est largement supérieur à celui des survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Si certaines des sources d'information souffrent de lacunes, comme l'absence d'estimation dosimétrique individuelle pour les radiologues (qui diminue la puissance des études), d'autres non. Pour un certain nombre de ces études, la reconstitution dosimétrique est de bonne qualité et dépend de moins d'hypothèses invérifiables que celle relative aux survivants d'Hiroshima et Nagasaki.

Les données épidémiologiques n'apportent donc pas d'argument convaincant en faveur d'une RLSS pour les doses inférieures à 100 mSv mais elles n'excluent pas l'existence d'un effet cancérigène. La recherche de la relation donnant le meilleur accord avec les données existantes doit se poursuivre, tout en sachant que la forme de la relation varie sans doute grandement avec le tissu, l'âge et surtout le débit de dose. L'hypothèse d'une relation unique n'a aucune justification scientifique.

Compte tenu de la spécificité des mécanismes de défense de l'organisme pour les faibles doses, les études épidémiologiques ne pourront apporter d'information sur la relation dose-effet qu'en analysant spécifiquement des populations ayant reçu de telles doses (par exemple environ 50 mSv en dose unique) et non pas avec une analyse globale incluant des irradiations nettement plus élevées. Cette démarche éviterait les conclusions erronées mais, compte tenu de la faiblesse des

effets, s'ils existent, elle conduirait à de grands intervalles de confiance qui rendraient difficile toute conclusion. Cela justifie l'intérêt d'études sur l'irradiation naturelle qui peuvent bénéficier de très grands effectifs.

### 5.5 Cancérogenèse par des radionucléides émetteurs alpha de longue durée de vie

Lorsqu'une particule alpha traverse un noyau, la dose reçue par la cellule est d'environ 370 mGy et de 1 à 20 événements peuvent survenir dans les molécules d'ADN causant des lésions importantes. La plupart des cellules sont tuées, mais sans doute pas toutes puisque des cancers surviennent. Cependant, les cellules lésées sont relativement peu nombreuses et entourées de cellules intactes.

Les effets de l'inhalation du radon ont donné lieu à de très nombreuses études dont les résultats sont difficiles à interpréter en raison du facteur de confusion que constitue le tabagisme actif ou passif ainsi que de la présence d'autres agents cancérigènes [21,66].

L'étude des peintres de cadrans lumineux contaminés par les radiums 226 et 228 a fait l'objet de plusieurs enquêtes avec plus d'un demi-siècle de suivi [52,91,242,257,266]. D'autres enquêtes ont étudié des malades ayant reçu du thorotrast, un produit de contraste autrefois utilisé en radiologie vasculaire et à base de thorium [8,203,270,271,287]. Leur suivi est également supérieur au demi-siècle.

Les peintres de cadrans lumineux ont présenté une fréquence élevée d'ostéosarcomes mais aucun cancer en excès n'a été constaté pour des doses absorbées de moins de 10 Gy [52], contrastant avec une augmentation importante pour des doses de plus de 20 Gy.

Les malades ayant reçu du thorotrast ont présenté des hépatomes. Dans les deux cas, on observe un seuil : à environ 10 Gy pour les ostéosarcomes, 2 Gy pour les hépatomes. Plusieurs hypothèses non exclusives ont été avancées pour expliquer l'absence d'effet des doses inférieures, contrastant avec une incidence très élevée pour des doses plus grandes [273] :

1. Il serait nécessaire que plusieurs particules alpha traversent la cellule pour déclencher un processus de cancérogenèse.
2. Le processus déclenché dans une cellule n'aboutirait à un cancer que si les cellules adjacentes sont elles-mêmes lésées (ce qui, avec des particules alpha nécessite des doses importantes) et n'exercent plus le contrôle tissulaire normal sur la prolifération de la cellule lésée.
3. Quand elles sont en faible nombre, les cellules lésées sont éliminées par apoptose, ce qui ne se produirait pas quand leur nombre est élevé.
4. Les cellules à l'origine des cancers ne seraient pas induites directement, mais par des mécanismes « bystander ». Ces mécanismes ne seraient efficaces que pour des doses élevées.

En l'état actuel de nos connaissances, il est difficile de choisir entre ces hypothèses qui d'ailleurs ne s'excluent pas mais ces résultats montrent que, pour de telles irradiations, l'effet bystander et l'instabilité génomique radio-induite ne provoquent pas de cancer quand le nombre de cellules lésées est petit.

## 6 Validité de la relation linéaire sans seuil (RLSS).

La relation linéaire sans seuil, hypothèse proposée en 1956 par Russell pour évaluer les mutations radio induites dans la lignée germinale chez la souris, a été introduite entre 1960 et 1980 pour les besoins de la réglementation en radioprotection concernant l'ensemble des effets mutagènes et cancérogènes chez l'homme. Il s'agissait alors d'une relation empirique commode mais non d'un modèle fondé sur des données validées [133].

On a accordé ensuite à cette linéarité une valeur prédictive à une époque où la diversité et

l'efficacité des réponses d'une cellule à l'irradiation et la complexité du processus de cancérogenèse étaient ignorées.

L'accroissement rapide des connaissances depuis dix ans doit faire reconsidérer la validité des hypothèses sur lesquelles est fondée l'usage de la RLSS pour estimer l'effet cancérogène des faibles doses (< 100 mSv) et *a fortiori* des très faibles doses (< 10 mSv) à partir de celui observé dans la gamme de doses de 0,2 à 3 Sv.

6.1 La RLSS postule que la cellule réagit de façon identique quels que soient le débit de dose et la dose, ce qui implique que les probabilités de mort et de mutation (par unité de dose) ainsi que de contribution à la cancérogenèse restent constantes quel que soit le nombre de lésions dans la cellule et les cellules voisines. Elle admet donc implicitement plusieurs hypothèses :

1. Dans le domaine des doses et débits de dose considérés, il n'y a pas d'interaction physique, chimique et biologique entre les effets provoqués par les différentes trajectoires.
2. Tout dépôt d'énergie entraîne une probabilité proportionnelle de mutation. Les probabilités de réparation fidèle ou fautive (par unité de dose) sont identiques dans tous les cas. De même, la probabilité d'apoptose ne varie pas avec la dose.
3. Toute lésion à la même probabilité d'évoluer dans un processus de cancérogenèse, quel que soit le nombre de lésions dans la même cellule et les cellules voisines.

6.2 Ces hypothèses sont en désaccord avec les *données radiobiologiques* (§ 3):

6.2.1 Le stress oxydatif provoqué par l'irradiation induit des mécanismes de défense contre les espèces radicalaires de l'oxygène ; l'efficacité de ces réactions varie avec la dose.

6.2.2 Le débit de dose influence l'efficacité de la réparation de l'ADN, et de la mutagenèse (§ 3). En effet, il n'y a pas d'induction des systèmes de signalisation pour des débits de doses inférieures à environ 5 mGy/min, l'apoptose est provoquée par des doses supérieures à 5 mGy et la mise en œuvre des systèmes de réparation (et donc la possibilité de réparation fautive) s'observe à partir d'environ 10 mSv.

Ces chiffres ne sont donnés qu'à titre indicatif, ils sont, dans cette gamme des très faibles doses, susceptibles de varier fortement d'une cellule à l'autre en fonction des lésions provoquées dans l'ADN [86] et aussi de varier selon les lignées cellulaires et les tissus. Malgré ces fluctuations les données montrent que les mécanismes de sauvegarde et leurs effets (élimination par la mort de cellules lésées et probabilité de réparation fidèle ou fautive) varient avec la dose et le débit de dose (§ 3.4.6). .

6.2.3 La mortalité cellulaire radio-induite varie au cours du cycle bien que la probabilité des lésions de l'ADN soit identique ; le changement de la mortalité (par unité de dose) s'explique donc pour l'essentiel par des différences dans la probabilité de réparation fidèle selon la phase du cycle.

6.2.4 La probabilité de la réparation fautive des lésions de l'ADN croît avec le débit de dose et la dose. De même les effets létaux ou mutationnels (par unité de dose) varient considérablement avec la dose et le débit de dose. Il existe, en particulier, une hyperradiosensibilité initiale (§ 3.4.2.) qui diminue puis disparaît, sans doute à cause de l'induction de systèmes de réparation, à partir d'environ 0,2 Gy.

6.2.5 La plupart des cellules où existent des lésions non réparées de l'ADN sont éliminées par la mort, faute de réparation, ou par le déclenchement d'une *apoptose*. La disparition de toutes les cellules lésées s'observe pour de très faibles doses mais ne s'observe plus pour des doses supérieures à une dizaine de mSv (§ 3.3.4, 3.4.6). De nombreux travaux montrent que l'efficacité de l'apoptose varie avec la dose, selon les lignées cellulaires et les tissus [206, voir 3.4.5.]. Dans les travaux d'Hendry [104,105], sur l'apoptose des cellules des cryptes intestinales irradiées par des rayons gamma, l'apoptose atteint un plateau pour des doses de 200 à 400 mGy. Les expériences de Rothkamm [241] montrent qu'après une faible dose, il ne subsiste 24 h après

l'irradiation aucune cellule dans laquelle se trouve une CDB ; cette disparition est due soit à la mort causée par l'absence de réparation, soit à une combinaison entre réparation non fautive et apoptose. Plus la dose est faible, plus le mécanisme d'élimination des lésions est efficace (ce que confirme d'ailleurs l'influence du débit de dose [60] et du fractionnement) (§ 3.4.5).

A doses supérieures à quelques dizaines de mSv, l'influence du débit de dose et de la dose par fraction s'explique que par la baisse de l'efficacité des mécanismes de sauvegarde lié à l'augmentation du nombre de lésions intracellulaires (§ 3.3.3., 3.3.1, 3.3.5, 3.3.6, 3.4)

6.2.6 Le phénomène d'adaptation (§ 3.4.4.) ne peut être expliqué que par l'induction temporaire de mécanismes de défense, il prouve que leur mobilisation diminue l'effet mutationnel.

6.2.7 On n'a pas détecté d'excès d'aberrations chromosomiques pour des doses inférieures à 20 mSv pour les rayonnements à faible TEL malgré les efforts qui ont été faits pour les rechercher [283]. Il pourrait donc exister un seuil pour cet effet. La forme "généralement admise" de la relation dose-effet pour les aberrations chromosomiques est linéaire-quadratique. Celle-ci permet de corriger l'évaluation de la dose lorsque l'irradiation est chronique et lors des reconstitutions d'accidents. Cependant cette relation linéaire-quadratique prédit un taux résiduel d'aberrations qui n'est pas validé par l'observation directe à 20 mSv soit parce que la pente est plus faible que ce que l'on calcule dans la gamme de doses supérieures à 100 mSv, soit parce qu'il y a un seuil véritable (§ 3.2), peut-être même un effet d'hormesis. Or les translocations chromosomiques et les délétions jouent un rôle fondamental en cancérogenèse.

Cette absence de validité de la RLSS pour les aberrations chromosomiques pour les doses inférieures à 20 mSv d'irradiation à faible TEL n'est pas surprenante puisqu'il semble [62] que l'apparition d'une aberration chromosomique s'observe quand existent 2 ou plusieurs cassures doubles-brins d'ADN dans le même chromosome ou des chromosomes voisins et que la jonction des fragments soit ne reconstitue pas la molécule dans son état initial (inversion ou translocation dans le même chromosome), soit relie deux fragments n'appartenant pas au même chromosome. La probabilité des jonctions fautives dépend donc du nombre de cassures présentes simultanément dans un volume limité, donc diminue avec le débit de dose.

6.2.8 La relation dose-effet, pour la mort cellulaire, n'est pas linéaire mais linéaire-quadratique. Le phénomène d'hyper radiosensibilité initiale montre qu'il faut introduire une correction dans cette relation linéaire-quadratique pour des doses inférieures à 200 mGy. Une correction à la relation linéaire-quadratique paraît également nécessaire pour les aberrations chromosomiques et la production de mutations pour des doses inférieures à 20 mSv.

L'ensemble des données montre clairement que les mécanismes de défenses dans les cellules contre l'effet léthal et l'effet mutagène des rayonnements ionisants, comme d'ailleurs ceux contre les effets des rayonnements ultraviolets, ont une efficacité très variable. Celle-ci peut être grande à faible dose mais elle s'amenuise quand la dose est élevée dépassant notablement les doses et de débits de dose délivrés par l'irradiation naturelle. Ces variations de l'efficacité avec la dose n'est pas surprenante car ces mécanismes sont apparus au cours de l'évolution pour protéger, contre des effets sur l'ADN, des rayonnements ionisants naturels (ou U.V) puis après l'apparition des organismes multicellulaires pour protéger les organismes contre des cellules mutantes. Elle s'observe aussi pour les génotoxiques chimiques [1,6,49,50].

### 6.3 Le processus de cancérogenèse (§ 2)

Chez les êtres multicellulaires, des mécanismes de protection sont apparus au cours de l'évolution contre les cellules qui n'obéissent pas aux mécanismes de contrôle de la prolifération cellulaire à l'intérieur des tissus. L'efficacité de ces mécanismes peut être débordée ou altérée par des doses élevées (mutation des gènes responsables).

6.3.1 Chez *l'animal* (§ 4), selon l'espèce (et la lignée chez la souris), le tissu et le type de cancer, la forme de la relation dose-effet cancérogène varie largement, elle n'est qu'exceptionnellement de type linéaire. De plus, il semble exister fréquemment un seuil et même dans 40 % des



expériences, un effet d'hormesis. L'influence du débit de dose est très importante.

Par ailleurs, une irradiation hétérogène est moins efficace qu'une irradiation homogène, et on observe une influence du volume irradié, ce qui ne devrait pas être le cas si seule intervenait l'altération de l'ADN de la cellule initiée.

6.3.2 *In vitro*, lors d'études de la transformation néoplasique de cellules hybrides (hela-fibrostart) celle-ci n'augmente pas de fréquence pour des doses allant de 0,5 mGy à 220 mGy avec même une réduction de la fréquence des transformations spontanées pour des doses de 0,5 mGy à 11 mGy [141]. D'après l'UNSCEAR [283] on ne détecte pas de transformation néoplasique cellulaire pour des doses inférieures à 150 mSv. Une irradiation à faible dose peut même diminuer leur nombre [233,234,235,236].

6.3.3 La cancérogenèse ne semble pas due à la simple addition aléatoire de lésions indépendantes de l'ADN. Certains cancers sont causés par une translocation spécifique dont la fréquence est trop élevée pour être expliquée par des phénomènes aléatoires [272] et ne peut pas être attribuée à des lésions provoquées directement par des rayonnements [273]. Le rôle des mécanismes épigénétiques (pour lesquels un seuil est vraisemblable) est notable.

6.3.4 Chez l'homme la cancérogenèse apparaît comme un processus complexe, qui varie selon les tissus et le type de cancers et dans laquelle se combinent mécanismes génétiques et épigénétiques (§ 2). L'extrême prédisposition à la radiocancérogenèse observée dans certaines maladies humaines avec troubles de la réparation de l'ADN, montre le rôle essentiel des systèmes de réparation dans ce processus. Or l'efficacité de ces systèmes est modulée par plusieurs facteurs, notamment la dose et le débit de dose (§ 3).

6.3.5 Au cours du processus de cancérogenèse, le micro-environnement et les interactions entre les cellules initiées et les cellules saines ainsi que les mécanismes de régulation de la prolifération liés à la structure tissulaire jouent un rôle capital (§ 2.2.2, § 4). Il existe un contrôle de la multiplication d'une cellule initiée par les cellules voisines à l'échelle du tissu (§ 2.2.2). La désorganisation tissulaire constitue souvent un préalable à l'émergence d'un cancer [57]. Certes, il existe des possibilités d'échappement mais celles-ci sont augmentées après une dose ayant causé une mortalité cellulaire notable (> 0,5 Gy) et donc désorganisé les tissus. L'accélération de la prolifération provoquée par une dose élevée (> 0,5 Gy) pourrait contribuer à la fois à la fixation des lésions et à l'échappement des cellules aux mécanismes de contrôle.

6.3.6 A l'échelle de l'organisme les *mécanismes d'immunosurveillance* ont un rôle notable (§ 2.2.3). L'altération de ces mécanismes après l'irradiation d'un large segment de l'organisme pourrait expliquer l'accroissement de l'effet cancérogène dans ce cas [263]. La fréquence élevée de cancers chez les sujets immunodéprimés (sida, sujets traités par immunodépresseurs après greffe d'organe) confirme leur efficacité.

Il paraît difficile d'imaginer que des phénomènes aussi complexes et aussi variables en fonction du tissu, de la nature de la cellule initiée (cellule souche ou progéniteur [48]) et du volume irradié [263], puissent être uniquement liés à des lésions survenues dans une cellule. L'hypothèse d'une simple relation de proportionnalité avec la dose reçue par la cellule initiée est d'ailleurs en désaccord avec la radiocancérogenèse par émetteur  $\alpha$  (§ 5.5) Pour ces raisons, l'idée que la radiocancérogenèse est un phénomène stochastique doit être reconsidérée [272].

6.3.7 On ne peut pas exclure la possibilité d'induction d'un cancer par de très faibles doses, mais toutes les données biologiques concordent pour indiquer qu'à très faible dose la combinaison de la non réparation des lésions de l'ADN [60,241] d'apoptose et de réparation fidèle [73] devraient rendre ce risque minime s'il existe [143]. Ces phénomènes et la lutte contre les espèces actives de l'oxygène pourraient expliquer un effet d'hormesis [49,50,79,86,87,125,130]. L'hormesis pourrait aussi être en partie expliqué par la stimulation de mécanismes immunitaires [157,286]. Certaines données préliminaires suggèrent la possibilité d'un effet d'hormesis chez l'homme [55,131,155,285].

6.3.8 On a fait l'hypothèse que l'effet bystander (§ 3.5.1) et l'induction d'une instabilité génomique (§ 3.5.2) pouvaient provoquer un nombre significatif de cancers pour des faibles doses et qu'il pouvait en résulter une relation dose-effet supralinéaire pour les faibles doses.

Cette hypothèse est peu plausible (§ 3.5). Chez l'homme (§ 5.5) comme chez l'animal (§ 4) l'existence d'un seuil après contamination par émetteurs  $\alpha$ , avec un suivi supérieur à un demi-siècle, permet d'exclure une contribution significative de l'effet bystander et de l'instabilité génétique puisqu'il n'y a pas de cancérogenèse quand peu de cellules sont touchées dans un tissu non altéré. Les données animales (§ 4) montrant un effet d'hormesis soulignent le peu de vraisemblance de cette hypothèse [79].

6.3.9 *L'épidémiologie* (§ 5) ne permet pas de trancher entre 2 hypothèses : i) la non détection d'un effet cancérogène pour des doses inférieures à 100 mSv est due au manque de puissance statistique des enquêtes ou ii) elle est due à l'absence d'effet en raison de l'existence d'un seuil. Les données concernant la contamination par émetteur  $\alpha$  (radium, thorium) chez l'animal comme chez l'homme montrent indubitablement l'existence d'un seuil.

La rigueur scientifique impose d'abord de colliger les données épidémiologiques concernant les doses entre 50 et 100 mSv, puis de chercher un modèle compatible avec l'ensemble des connaissances radiobiologiques et des données épidémiologiques et non pas de privilégier la linéarité, d'ailleurs discutable pour ce qui est des tumeurs solides chez les survivants d'Hiroshima-Nagasaki [224, 291] dans le choix d'un modèle universel. A la lumière des données radiobiologiques actuelles l'usage de la RLSS pour estimer l'effet cancérogène des doses inférieures à 20 mSv n'est pas justifié.

6.4 *Article de Brenner et al. 2003*. Plusieurs radiobiologistes et épidémiologistes renommés ont publié en 2003 un article [43] qui expose les arguments en faveur de la relation linéaire sans seuil. Leurs conclusions diffèrent de celles de ce rapport.

6.4.1 Arguments biologiques. Cet article considère comme acquis l'existence d'un effet cancérogène après une dose de 10 mSv en irradiation aiguë. Pour cette dose, environ 10 électrons traversent le noyau et les auteurs admettent, à juste titre, qu'il n'y a pas d'interaction entre les événements physiques provoqués par les différents électrons. Ils en déduisent qu'un seul électron (1 mSv) provoque un effet cancérogène égal au dixième de celui provoqué par 10 électrons. Ce raisonnement ignore les réactions de défense provoquées par les lésions cellulaires et les interactions entre les lésions. Les événements physiques provoqués par les électrons sont identiques, mais la signalisation induite par des doses de quelques mSv (traversée du noyau par un ou plusieurs électrons) active des mécanismes de détoxification contre les espèces actives de l'oxygène ainsi que de réparation et d'apoptose (§ 3).

6.4.2 L'induction d'un effet cancérogène après irradiation du fœtus à dose d'environ 10 mSv reste incertaine (§ 5.3). D'autre part, il est contestable d'extrapoler du fœtus à l'enfant et encore plus à l'adulte. L'effet cancérogène varie notablement dans une gamme de doses entre 50 et 500 mSv en fonction de l'âge pour de nombreuses localisations, il y a des raisons de penser que les différences sont encore plus importantes entre un fœtus et un enfant même jeune. Toutes les cellules ne sont pas également exposées à un risque cancérogène et les mécanismes de défenses tissulaires et immunitaires varient avec l'âge.

6.4.3 Etudes effectuées sur les survivants des explosions atomiques :

6.4.3.1. Tous les auteurs sont d'accord sur l'absence d'augmentation statistiquement significative de la fréquence des cancers (tous âges et sexes réunis) au-dessous de 100 mSv. Cependant, comme il existe une augmentation non significative mais, avec un excès relatif de risques (ERR) voisin, pour des doses plus faibles, Brenner et al [43] en déduisent que l'on peut considérer comme un groupe homogène tous les sujets ayant reçu de 5 à 125 mSv donc qu'il existe pour toute cette population une augmentation significative. Cette conclusion est contestable sur le plan méthodologique statistique. Certes les faits observés peuvent être dus à un simple gain de puissance lié au plus grand nombre de sujets dans le groupe 5-125 que dans celui 5-100, comme le postulent

les auteurs, mais ils sont aussi compatibles avec l'existence d'un seuil ou une relation non linéaire. La preuve n'est pas faite qu'il s'agit simplement d'un accroissement de la puissance statistique.

6.4.3.2 La conclusion de cet article sur ce point peut être remise en question par les travaux qui montrent que les données de HN sont compatibles avec un seuil de quelques dizaines de mSv [155,156,213]. Brenner et al [43] ont sur-interprété les résultats concernant la pente de la relation entre 0 et 100 mSv chez les survivants d'HN, parce que dans cette gamme de doses elle paraissait, au moment de la rédaction de leur article, similaire à celle observée pour les doses plus élevées. Cette observation était cependant instable, pour des raisons de puissance statistique. La preuve en est que les nouveaux résultats publiés par Preston [224] vont maintenant dans un autre sens, celui d'une relation curvilinéaire, dont la curvilinearité pourrait d'ailleurs être plus importante encore si l'on choisissait un EBR des neutrons plus élevé pour les faibles doses [291], conformément aux données expérimentales.

Il n'y a donc pas d'argument convaincant mettant en cause la conclusion classique (augmentation à partir de 100 mSv, pas d'augmentation significative pour des doses dues aux rayonnements à faible TEL plus faibles que 100 mGy) (§ 5.2.1) qui a également l'intérêt d'être concordante avec les autres données épidémiologiques et avec les résultats concernant les leucémies à Hiroshima et Nagasaki.

6.4.4 Les autres études épidémiologiques invoquées dans cet article à l'appui d'un effet cancérigène pour des doses inférieures à 100 mSv paraissent avoir été sélectionnées de façon arbitraire. L'étude sur les cancers de la thyroïde après irradiation du cuir chevelu pour teigne dans l'enfance souffre de biais méthodologiques dosimétriques, et est la seule à conclure à un risque augmenté pour des doses aussi faibles, alors qu'il existe de nombreuses études similaires sur le même thème ne trouvant pas ce résultat. Deux enquêtes citées sur les leucémies de l'enfant dans les zones contaminées par les retombées des essais nucléaires russes et américains [65,259] reposent sur des corrélations géographiques qui souffrent des limitations de ce type d'études. Leurs résultats sont en désaccord avec ceux des autres études du même type conduites sur les retombées de l'accident de Tchernobyl [211], et avec ceux de toutes les études de cohorte ou cas-témoins réalisées sur les leucémies après irradiation dans l'enfance, y compris ceux concernant les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki.

6.4.5 *Au total* : l'article de Brenner et al. [43] ne prouve pas la validité d'une relation linéaire sans seuil, ni même l'existence d'un excès significatif de cancer pour des doses inférieures à 100 mSv. Cette conclusion n'est pas étonnante puisque les auteurs eux-mêmes indiquent qu'un nombre beaucoup plus important que celui des cohortes de H N serait nécessaire pour démontrer l'effet éventuel de faibles doses. Ce point souligne l'importance dans ce domaine d'une approche multidisciplinaire, alliant épidémiologie et biologie.

6.5 La première version d'un projet du rapport d'un *groupe de travail de la CIPR* a été mise sur le web en décembre 2004 [118]. Elle concerne les problèmes posés par le choix d'une relation dose-effet. Ce document, de haute qualité scientifique, analyse des données récentes de la radiobiologie. Cependant, de façon parfois surprenante, les conclusions des différents chapitres et la conclusion générale tout en reconnaissant qu'on ne peut pas exclure l'hypothèse jugée très plausible d'un seuil, aboutissent au maintien de l'utilisation, au moins provisoire, de la RLSS. Les principaux arguments avancés en faveur de cette position défensive sont les suivants :

6.5.1 Sur le plan *épidémiologique*, les auteurs jugent qu'un effet cancérigène chez l'homme d'une dose de 10 mSv est très vraisemblable en raison de l'effet sur le fœtus *in utero* et des cancers du sein observés après radioscopie répétée pour surveillance d'un pneumothorax. Ils estiment, par ailleurs, que les résultats d'autres enquêtes, bien que statistiquement non significatifs, militent en faveur d'un effet cancérigène entre 10 et 100 mSv.

En réponse, on peut dire :

1. que les données provenant de l'étude d'Oxford sur l'irradiation *in utero* sont trop incertaines pour valider scientifiquement la RLSS (§ 5.3 et § 6.4.2), de plus elles concernent les fœtus et l'extrapolation à un enfant ou un adulte est sujette à caution. Enfin, même si cet effet était établi, il ne justifierait pas une extrapolation vers des doses inférieures à 10 mSv puisque l'on sait qu'une dizaine de mGy provoque l'induction de systèmes de réparation susceptibles d'induire des réparations fautives alors que les doses inférieures ne les induisent pas [60,241].
2. l'effet cancérigène des radioscopies itératives n'est observé que quand la dose cumulative dépasse 0,5 Gy . En effet, très peu de femmes de la cohorte étudiée dans l'article cité par le groupe de travail de la CIPR [113] ont reçu des doses inférieures à 500 mSv. Cet article n'apporte aucune information sur l'effet de ces doses. Cette étude montre donc que des doses de l'ordre de la dizaine ou de quelques dizaines de mSv peuvent avoir un effet cumulatif, si la dose cumulée atteint 500 mSv ou plus, mais non que ces doses, prises isolément, sont cancérigènes [113].
3. Toute étude avec une augmentation non significative ne peut pas être utilisée pour en déduire l'existence d'un risque. Il faudrait au minimum faire un inventaire de l'ensemble des études effectuées après de telles doses et comparer les fréquences des effets positifs, négatifs ou nuls. Tant que ce travail préalable n'aura pas été fait, aucune indication ne peut être tirée d'études n'étant pas statistiquement significatives.

6.5.2 Sur le plan *radiobiologique*, les auteurs indiquent qu'une proportion importante des lésions provoquées par les rayonnements ionisants sont complexes et difficilement réparables donc qu'elles ne peuvent pas être comparées aux lésions d'origine endogène. De plus, ils soulignent que l'apoptose est un mécanisme efficace mais que rien ne prouve une efficacité totale, donc qu'il est concevable que des cellules lésées puissent survivre, échapper aux dispositifs de contrôle et donner naissance à un clone de cellules initiées.

Ces remarques sont pertinentes mais en réponse, on peut dire :

1. que les cellules où subsistent des lésions complexes peu réparables ont peu de chances de ne pas être éliminées par la mort (mort mitotique ou apoptose),
2. le problème en ce qui concerne la RLSS n'est d'ailleurs pas là, il est de savoir si la probabilité de réparation fautive est la même quand le nombre de lésions du génome est faible ou élevé. De façon surprenante, cette question pourtant cruciale n'est pas abordée dans ce rapport. Or toutes les données disponibles montrent que cette probabilité varie fortement avec la dose (§ 3). De même, l'efficacité de l'apoptose n'est pas constante, elle varie avec la dose. L'efficacité de l'apoptose est nulle si les gènes impliqués, tel le p53, ont été altérés.
3. la probabilité d'échappement d'une cellule initiée est fonction de l'état du tissu. Si sa structure est peu altérée, la cellule initiée peut rester au repos dans le tissu pendant plusieurs décennies et éventuellement jusqu'à la mort du sujet (§ 5). La baisse très rapide de l'incidence des cancers du poumon chez les fumeurs ayant cessé de fumer (même s'ils avaient, auparavant, fumé pendant vingt ans ou plus) montre le rôle prédominant des mécanismes de promotion, c'est-à-dire l'influence de la prolifération cellulaire et de désorganisation tissulaire dans l'échappement des cellules initiées. Cette observation montre aussi la possibilité pour des cellules initiées de rester latentes jusqu'à la mort du sujet. D'ailleurs, on observe, à l'autopsie de personnes âgées de plus de 60 ans 10 à 30 % de micro-cancers.

Certes, un échappement est toujours concevable, mais il a très peu de chances de survenir si le tissu a conservé une organisation intacte (§ 5.5.). D'ailleurs l'absence de tout effet cancérigène pour des doses de plusieurs centaines de mSv dans certains tissus tels l'intestin grêle [221], l'os [52,229], la peau [252], et même le sein et la thyroïde des sujets adultes, souligne l'importance de la structure tissulaire et des mécanismes de sauvegarde puisque le génome est le même dans

toutes les cellules. Pour la thyroïde et le sein l'écart entre la radiocancérogénèse chez les petits enfants et les adultes illustre le rôle de l'organisation tissulaire et des relations intercellulaires. Ces dernières influencent fortement la cancérogénèse ( § 2).

6.5.3 Les auteurs affirment que la fréquence des aberrations chromosomiques est une fonction linéaire de la dose.

Réponse : l'UNSCEAR 2000, a rappelé que malgré les efforts qui ont été effectués aucune aberration n'a été détectée pour des doses inférieures à 20 mSv (élimination des cellules lésées par apoptose ou réparation ?) ; au delà de cette dose, la relation est linéaire-quadratique pour des rayonnements à faible TEL (§ 3.2).

A très faible débit de dose (environ 1 mGy /min) la courbe est linéaire pour des doses de 20 à 100 mGy, mais l'efficacité, estimée en nombre d'altérations par unité de dose, est très inférieure (environ 20 fois) à celle des doses délivrées à débit élevé [63].

6.5.4 Les auteurs estiment qu'on ne pourra exclure un effet cancérogène dû à l'instabilité génétique et à l'effet bystander provoqués par des faibles doses que lorsqu'on aura élucidé les mécanismes de ces effets.

Réponse : On peut remarquer que de nombreuses données suggèrent l'existence d'un seuil ou d'une relation dose-effet pour ces deux phénomènes et surtout que malgré les efforts effectués on n'a pas trouvé de preuves d'un effet cancérogène à faible dose (§ 3.5.2). D'ailleurs l'absence d'effet cancérogène après contamination  $\alpha$ , (§ 5.5) rend peu vraisemblable une contribution significative de ces mécanismes à la cancérogénèse chez l'homme.

6.5.5 Les auteurs estiment que les données animales sont en faveur d'une RLSS.

Sur ce point, nos conclusions sont en désaccord (§ 4). Nous pensons qu'on ne doit pas sous-estimer l'importance d'un effet d'hormesis qui a été observé dans 40 % des expérimentations animales [79], effet dont les fondements biologiques semblent, aujourd'hui bien compris [87] et la réalité non discutable [50]. De plus, la méta-analyse de Tanooka [263] montre l'existence d'un seuil pratique pour la quasi totalité des tumeurs expérimentales. Croire qu'il suffit d'introduire un DD-REF pour tenir compte de ces faits ne nous paraît pas justifié. L'influence du débit de dose et du fractionnement sur la cancérogénèse chez l'animal suffit à montrer que les phénomènes sont trop complexes pour qu'on puisse en rendre compte par une RLSS.

6.5.7 *Conclusion* : Ce rapport, d'un très haut niveau, montre qu'on ne peut pas exclure un effet cancérogène pour des doses de l'ordre de la dizaine de mGy. Mais l'analyse des arguments qui y sont développés montre que cet effet, s'il existe, serait extrêmement faible pour de telles doses. Les auteurs n'ont pas analysé les variations de l'efficacité des mécanismes de sauvegarde en fonction de la dose et du débit de dose, et les variations très importantes de la probabilité de réparation fidèle et de survie des cellules lésées entre 1 et 100 mGy, ils raisonnent comme si l'efficacité des réactions de défense était constante, ce qui n'est pas le cas. Ce document ne prouve pas la validité de la RLSS entre 10 et 100 mSv et, même, il montre son peu de vraisemblance dans cette gamme de doses. Sur le plan épidémiologique ou biologique l'hypothèse d'un effet cancérogène pour des doses inférieures à 5 mGy est peu plausible, même si l'on ne peut pas formellement l'exclure. Certes des recherches complémentaires sont nécessaires mais on ne peut pas mettre en balance un risque aussi hypothétique avec l'intérêt clinique d'un examen radiologique. L'immense majorité des examens radiologiques délivrent des doses inférieures à 5 mGy, l'estimation de leur risque doit être fondée sur des données scientifiques plausibles ; surestimer ce risque aurait des conséquences négatives pour la santé des populations. La RLSS ne peut pas être utilisée pour estimer l'effet des très faibles doses, d'autant que lorsqu'on considère ensemble toutes les tumeurs solides la relation peut paraître linéaire même si pour chacun des cancers concernés la forme de la relation dose-effet varie considérablement.

Dans l'introduction de ce rapport préliminaire de la CIPR, il est dit que la notion de dose collective, qui est la conséquence directe de la RLSS, admet qu'une très faible dose donnée à un grand nombre de sujets a le même effet cancérigène qu'une dose plus élevée donnée à un petit nombre de sujets et que les données disponibles confortent cette vision. La conclusion du présent rapport est différente, il considère qu'à dose collective égale, le risque est très supérieur quand des doses supérieures à 0,2 Gy sont délivrées que quand les doses sont inférieures à 20 mGy.

## **7 Les implications de la relation dose-effet**

L'hypothèse de linéarité sans seuil doit donc être considérée comme un outil opérationnel utile pour la réglementation à laquelle elle apporte une indiscutable simplicité, au prix toutefois d'une surévaluation du risque au dessous de quelques dizaines de mSv. Elle n'est pas un modèle validé par des données scientifiques [84,133,204,272,273].

La relation dose-effet est utilisée dans des contextes différents :

7.1 Pour la protection des personnes professionnellement exposées aux rayonnements ionisants. Quand les irradiations reçues sont considérées comme additives et indépendantes sans prendre en compte le débit de dose, la référence à une relation linéaire sans seuil est implicite.

Par ailleurs, les limites de doses semblent davantage le reflet des possibilités industrielles que d'une véritable évaluation du risque sanitaire. Avec les techniques industrielles actuelles, elles sont assez faciles à respecter, sauf dans quelques cas particuliers. En revanche dans certaines professions médicales (radiologie interventionnelle), les limites annuelles constituent un objectif contraignant dont la pertinence n'est pas établie, et dont les conséquences pour certaines professions médicales, et donc pour les malades, peuvent être dommageables.

7.2 La démarche ALARA est fondée sur le concept de relation linéaire sans seuil puisqu'elle postule que la dose la plus faible peut être nocive quand elle est donnée à un grand nombre de sujets. Pendant des décennies, les doses reçues à titre professionnel étaient parfois élevées et les efforts pour les réduire étaient nécessaires. Actuellement on peut se demander si le principe ALARA est justifié dans tous les contextes, car on arrive parfois à des valeurs tellement basses que les abaisser davantage n'a aucune signification en terme d'espoir d'amélioration de la santé publique, le nombre de cancers évités grâce à des pratiques complexes et coûteuses étant probablement nul. Les sommes dépensées dans ce secteur devraient faire l'objet d'une analyse coût/bénéfice rigoureuse et être comparées à celles qui pourraient être engagées dans d'autres domaines de la santé publique

7.3 La forme de la relation dose-effet retenue influence les priorités d'une politique de santé publique et en radioprotection. Si on admet une RLSS, le souci d'efficacité doit faire privilégier la réduction des faibles doses du plus grand nombre ; en revanche si les faibles doses sont considérés comme étant d'une dangerosité très faible ou nulle, cette réduction coûteuse est sans objet et les efforts doivent porter sur la réduction des doses les plus élevées. Cet exemple confirme que toute stratégie de prévention est implicitement fondée sur une quantification des risques [294].

7.4 En pratique médicale, la logique de la RLSS conduit donc à concentrer les efforts sur les examens les plus répandus (radio thoracique) au lieu de les orienter vers ceux qui délivrent les doses les plus élevées aux sujets les plus vulnérables (par exemple scanner chez les enfants) ; on peut craindre que cette stratégie ne soit contre productive. En médecine, les procédures diagnostiques ou thérapeutiques utilisant des rayonnements ionisants doivent, comme toute procédure médicale, être soumises au principe de justification. La législation impose de mettre en balance le risque de l'irradiation entraîné par une procédure et le bénéfice attendu par le patient<sup>3</sup>,

---

<sup>3</sup> L'article R.43.51 du code de la Santé modifié par le Décret n° 2003-270 du 24 mars 2003 relatif à la protection des personnes exposées à des rayonnements ionisants à des fins médicales et médico-légales qui transpose de la Directive Européenne 97/43 précise en effet :

ce qui pose le problème de la comparaison de deux risques sanitaires. Si l'on utilisait une relation dose-effet linéaire sans seuil [24], le mode de calcul aboutirait à une surestimation des risques des examens radiologiques et donc introduirait un biais dans les comparaisons entre risques et avantages de ces examens [274].

- L'utilisation d'une relation linéaire sans seuil n'est pas une véritable « estimation » d'un risque, mais un indicateur réglementaire, elle pourrait conduire à cause d'un risque hypothétique et peu plausible à faire renoncer à des examens utiles. Au contraire, si l'on admet que le risque (par unité de dose) croît avec la dose, il faut concentrer les efforts sur les situations dans lesquelles les examens (par exemple scanner chez l'enfant) ou leur répétition entraîne des doses supérieures à quelques dizaines de mSv. Cette stratégie semble plus pertinente que de tenter de réduire les doses de tous les examens, ce qui serait beaucoup plus coûteux et vraisemblablement moins efficace.
- Dans le cas d'irradiations thérapeutiques, en revanche, les doses sont beaucoup plus élevées, et les risques clairement identifiés. Il faut alors, comme pour toute thérapeutique, évaluer chez chaque patient le bénéfice du traitement par rapport à ses effets indésirables et rechercher les techniques d'irradiation permettant de réduire le volume du tissu sain exposé à une dose supérieure à environ 150 mGy par séance (§ 5.2.4).

7.5 Enfin, la RLSS est souvent utilisée abusivement en multipliant les effets de doses infimes, estimés par la RLSS, par de grands effectifs, par exemple pour « calculer » le nombre de morts induits si des millions de personnes étaient exposés à quelques microsieverts. Ces calculs fondés sur des doses collectives sont dénués de toute signification, comme l'ont rappelé l'UNSCEAR et la CIPR. Certains, continuent néanmoins à les effectuer ce qui conduit à des conclusions fantaisistes (par exemple en ce qui concerne les conséquences de l'accident de Tchernobyl) qui, sans fondement scientifique, contribuent à faire prévaloir l'idée que la moindre irradiation serait dangereuse. Les débats autour des déchets radioactifs et les calculs de risque fondés sur la RLSS montrent que le formalisme de cette relation et des calculs qui sont fondés sur elle ne contribuent pas à la compréhension du problème biologique et médical et peut même, au contraire, l'obscurcir.

## 8 Propositions

8.1 Grâce aux nouveaux outils de la biologie moléculaire, de grands progrès ont été effectués depuis une décennie dans la compréhension des mécanismes d'action des radiations aux niveaux subcellulaire et cellulaire et des réactions de défense de la cellule, des tissus et de l'ensemble de l'organisme contre les effets cancérigènes des rayonnements ionisants. Cette capacité de défense des êtres vivants contre les agressions n'est pas surprenante et avait été étudiée dès le XIXe siècle (Claude Bernard) puisque sans elle les espèces vivantes auraient disparu. Néanmoins, les progrès de la biologie ont renouvelé les perspectives et rendu possible une meilleure analyse de ces mécanismes, il faut donc approfondir les recherches.

L'efficacité de ces mécanismes, la diversité des stratégies mises en œuvre par la cellule, le tissu et l'ensemble de l'organisme pour réduire ou écarter le risque de cancérisation rendent vraisemblable l'existence d'un seuil réel ou pratique, voire même pour certains cancers, comme chez l'animal, d'un effet d'hormesis. Il semble qu'au cours des trois milliards d'années d'évolution dans un bain de rayonnements ionisants et d'ultraviolets les êtres vivants aient développé des systèmes de défense et de réparation de l'ADN capables d'éviter les effets nocifs de doses de l'ordre de grandeur de celles reçues du fait du rayonnement naturel (1 à 20 mSv/an). Ces défenses paraissent débordées pour des doses plus élevées et il faudrait déterminer les zones

---

*Pour l'application du principe mentionné au 1° de l'article L. 1333-1 (il s'agit du principe de justification. N.d.r.), toute exposition d'une personne à des rayonnements ionisants, dans un but diagnostique, thérapeutique, de médecine du travail ou de dépistage, doit faire l'objet d'une analyse préalable permettant de s'assurer que cette exposition présente un avantage médical direct suffisant au regard du risque qu'elle peut présenter et qu'aucune autre technique d'efficacité comparable comportant de moindres risques ou dépourvue d'un tel risque n'est disponible.*

de transition. Les inconnues actuelles concernent surtout les doses entre 20 et 100 mSv à débit de dose élevé et les irradiations modérées (< 500 mSv) à faible débit de dose. C'est dans ces domaines que les efforts devraient être faits en épidémiologie (méta-analyses, analyse de la fréquence des différents types de cancers et âge des sujets atteints) et en biologie cellulaire.

La quantification de ces risques est un objectif nécessaire [204,295] mais difficile à atteindre par la seule épidémiologie même en comparant des régions géographiques recevant des doses différentes d'irradiation naturelle. Aussi ces enquêtes doivent être éclairées par les données de la biologie.

Les relations dose-effet sont un outil indispensable pour l'estimation des risques, en particulier des effets cancérogènes. L'expérimentation et les données cliniques montrent que la forme de la relation dose-effet notamment pour sa composante à l'origine varie considérablement selon le type de cancer, l'âge du sujet et les caractéristiques de l'irradiation. Une relation obtenue pour l'ensemble des tumeurs solides chez des sujets de tous âges peut paraître linéaire même si pour chacun des cancers considérés sa forme est très différente. Une telle relation peut avoir un intérêt pragmatique en radioprotection entre certaines limites des doses, mais n'a aucune validité scientifique pour prédire l'effet de doses beaucoup plus faibles. Compte tenu de la complexité de ces phénomènes, et de leur nature différente à faible et à fort débit de dose.

8.2 De multiples tentatives sont actuellement faites pour améliorer la modélisation des phases de la cancérogenèse afin qu'elle soit plus cohérente avec les données récentes de la biologie cellulaire [48,103,108,214]. Un effort mériterait d'être effectué en ce domaine afin d'estimer la limite supérieure des risques.

8-3 La poursuite et l'approfondissement des recherches sont nécessaires dans de nombreux domaines. En voici une liste non limitative :

1. *Les études épidémiologiques permettant d'étudier l'effet des très faibles doses (< 20 mSv) notamment celles comparant les fréquences des cancers et malformations congénitales dans les régions où l'irradiation naturelle est élevée (> 10 mSv/an). Peu d'études sont réalisées dans ce domaine en Iran [93] et au Brésil, bien qu'il s'agisse de pays où existent des régions où l'irradiation naturelle est particulièrement élevée. Mais il faudrait aussi développer les autres études épidémiologiques susceptibles d'apporter les indications dans la gamme de doses 0-100 mSv et analyser l'âge des sujets et les types histologiques des cancers en excès. Il faudrait, dans les études épidémiologiques, rechercher quels sont les types de cancer et l'âge des sujets atteints de façon à savoir, entre 50 et 150 mSv, si ces caractéristiques sont différentes de celles de la population en générale. Il existe de grandes discordances entre les données publiées ; il faudrait rechercher comment on peut les interpréter et envisager des méta-analyses notamment pour les doses comprises entre 50 et 100 mSv (voir annexe 4).*
2. *Les études expérimentales sur la diminution de la fréquence des cancers après une irradiation ou exposition à un génotoxique (hormesis). La relation dose-effet et l'éventuel effet d'hormesis ont un intérêt qui dépasse celui des rayonnements ionisants en raison de leur implication possible pour l'évaluation de la toxicité des génotoxiques chimiques. Une harmonisation des recherches effectuées dans ces domaines serait très utile.*
3. *Les recherches en radiobiologie susceptibles d'aider à la compréhension et à la quantification de l'effet des faibles doses (< 100 mSv) et surtout des très faibles doses (< 10 mSv) en particulier l'effet bystander, l'instabilité génétique, les phénomènes d'adaptation et les expositions chroniques. En radiocancérogenèse, le rôle des facteurs tissulaires et du stroma ainsi que le contrôle exercé par les cellules saines méritent un approfondissement. D'immenses progrès ont été faits au cours de ces dernières années mais il faut poursuivre toutes les recherches susceptibles de faire progresser les connaissances dans ces domaines.*

Il faut notamment étudier les raisons des variations de la relation dose-effet selon l'âge et



le tissu. On commence à comprendre les raisons pour lesquelles des tissus comme l'intestin grêle [221] et la peau [252] sont si résistants à la radiocancérogenèse, mais l'influence de l'âge sur la prédisposition à la radiocancérogenèse de la thyroïde ou de la glande mammaire mériterait plus de recherche.

Il faudrait aussi rechercher si des *facteurs génétiques* favorisent l'apparition des radiocancers [248]. L'absence de données en faveur de cette hypothèse ne doit pas conduire à renoncer à cette voie de recherche.

4. Sur le plan pratique (radiodiagnostic) les principaux efforts devraient être effectués pour réduire les doses reçues au cours des examens délivrant plus de 5 mSv, surtout s'il s'agit d'enfants.
5. Les recherches sur les mécanismes biologiques mis en jeu lors de l'exposition à des associations de génotoxiques (par exemple tabac et radon ou UV-RX [124,252]), méritent d'être poursuivies. Jusqu'à présent ces recherches ont plutôt conclu à un effet additif qu'à une synergie, sauf dans le cas radon-tabac où on observe une synergie inframultiplicative [112].
6. Enfin il serait nécessaire de discuter la signification d'un effet cancérogène à l'échelle de la société et à partir de quel niveau il est pertinent de le prendre en compte, autrement dit tenter de définir à partir de quel niveau un risque est significatif pour une société. Il est impossible de bannir tous les risques dans une société et il est nécessaire de les hiérarchiser et d'évaluer le coût et les bénéfices de tout acte, notamment des actes radiologiques comme on doit le faire pour tout acte médical.
7. Il faut aussi effectuer des recherches dans le domaine de la sociologie afin d'étudier la perception du risque de radiocancérogenèse, la notion de risque admissible et de façon plus générale les réactions de la société face aux utilisations médicales et industrielles des rayonnements ionisants [261]. La radiophobie qui n'existait pas jusqu'en 1950, donc plusieurs années après les explosions atomiques, est apparue à partir de 1955. Il serait intéressant d'en étudier les sources et les conséquences, et plus généralement celles d'une peur des risques qui commence à être un obstacle au progrès scientifique et technique dans notre société.

## Remerciements

Les auteurs tiennent à remercier Ethel MOUSTACCHI, Elisabeth ROBERT, Raymond ARDAILLOU, Pierre-Yves BOELLE, Jacques ESTEVE, Vincent FAVAUDON, Miroslav RADMAN et André RICO pour leur aide et leurs conseils.

## Les auteurs

**André Aurengo.** Chef du service de médecine nucléaire du groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière (Paris). Président de la section de radioprotection du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France. Administrateur et président du comité d'éthique d'EDF. Membre du Conseil scientifique de l'IRSN. Vice-président de la Société Française de Radioprotection (SFRP). Membre de l'Académie nationale de médecine.

**Dietrich Averbeck.** Directeur de Recherche au CNRS, Chef d'équipe « Dommages de l'ADN et induction de gènes dans les cellules eucaryotes », Laboratoire LCR n° 28 du CEA, chercheur dans le domaine de la Génotoxicologie et de la Radiobiologie à l'Institut Curie-Section de Recherche UMR 2027 du CNRS/I.C. (Orsay). Membre de la Délégation Française auprès de l'UNSCEAR, Membre du Conseil d'Administration de la Société Française de Radioprotection (SFRP), Membre extérieur du Conseil de Radioprotection d'EDF, Délégué du CNRS auprès du Comité Financier de l'ANDRA.

**André Bonnin.** Ancien Chef du service de radiologie du groupe hospitalier Cochin à Paris. Ancien Président du Centre Antoine-Béclère. Co-auteur, en 1999, d'un rapport au Ministre de la Santé sur la radioprotection des patients. Membre de l'Académie nationale de médecine.

**Bernard Le Guen.** Médecin Conseiller Scientifique, Directeur du Laboratoire de biologie Médicale et de Radiotoxicologie d'EDF, Expert ISO pour la surveillance et l'évaluation dosimétrique des contaminations radioactives chez l'homme, Président de la section Recherche et Santé de la Société Française de RadioProtection (SFRP).

**Roland Masse.** Radiobiologiste, ancien président de l'office de protection contre les rayonnements ionisants (OPRI), ancien membre de la commission internationale de protection radiologique (CIPR), ancien représentant de la France à l'ONU pour le programme UNSCEAR, président de la commission des maladies professionnelles au Conseil supérieur de prévention des risques professionnels, membre de l'Académie des technologies, membre correspondant de l'Académie nationale de médecine.

**Roger Monier.** Ancien Directeur des Sciences de la Vie au CNRS et Directeur scientifique honoraire du Laboratoire de Génétique Oncologique de l'Institut Gustave Roussy. Membre de l'Académie des Sciences.

**Maurice Tubiana.** Professeur émérite de radiothérapie clinique et expérimentale à la Faculté de médecine de Paris-Sud. Ancien directeur de l'Institut Gustave Roussy. Ancien président de l'Académie nationale de médecine. Membre de l'Académie des Sciences.

**Alain-Jacques Valleron.** Professeur de Santé Publique à la Faculté de Médecine Saint-Antoine (Paris 6). Ancien Directeur de l'Unité INSERM 444. Responsable de l'Unité de Santé Publique de l'Hôpital Saint-Antoine. Directeur de l'Ecole Doctorale SPSIB (Santé Publique et Sciences de l'Information) de l'Université Paris 6. Membre de l'Académie des Sciences.

**Florent de Vathaire.** Directeur de l'Unité 605 de l'INSERM "Epidémiologie des cancers, radiocarcinogénèse et effets iatrogènes des traitements". Responsable, à la demande du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), de la section "medical use of x-rays and gamma rays" de la 1ère monographie de l'OMS sur les effets cancérigènes des radiations ionisantes. Membre de la Section de Radioprotection du Conseil Supérieur d'Hygiène Publique de France, de la Commission d'Epidémiologie d'EDF, du Comité National des Registres et du Comité de Pilotage du Système d'Information Multisources sur le Cancer.

## Références

- [1]. Abelson PH. Risk assessment of low level exposure. *Science* 1994, 265, 1507.
- [2]. Académie de Médecine - Communiqué « Energie nucléaire et santé ». *Bull. Acad. Natl. Med.* 1999, 183, 1233-1246.
- [3]. Académie de Médecine – Avis : Irradiation médicale, déchets, désinformation, *Bull. Acad. Natl. Med.* 2001, 185, 1671-1679.
- [4]. Académie des Sciences – (Paris). Problèmes liés aux faibles doses des rayonnements ionisants. Rapport n° 34, 1995 (English translation: Problems associated with the effects of low doses of ionizing radiation. Report n° 38 1997).
- [5]. Académie des Sciences (Paris). Colloque « Risques cancérigènes dus aux rayonnements ionisants » *Comptes-Rendus, Série III, Sciences de la Vie*, 1999, 322, 81-256.
- [6]. Ames BN, Gold LS. Environmental pollution, pesticides and the prevention of cancer. *Faseb J* 1997, 11, 1041-1052.
- [7]. Amundson SA, RA Lee, CA Koch-Paiz, ML Bittner, P Meltzer, JM Trent, AJ Fornace, Jr., Differential responses of stress genes to low dose-rate gamma irradiation. *Mol Cancer Res*,

2003. 1: 445-452.

- [8]. Andersson M ; Storm H.H. Cancer incidence among Danish thorotrast-exposed patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992, 84, 1318-1325.
- [9]. Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954, 8, 1-12.
- [10]. Averbeck D. Mécanismes de réparation et mutagenèse radio-induite chez les eucaryotes supérieurs. *Cancer/Radiother* 2000, 4, 1-20.
- [11]. Azzam EI, de Toledo SM, Raaphorst GP, Mitchel EJ. Low-dose ionizing radiation decreases the frequency of neoplastic transformation to a level below the spontaneous rate in C3H 10T1/2 cells. *Radiat. Res.* 1996, 146, 369-373.
- [12]. Azzam EI, de Toledo S, Gooding MT, Little JB. Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles. *Rad Res.* 1998, 150, 497-504.
- [13]. Bailey SM, Cornforth MN, Kurimasa A, Chen DJ, Goodwin H. Strand-specific post replicative processing of mammalian telomeres. *Science* 2001, 293, 2462-2465.
- [14]. Bair WJ Experimental carcinogenesis in the respiratory tract. In Upton AC, Albert RE, Borns FJ, Share RE eds. *Radiation carcinogenesis*, New York Elsevier Applied Science Publishers 1986.
- [15]. Bakkenist C.J., Kastan M.B. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature* 2003, 421, 499-506.
- [16]. Bakkenist CJ, MB Kastan, Initiating cellular stress responses. *Cell*, 2004;118: 9-17.
- [17]. Ballarini F., Biaggi M., Ottolenghi A., Sapora O. Cellular communication and bystander effects : a critical review for modelling low-dose radiation action. *Mutat Res* 2002, 501, 1-12.
- [18]. Band P, Nhu D, Frang R, Deschamps M, Coldman AJ, Gallagher RP, Moody Joanne. Cohort study of Air Canada pilots : mortality, cancer incidence and leukemia risk. *Am J Epidemiol* 1996 ; 143 :137-143.
- [19]. Barcellos-Hoff MH, Brooks AL. Extracellular signaling through the microenvironment: a hypothesis relating carcinogenesis, bystander effects, and genomic instability. *Radiat Res* 2001, 156, 618-627.
- [20]. Baylin S.B., Herman J.G. DNA hypermethylation in tumorigenesis *TIG*, 2000, 16, 168-174.
- [21]. BEIR IV, Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-emitters, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, National Research Council (National Academy of Sciences, Washington, DC), 1998, p.602.
- [22]. Bernstein C, H Bernstein, CM Payne, H Garewal, DNA repair/pro-apoptotic dual-role proteins in five major DNA repair pathways: fail-safe protection against carcinogenesis. *Mutat Res*, 2002. 511: 145-178.
- [23]. Berrington A, Darby SC, Weiss HA, Doll R. 100 years of observation on British Radiologists: mortality from cancer and other causes 1987-1997. *Br J Radiology* 2001, 74, 507-19.
- [24]. Berrington A., Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-Rays, estimates for the UK and 14 other countries. *Lancet* 2004, 363, 345-351.
- [25]. Bhattacharjee G., Ito A. Deceleration of carcinogenic potential by adaptation with low dose gamma irradiation. *In Vivo* 2001, 15, 87-92.

- [26]. Bhowmick NA, Chytil A, Plieth D, et al. TGF-beta signaling in fibroblasts modulates the oncogenic potential of adjacent epithelia. *Science* 2004, 303, 775-7.
- [27]. Bishay K, Ory K, Olivier MF, Lebeau J, Levalois C, Chevillard S. DNA damage-related RNA expression to assess individual sensitivity to ionizing radiation. *Carcinogenesis* 2001, 22, 1179-83.
- [28]. Bishayee A, Hill HZ, Stein D, Rao DV, Howell RW. Free radical-initiated and gap junction-mediated bystander effect due to nonuniform distribution of incorporated radioactivity in a three-dimensional tissue culture model. *Radiat Res.* 2001, 155:335-44.
- [29]. Bissel M.J., Radisky D. Putting tumours in context. *Nature Reviews/Cancer* 2001, 1, 46-54.
- [30]. Bithell JF. Statistical issues in assessing the evidence associating obstetric irradiation and childhood malignancy. In Lengfelder E, Wendhausen H eds, *Neue Bewertung des Strahlenrisikos : Niedrigdosis Strahlung und Gesundheit*, Munich, 1993, 53-60.
- [31]. Blettner M, Zeeb H, Auviven A, et al. Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit in Europe. *Int J Cancer* 2003, 106, 946-52.
- [32]. Boice JD, Preston D, Davis FG, Monson RR. Frequent chest X-ray fluoroscopy and breast cancer incidence among tuberculosis patients in Massachusetts. *Radiat Res.* 1991; 125: 214-22.
- [33]. Boice JD., Miller R.W. Childhood and adult cancer after intra-uterine exposure to ionising radiation. *Teratology*, 1999, 59, 227-233.
- [34]. Boice JDJ, Engholm G, Kleinerman RA et al. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988, 116, 3-55.
- [35]. Boice JDJ, Morin MM, Glass AG et al. Diagnostic x-ray procedures and risk of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma *JAMA* 1991; 265: 1290-4.
- [36]. Bonner WM. Low-dose radiation : Thresholds, bystander effects, and adaptive responses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003, 100, 4973-5.
- [37]. Boreham DR, JA Dolling, SR Maves, N Siwarungsun, RE Mitchel, Dose-rate effects for apoptosis and micronucleus formation in gamma-irradiated human lymphocytes. *Radiat Res*, 2000. 153: 579-586.
- [38]. Bouffler SD, Blasco MA, Cox R, Smith PJ. Telomeric sequences, radiation sensitivity and genomic instability. *Internat. Journal radiation Biology* 2001, 77, 995-1005.
- [39]. Bouffler SD, Haines JW, Edwards AA, Harrison JD, Cox R. Lack of detectable transmissible chromosomal instability after in vivo or in vitro exposure of mouse bone marrow cells to <sup>224</sup>Ra alpha particles, *Radiation Research* 2001, 155, 345-352.
- [40]. Boulton E, Cleary H, Papworth D. Plumb M. Susceptibility to radiation-induced leukaemia/lymphoma is genetically separable from sensitivity to radiation-induced genomic instability. *Int. J. Radiat. Biol.* 2001, 77, 21-29.
- [41]. Brenner DJ., Little J.B., Sachs RK. The bystander effect in radiation oncogenesis : II. A quantitative model. *Radiat Res* 2001, 155, 402-408.
- [42]. Brenner DJ, Sachs RK. Do low dose-rate bystander effects influence domestic radon risks ? *Int J Radiat Biol* 2002 ; 78, 593-604.
- [43]. Brenner DJ., Doll R., Goodhead DT. et al Cancer risk attributable to low doses of ionizing radiation : Assessing what we really know. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 2003, 100, 13761-13766.
- [44]. Burkart W., Jung T., and Frasch G. Damage pattern as a function of radiation quality and other factors. *C. R. Acad. Sci. Paris (Série III, Sciences de la vie)* 1999, 322, 89-101.

- [45]. Burns FJ, Albert RE Dose response for radiation induced cancer in rat skin. Pp 51-70, in FJ Burns, Upton AC, Silini G eds, Radiation carcinogenesis and DNA alterations. Plenum Press, Life sciences, 1986.
- [46]. Cadet J, D'Ham C, Douki T, Pouget JP, Ravanat JL, Sauvaigo S. Facts and artifacts in the measurement of oxidative base damage to DNA. *Free Radic Res.* 1998 ;29:541-50.
- [47]. Cai L. Research on the adaptative response induced by low-dose radiation : where have we been and where should we go ? *Human Exp. Toxicol.* 1999, 18, 419-425.
- [48]. Cairns J. Somatic stem cells and the kinetics of mutagenesis and carcinogenesis. *PNAS* 2002, 1999, 10567-10570.
- [49]. Calabrese E.J., Baldwin L.A. Toxicology rethinks its central belief – Hormesis demands a reappraisal of the way risks are assessed. *Nature* 2003, 421, 691-692.
- [50]. Calabrese EJ. Hormesis: from marginalization to mainstream ; A case for hormesis as the default dose-response model in risk assessment. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2004;197, 125-36.
- [51]. Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, et al. Effects of low dose rates of external ionizing radiation : cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995, 142, 117-32.
- [52]. Carnes BA., Groer PG., Kotec TJ. Radium dial workers : Issues concerning dose response and modeling. *Radiat. Res.* 1997, 147, 707-714.
- [53]. Chalmers A, Johnston P, Woodcock M, Joiner M, Marples B. PARP-1, PARP-2, and the cellular response to low doses of ionizing radiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2004, 58: 410-419.
- [54]. Chandna S, Dwarakanath BS, Khaitan D, Mathew TL, Jain V. Low-dose radiation hypersensitivity in human tumor cell lines: effects of cell-cell contact and nutritional deprivation. *Radiat Res*, 2002, 157: 516-525.
- [55]. Chen WC, Luan MC, Shieh ST et al. Is chronic irradiation an effective prophylaxis against cancer ? *J Am Phys Surg* 2004, 9, 6-10.
- [56]. Christmann M, MT Tomicic, WP Roos, B Kaina, Mechanisms of human DNA repair: an update. *Toxicology*, 2003. 193: 3-34.
- [57]. Clark W.H. The nature of cancer : morphogenesis and progressive self-disorganization in neoplastic development and progression, *Act. Oncologica* 1995, 34, 3-21.
- [58]. Coates P.J, Lorimore S.A., Wright E.G. Damaging and protective cell signalling in the untargeted effects of ionizing radiation. *Mutation Research* 2004, 568, 5-20.
- [59]. Cohen S.M., Ellwein L.B. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science* 1990, 249, 503-504.
- [60]. Collis SJ., Schwaninger JM., Ntambi AJ. et al. Evasion of early cellular response mechanisms following low level radiation induced DNA damage. *J. Biol. Chem.* 2004, 279, 49624-49632
- [61]. Constantin T., Lartajet R. Mutations différées induites chez une levure par les rayons ultraviolets. *Compte-rendus Société de biologie.* 1953, 147, 1906-1909.
- [62]. Cornforth MN, Analyzing radiation induced complex chromosome rearrangements by combinatorial painting. *Rad. Res.* 2001, 155, 643-659
- [63]. Cornforth MN, Bailey SM, Goodwin EH. Dose responses for chromosome aberrations produced in noncycling primary human fibroblasts by alpha particles, and by gamma rays delivered at sublimiting low dose rates. *Rad. Research* 2002, 158, 43-53.
- [64]. Courtade M, Billote C, Gasset G et al. Life span, cancer and non cancer diseases in mouse

- exposed to a continuous very low dose of gamma irradiation. *Int J Radiat Biol* 2002, 78, 845-855.
- [65]. Darby SC, Olsen JH, Doll R et al. Trends in childhood leukaemia in the Nordic countries in relation to fallout from atmospheric nuclear weapons testing *Br Med J* 1992, 304, 1005-9.
- [66]. Darby S, Hill D, Auvinen A. et al. Radon in homes and risk of lung cancer : collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *Brit. Med. J.* 2005, 330, 223.
- [67]. Davis FG, Boice JDJ, Hrubec Z, Monson RR. Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res.* 1989; 49: 6130-6.
- [68]. Delongchamp RR, Mabushi K, Yasuhiko Y et al. Cancer mortality among atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *Radiat Res* 1997, 147, 385-395.
- [69]. Dendy PP, Brugmans MJP. Low dose radiation risks. *Brit J Radiol* 2003; 76:674-677
- [70]. Dent P, A Yacoub, J Contessa, et al. Stress and radiation-induced activation of multiple intracellular signaling pathways. *Radiat Res*, 2003. 159: 283-300.
- [71]. Derksen PW, Tjin E, Meijer HP, et al. Illegitimate Wnt signaling promotes proliferation of multiple myeloma cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2004, 101, 6122-7.
- [72]. Dickman PW, Holm LE, Lundell GR, Boice JD, Hall P. Thyroid cancer risk after thyroid examination with <sup>131</sup>I : a population based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2003 ; 106, 580-7.
- [73]. Dikomey E, Brammer I. Relationship between cellular radiosensitivity and non-repaired double-strand breaks studied for different growth states, dose rates and plating conditions in a normal fibroblast line. *Int J Radiat Biol* 2000, 76, 773-781.
- [74]. Di Majo V, Rebessi S, Pazzaglia S, Saran A, Covelli V. Carcinogenesis after low doses of ionizing radiation. *Radiat Res* 2003, 159, 102-108.
- [75]. Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997 ;70,130-9.
- [76]. Doody MM, Mandel JS, Lubin JH, Boice JD. Mortality among USA radiologic technologists 1926-1990. *Cancer Causes Control* 1998, 9, 67-75.
- [77]. Doody MM, Lonstein JE, Stovall M, Hacker DG, Luckyanov N, Land CE for the U.S. Scoliosis Cohort Study Collaborators. Breast cancer mortality following diagnostic x rays : Findings from the U.S. Scoliosis Cohort Study. *Spine* 2000, 25, 2052-2063.
- [78]. Dubertret L, Tubiana M. Soleil et santé. Rapport du groupe de Cancérologie de l'Académie de Médecine. 2004.
- [79]. Duport P. A database of cancer induction by low dose radiation in mammals : overview and initial observations. *Int J Low Radiation* 2003, 1, 120-131.
- [80]. Edwards AA, Hone PA, Moquet JE, Lloyd DC. Simple chromosome exchanges are not linear with dose. *Int. J. Radiat. Biol.* 1999, 75, 1113-1117.
- [81]. Esteller M. Epigenetic lesions causing genetic lesions in human cancer, promote hypermethylation of DNA repair genes. *Eur J Cancer* 2000, 36, 2294-2300.
- [82]. Fei P, WS El-Deiry. P53 and radiation responses. *Oncogene*, 2003. 22: 5774-5783.
- [83]. Feinendegen LE. The role of adaptive responses following exposure to ionizing radiation. *Human and exp. toxicology* 1999, 18, 426-432.
- [84]. Feinendegen LE, Pollycove M. Biological responses to low doses of ionizing radiation: detriment versus hormesis. *J Nuclear Medicine* 2001, 42, 17N-27N.

- [85]. Feinendegen LE. Reactive oxygen species in cell responses to toxic agents. *Human & Exp. Toxic.* 2002, 21, 85-90.
- [86]. Feinendegen LE. Relative implication of protective responses versus damage induction at low dose and low-dose-rate exposures, using the microdose approach. *Radiat. Prot. Dosimetry.* 2003, 104, 337-346.
- [87]. Feinendegen LE. Evidence for beneficial low level radiation effect and hormesis. *Brit J Radiology* 2005, 78, 3-7.
- [88]. Fernet M, Ponette V., Deniaud-Alexandre E. et al. Poly (ADP-Ribrose) polymerase, a major determinant of early cell response to ionising radiation. *Int J Radiat Biol* 2000, 76, 73-84.
- [89]. Fouladi B, Sabatier L, Miller D, Pottier G, Murnane JP. The relationship between spontaneous telomere loss and chromosome instability in a human tumor cell line. *Neoplasia.* 2000, 2, 540-54.
- [90]. Franklyn JA, Maisonneuve L, Sheppard M, Betteridge T, Boyle P. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: a population based study. *Lancet* 1999, 353, 2111-2115.
- [91]. Fry SA. Studies of US radium dial workers : An epidemiological classic. *Radiat. Res.* 1998, 150, S21-29.
- [92]. Fujikawa K, Y Hasegawa, S Matsuzawa, A Fukunaga, T Itoh, S Kondo, Dose and dose-rate effects of X rays and fission neutrons on lymphocyte apoptosis in p53(+/+) and p53(-/-) mice. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2000. 41: 113-127.
- [93]. Ghiassi-Nejad M, Mortazavi SMJ, Cameron JR, Niroomand-rad A, Karam PA. Very high background radiation area in Ramsar, Iran : preliminary biological studies. *Health Phys* 2002, 22, 87-93.
- [94]. Giles RH, Van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm : Wnt signaling in cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003, 1653, 1-24.
- [95]. Grahn D, Lombard LS, Carnes BA ; The comparative tumorigenic effects of fission neutrons and cobalt 60 gamma rays in the B6CF1 mouse. *Radiat Res* 1992, 129, 19-36.
- [96]. Gulston M, Fulford J., Jenner T., De Lara C; O'Neill P. Clustered DNA damage induced by gamma radiation in human fibroblasts (HF19), hamster (V79-4) cells and plasmid DNA is revealed as Fpg and Nth sensitive sites. *Nucleic Acids Res.* 2002, 30,3646-3672.
- [97]. Gulston M, de Lara C, Jenner T, Davis E, O'Neill P. Processing of clustered DNA damage generates additional double-strand breaks in mammalian cells post-irradiation. *Nucleic acids Res.* 2004, 32, 1602-1609.
- [98]. Guo M., Hay BA. Cell proliferation and apoptosis. *Curr. Op. Cell Biol.* 1999, 11, 745-752.
- [99]. Hahn K, Schnell-Inderst P, Grosche B, Holm LE. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood. *Radiat Res* 2001 ; 156, 61-70.
- [100]. Hahn WC, Weinberg RA. Modeling the molecular circuitry of cancer. *Nat. Rev. Cancer* 2002, 2, 331-341
- [101]. Hahn WC, Weinberg RA. Rules for making human tumor cells. *N. Engl. J. Med.* 2002, 347, 1593-1603.
- [102]. Harvey EB, Boice JD, Honeyman M, Flannery JT. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med* 1985; 312:541-545.
- [103]. Heidenreich WF, Brugman MJP, Little MP et al. Analysis of lung tumor risk in radon-exposed rats: an intercomparison of multi-step modelling. *Radiat Environ Biophys* 2000, 39,

253-264.

- [104]. Hendry JH, Potten CA, Chadwick C, Bianchi M. Cell death (apoptosis) in the mouse small intestine after low doses : effects of dose-rate, 14.7 MeV neutrons, and 600 MeV (maximum energy) neutrons. *Int. J. Radiat. Biol.* 1982, 42, 611-20.
- [105]. Hendry JH, West CML. Apoptosis and mitotic cell death. Their relative contribution to normal tissue and tumour radiation response. *Int. J. Radiat. Biol.* 1997, 71, 709-719.
- [106]. Hickman J.A. Apoptosis and tumorigenesis. *Cur Opin Cell Biol* 2002, 12, 67-72.
- [107]. Hoeijmakers JH, Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*, 2001. 411: 366-374.
- [108]. Hoel DG, Li P. Threshold models in radiation carcinogenesis. *Health Phys* 1998, 75, 241-250.
- [109]. Hoffman DA, Bronstein JE, Morin MM. Breast cancer in women with scoliosis exposed to multiple diagnosis X-rays. *J Natl Cancer Inst* 1989, 81, 1307-1312.
- [110]. Holm LE, Hall P, Wiklund K, et al. Cancer risk after iodine 131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83, 1072-7.
- [111]. Hooker AM, Bhat M, Day T.K, et al. The linear No-threshold model does not hold for low-dose ionizing radiation. *Radiation Research* 2004, 162, 447-452.
- [112]. Hornung R.W. Meinhardt T.J. Quantitative risk assessment of lung cancer in US uranium miners, *Health Phys.* 1987, 52, 417-30.
- [113]. Howe HL, Johnson TP, Lehnerr M, Warnecke RB, Katterhagen JG, Ford L. Patterns of breast cancer treatment : A comparison of a rural population with an urban population and a Community Clinical Oncology Program Sample. *Cancer Control.* 1995, 2, 113-120.
- [114]. Hrubec Z, Boice JD, Monson RR, Rosenstein M. Breast Cancer after multiple chest fluoroscopies : second follow-up of Massachusetts Women with Tuberculosis. *Cancer Research* 1989; 49: 229-34.
- [115]. Huels M.A., Boudaiffa B., Cloutier P., Hunting D., Sanche L. Single, double and multiple double strand breaks induced in DNA by 3-100 eV electrons. *J. Am. Chem. Soc.* 2003, 125, 4467-77.
- [116]. IARC. Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 75 – Ionizing radiation part I – X and gamma radiation and neutrons. IARC Lyon, France 2000.
- [117]. ICRP Publication 60 : 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.
- [118]. ICRP Draft report of Committee I/Task Group. Low dose extrapolation of radiation related cancer risk. Dec. 10, 2004.
- [119]. Inskip PD, Harvey EB, Boice JD et al. Incidence of cancer in twins. *Cancer Cause and Control* 1991; 2:315-324.
- [120]. Inskip PD, Ekbohm A, Galanti MR, Grimelius L, Boice JDJ. Medical diagnostic x rays and thyroid cancer. *J Natl.Cancer Inst.* 1995; 87: 1613-21.
- [121]. Ivanov V, Ilyin L, Gorski A, Tukov A, Naumenko R. Radiation and epidemiological analysis for solid cancer incidence among nuclear workers who participated in recovery operations following the accident at the Chernobyl NPP. *J. Radiat. Res. (Tokyo)*, 2004, 45, 41-44.
- [122]. Iyer R, Lehnert BE. Effect of ionizing radiation in targeted and non-targeted cells. *Arch Biochem Biophys.* 2000, 376, 14-25.



- [123]. Izumi S, Koyama K, Soda M, Suyama A. Cancer incidence in children and young adults did not increase relative to parental exposure to atomic bombs. *Br. J. Cancer* 2003, 89, 1709-13
- [124]. Jaffe D, Bowden GT. Ionizing radiation as an initiator. Effects of proliferation and promotion time on tumor incidence in mice. *Cancer Res.* 1987, 47, 6692-6696.
- [125]. Johansson L. Hormesis, an up date of the present position. *Eur. J. Nuclear Med.* 2003, 30, 921-933.
- [126]. Joiner MC, Marples B, Lambin P, Short SC, Turesson I. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001, 49, 379-89.
- [127]. Jones P.A., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature Reviews/Genetics* 2002, 3, 415-428.
- [128]. Kadhim MA, Marsden SJ, Goodhead DT, Malcolmson AM, Folkard M, Prise KM, Michael BD. Long-term genomic instability in human lymphocytes induced by single-particle irradiation. *Radiat. Res.* 2001, 155, 122-126.
- [129]. Kadhim MA. Role of genetic background in induced instability. *Oncogene.* 2003, 22, 6994-9.
- [130]. Kaiser J. Sipping from a poisoned chalice. *Science* 2003, 302, 376-379.
- [131]. Kant K, Chauhan RP, Sharma GS, Chakarvarti SK. Hormesis in humans exposed to low-level ionizing radiation. *Int. J. Low Radiat.* 2003, 1, 76-87.
- [132]. Katayama H, Matsuura M, Endo S, et al. Reassessment of the cancer mortality risk among Hiroshima atomic-bomb survivors using a new dosimetry system, ABS2000D, compared with ABS93D. *J Radiat Res* 2002, 43, 53-64.
- [133]. Kathren RL. Pathway to a paradigm: the linear non-threshold dose-response model in historical context. *Health Phys* : 1996, 70, 621-635.
- [134]. Kato F, Dotsumaya A, Nomoto S, Kondo S, Norimura T. Threshold effect for teratogenic risk of radiation depends on dose rate and p53-dependent apoptosis. *Int J Radiat Biol* 2001, 77, 13-19.
- [135]. Kellerer AM, Rossi HH. The theory of dual radiation action. *Cur Top Radiat Res* 1972, 8, 85-90.
- [136]. Kennedy A.R., Little J.B. Evidence that a second event in X-ray-induced oncogenic transformation in vitro occurs during cellular proliferation, *Radiat. Res.* 1984, 99, 228-248.
- [137]. Kim PJ, Plescia J, Clevers H, Fearon ER, Altieri DC. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet* 2003, 362, 205-9.
- [138]. Khanna KK. Cancer risk and the ATM gene : a continuing debate. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92, 795-802.
- [139]. Klaunig J.E., Kamendulis L.M., Xu Y. Epigenetic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Hum. Exp. Toxicol.* 2000, 19, 543-555.
- [140]. Klokov D., Criswell T., Leskov K.S et al. IR-inducible clusterin gene expression : a protein with potential roles in ionizing radiation-induced adaptive responses, genomic instability, and bystander effects. *Mutat. Res.* 2004, 568, 97-110.
- [141]. Ko SJ, Liao XY, Molloy S et al. Neoplastic transformation in vitro after exposure to low doses of mammographic-energy X Rays : quantitative and mechanistic aspects. *Radiat. Res.* 2004, 162, 646-654

- [142]. Kojima S, Ishida H, Takahashi M, Yamaoka K. Elevation of glutathione induced by low-dose gamma rays and its involvement in increased natural killer activity. *Radiat. Res.* 2002, 157, 275-280.
- [143]. Kondo S. Health effects of low level radiation. Osaka-Japan. Madison Wis.: Kinki Univ press (1993).
- [144]. Kondo S. Apoptotic repair of genotoxic tissue damage and the role of p53 gene. *Mutat. Res.* 1998, 402, 311-9.
- [145]. Kondo S. Tissue misrepair hypothesis for radiation carcinogenesis. *J. Radiat. Res (Tokyo)* 1991, 32 suppl 2, 1-13.
- [146]. Konogorov AP, Ivanov VK, Chekin SY, Khait SE. A case-control analysis of leukemia in accident emergency workers of Chernobyl. *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 2000, 19, 143-151.
- [147]. Kuhne M., Rothkamm K., Loblrich M. Physical and biological parameters affecting DNA double strand break misrejoining in mammalian cells. *Radiat. Prot. Dosimetry*, 2002, 99, 129-132.
- [148]. Lave LB. Hormesis: implications for public policy regarding toxicants. *Annu Rev Public Health* 2001, 22, 63-67.
- [149]. Liang L, Shao C, Deng L, Mendonca MS, Stambrook PJ, Tischfield JA. Radiation-induced genetic instability in vivo depends on p53 status. *Mutat Res* 2002, 502, 69-80.
- [150]. Limoli CL, Kaplan MI, Giedzinski E, Morgan WF. Attenuation of radiation-induced genomic instability by free radical scavengers and cellular proliferation. *Free Radic Biol Med.* 2001, 31, 10-9.
- [151]. Liotta LA., Kohn E.A., The microenvironment of the tumor-host interface *Nature* 2001 411, 375-379.
- [152]. Little JB, Nagasawa H, Pfenning T, Vetrovs H. Radiation-induced genomic instability : delayed mutagenic and cytogenetic effects of X rays and alpha particles. *Rad Res* 1997, 148, 299-307.
- [153]. Little JB. Radiation induced genomic instability and bystander effect. Implications for radiation protection. *Radioprotection (Paris)* 2002, 37, 261-284.
- [154]. Little JB. Genomic instability and radiation. *J Radiol Prot.* 2003, 23, 173-81.
- [155]. Little MP, Muirhead CR. Evidence for curvilinearity in the cancer incidence dose-response in the Japanese atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1996, 70, 83-94.
- [156]. Little MP, Muirhead CR. Derivation of low dose extrapolation factors from analysis of the curvature in the cancer incidence dose response in Japanese atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 2000, 76, 939-953.
- [157]. Liu S.Z. On radiation hormesis expressed in the immune system. *Crit. Rev. Tox.* 2003, 33, 431-441.
- [158]. Lo AW, Sabatier L, Fouladi B et al. DNA amplification by breakage (fusion, bridge, cycle) initiated by spontaneous telomere loss in a human cell line. *Neoplastic* 2002, 4, 531-538.
- [159]. Lorimore SA, Wright EG. Radiation induced genomic instability and bystander effects : related inflammatory-type responses to radiation-induced stress and injury ? A review. *Int. J. radiat. Biol.* 2003, 79, 15-25.

- [160]. Loucas BD, Eberle R, Bailey SM, Cornforth MN. Influence of dose rate on the induction of simple and complex chromosome exchanges by gamma rays. *Radiat. Res.* 2004, 162, 339-349.
- [161]. Lundell M, Mattsson A, Hakulinen T, Holm LE. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat. Res.* 1996, 145, 225-30.
- [162]. MacDonald D, Boulton E, Pocock D, Goodhead D, Kadhim M, Plumb M. Evidence of genetic instability in 3 Gy X-ray-induced mouse leukaemias and 3 Gy X-irradiated haemopoietic stem cells. *Int J Radiat Biol.* 2001, 77, 1023-31.
- [163]. Maisin JR, Gerber GB, Vankerkom J, Wambersie A. Survival and diseases in C57BL mice exposed to X rays or 3, 1 Mev neutrons at an age of 7 or 21 days. *Radiat Res* 1996, 146, 453-460.
- [164]. Marples B, Joiner MC. The elimination of low-dose hypersensitivity in Chinese hamster V79-379A cells by pretreatment with X-rays or hydrogen peroxide. *Radiat Res*, 1995, 141: 160-169.
- [165]. Marples B., Wouters BG., Collis SJ. et al. Low-dose hyper-radiosensitivity : a consequence of ineffective cell cycle arrest of radiation-damaged G2-phase cells. *Radiat. Res.* 2004, 161, 247-55.
- [166]. McIlrath J., Lorimore S.A., Coates P.J, Wright E.G. Radiation-induced genomic instability in immortalized haemopoietic stem cells. *International Journal Radiation Biology*, 2003, 79, 37-34.
- [167]. Masse R, Cross F. Risk considerations related to lung modeling. *Health Phys.* 1989, 57, supp 1, 283-289.
- [168]. Mercier G. Berthault N., Mary J. et al, Biological detection of low radiation doses by combining results of two microarray analysis methods. *Nucleic Acids Res.* 2004, 32, e12 .
- [169]. Mifune M, Sobue T, Arimoto H, Komoto Y, Kondo S, Tanooka H. Cancer mortality survey in a spa area (Misasa, Japan) with a high radon background. *Jpn J Cancer Res* 1992, 83, 1-5.
- [170]. Miller AB, Howe GR, Sherman GJ et al. Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1285-9.
- [171]. Mills KD, Ferguson DO, Alt FW. The role of DNA breaks: genomic instability and tumorigenesis. *Immunol. Rev.* 2003, 4, 77-95.
- [172]. Mirzaie-Joniani H, D Eriksson, A Sheikholvaezin, A Johansson, PO Lofroth, L Johansson, T Stigbrand, Apoptosis induced by low-dose and low-dose-rate radiation. *Cancer*, 2002. 94: 1210-1214.
- [173]. Mitchel REJ, Dolling JA, Misonoh J, Bahen ME and Boreham DR. Influence of prior exposure to low dose adapting radiation on radiation-induced teratogenic effects in fetal mice with varying Trp53 function. *Radiation Res* 2002, 158, 458-463.
- [174]. Mitchel REJ, Jackson JS, Morrison DP and Carlisle SM. Low doses of radiation increase the latency of spontaneous lymphomas and spinal osteosarcomas in cancer-prone, radiation-sensitive Trp53 heterozygous mice. *Radiat Res* 2003, 159, 320-327.
- [175]. Mitchel REJ, JS Jackson, SM Carlisle, Upper dose thresholds for radiation-induced adaptive response against cancer in high-dose-exposed, cancer-prone, radiation-sensitive Trp53 heterozygous mice. *Radiation Res.*, 2004 ; 162: 20-30.
- [176]. Mitchell CR., Folkard M., Joiner MC. Effects of exposure to low-dose-rate (60)Co gamma rays on human tumor cells in vitro. *Radiat. Res.* 2002, 158, 311-8.

- [177]. Mitchell JR., Hoeijmakers JH, Niedernhofer LJ. Divide and conquer : nucleotide excision repair battles cancer and ageing. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2003, 15, 232-40.
- [178]. Mitchell SA, Marino SA, Brenner DJ, Hall EJ. Bystander effect and adaptative response in C3H 10T1/2 cells. *Int J Rad Biol* 2004, 80, 465-472.
- [179]. M'Kacher R., Bennaceur-Griscelli A, Girinsky T. et al. Detection of DNA repair abnormalities and telomere shortening in circulating lymphocytes : relevance to predict late complications and secondaries malignancies in Hodgkin lymphoma patients. *ASCO* 2005, abstract (accepted for presentation).
- [180]. Mohan AK, Hauptmann M, Freedman DM, et al. Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer* 2003, 103, 259-67.
- [181]. Mohan AK, Hauptmann M, Linet MS, et al. Breast cancer mortality among female radiologic technologists in the United States. *J Natl Cancer Inst* 2002, 94, 943-8.
- [182]. Mole RH. Antenatal irradiation and childhood cancer: causation or coincidence. *British Journal of Cancer* 1974; 30:199-208.
- [183]. Mole RH, Papworth D, Corp MJ. The dose response for X ray induction of myeloid leukemia in male CBA/H mice. *Brit J. Cancer*, 1983, 47, 285-291.
- [184]. Monchaux G, Morlier JP, Altmeyer S, Debroye M, and Morin M. Influences of exposure rate on lung cancer induction in rats exposed to radon progeny. *Radiat Res* 1999, 152, S137-S140.
- [185]. Monson RR, MacMahon B. Prenatal X-ray exposure and cancer in children. pp97-105 In *Radiation carcinogenesis: Epidemiology and biological significance*. JD Boice and JF Fraumeni eds. Raven Press New York 1984.
- [186]. Morin M, Masse R, Lafuma J. Effets cancérogènes de l'irradiation gamma à faible débit de dose. *CR Acad Sci Paris* 1990, 311, Serie 3, 459-466.
- [187]. Morin M, Allin F, Altmeyer S, Masse R. Relations entre l'irradiation et l'apparition de tumeurs cérébrales chez le rat. *C R Acad Sci Paris Sciences de la vie*, 1994, 317, 277-281.
- [188]. Mothersill C, Rea D, Wright E.G. et al. Individual variation in the production of a bystander signal following irradiation of primary cultures of normal human urothelium. *Carcinogenesis*. 2001, 22, 1465-1471.
- [189]. Mothersill C, Seymour C. Possible implications of radiation-induced « bystander effects » for radiation protection. *Int J of Low Radiation*. 2003, 1, 34-8.
- [190]. Mothersill C., Seymour RJ., Seymour CB. Bystander effects in repair-deficient cell lines. *Radiat Res*. 2004 ; 161, 256-63.
- [191]. Mothersill C, Seymour CB. Radiation-induced bystander effects implications for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004 ; 4, 158-64.
- [192]. Moustacchi E. DNA damage and repair: consequences on dose-responses. *Mutat Res* 2000, 464, 35-40.
- [193]. Nagasawa H, Little JB. Induction of sister-chromatide exchanges by extremely low doses of alpha particles. *Cancer Res*. 1992, 52, 6394-6.
- [194]. Nair MK, Nambi KS, Amma NS, et al. Population study in the high natural background radiation area in Kerala, India *Radiat Res* 1999, 152, S145-S148.
- [195]. Nakanishi M, Tanaka K, Shintani T, Takahashi T, Kamada N. Chromosomal instability in acute myelocytic leukemia and myelodysplastic syndrome patients among atomic bomb survivors. *J Radiat Res* 1999, 40, 159-167.

- [196]. NCRP N° 46 National Council on Radiation Protection and Measurements. Alpha emitting particles in lungs, 1975.
- [197]. NCRP N° 80. Induction of thyroid cancer by ionizing radiation, 1985
- [198]. NCRP N° 104. National Council on Radiation Protection and Measurements. The relative Biological effectiveness of radiations of different quality, 1990, 218p.
- 198 bis Naumburg E, Belloco R, Cnattingius S, Hall P, Boice J.D, Ekblom A. Intrauterine exposure to diagnostic X rays and risk of childhood leukemia subtypes. *Rad. Res.* 2001, 156, 718-723.
- [199]. Nikjoo H, Munson RJ, Bridges BA. RBE-LET relationships in mutagenesis by ionizing radiation. *J. Radiat. Res (Tokyo)* 1999, 40,85-105.
- [200]. Nikjoo H, O'Neill P, Wilson WE, Goodhead DT. Computational approach for determining the spectrum of DNA damage induced by ionizing radiation. *Radiat. Res.* 2001, 156, 577-583.
- [201]. Nikjoo H, Bolton CE, Watanabe R, Terrissol M, O'Neill P, Goodhead DT. Modelling of DNA damage induced by energetic electrons (100 eV to 100 keV). *Radiat. Prot. Dosimetry*, 2002, 99, 77-80.
- [202]. Noguchi K, Shimizu M, Anzai Z. Correlation between natural radiation exposure and cancer mortality in Japan (I). *J Radiat Res* 1986, 27, 191-212.
- [203]. Nyberg U, Nilsson B, Travis LB, Holm LE, Hall P. Cancer incidence among Swedish patients exposed to radioactive thorostrast: a forty-year follow-up survey. *Radiat Res.* 2002, 157, 419-25.
- [204]. OECD. Nuclear Energy Agency Committee on radiation protection and public health: report on developments in radiation health science and technology and their impact on radiation protection. Paris: OECD (1998).
- [205]. Offer H, N Erez, I Zurer, X Tang, M Milyavsky, N Goldfinger, V Rotter, The onset of p53-dependent DNA repair or apoptosis is determined by the level of accumulated damaged DNA. *Carcinogenesis*, 2002. 23: 1025-1032.
- [206]. Ohyama H, Yamada T. Radiation-induced apoptosis : a review. In : Apoptosis, its roles and mechanisms. (eds) Yamada T, Hasimoto Y. Business Center for Academic Societies Japan, Tokyo, 1998, pp 141-186.
- [207]. Okayasu R, Suetomi K, Yu Y et al. A deficiency in DNA repair and DNA-PKcs expression in the radiosensitive BALB/c mouse. *Cancer Res.* 2000, 60, 4342-4345.
- [208]. Oppenheim BE., Griem ML., Meier P. The effects of diagnostic X-ray exposure on the human fetus : an examination of the evidence. *Radiology.* 1975, 114, 529-34.
- [209]. Pant GS, Kamada N. Chromosome aberrations in normal leukocytes induced by the plasma of exposed individuals. *Hiroshima J Med Sci.* 1977, 26, 149-154.
- [210]. Pardoll D. T cells and Tumors. *Nature* 2001, 411, 1010-1012.
- [211]. Parkin DM, Clayton D, Black RJ et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996, 73, 1006-12.
- [212]. Pelengaris S., Khan M., Evan G. C-myc : More than just a matter of life and death. *Nature Review Cancer* 2002, 2, 754-776.
- [213]. Pierce DA, Preston DL. Radiation-related risk at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2000, 154, 178-186.
- [214]. Pierce DA. Mechanistic models for radiation carcinogenesis and the atomic bomb survivor data. *Radiation Res* 2003, 160, 718-723.

- [215]. Petrini JH, Stracker TH. The cellular response to DNA double-strand breaks : defining the sensors and mediators. *Trends Cell Biol.* 2003, 13, 458-462.
- [216]. Pollycove M, Feinendegen LE. Radiation-induced versus endogenous DNA damage : possible effects of inducible protective responses in mitigating endogenous damage. *Human Exp Toxicol* 2003, 22, 290-306.
- [217]. Poncy JL, Fritsch P, Masse R. Evolution of sister-chromatid exchanges (SCE) in rat bone marrow cells as a function of time after 2 Gy of whole-Body neutron irradiation. *Mutat. Res.* 1988, 202,45-49.
- [218]. Ponette V., Le Pechoux C., Deniaud-Alexandre E. et al. Hyperfast early cell response to ionising radiation. *Int. J. Rad. Biol.* 2000, 72, 1233-1243.
- [219]. Ponnaiya B, Cornforth MN, Ullrich RL. Radiation-induced chromosomal instability in BALB/c and C57BL/6 mice : the difference is as clear as black and white. *Radiat. Res.* 1997, 147, 121-125.
- [220]. Ponnaiya B, Limoli CL, Corcoran J, Kaplan MI, Hartmann A, Morgan WF. The evolution of chromosomal instability in Chinese hamster cells : a changing picture ? *Int. J. Radiat. Biol.* 1998, 74, 765-770.
- [221]. Potten CS, Owen G, Booth D. Intestinal stem cells protect their genome by selective segregation of template DNA strands. *J. Cell. Science* 2002, 114, 2381-8.
- [222]. Preston DL, Mattsson A, Holmberg E, Shore R, Hildreth NG, Boice JD. Radiation effects on breast cancer risk : a pooled analysis of eight cohorts. *Radiat. Res.* 2002, 158, 220-35.
- [223]. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A, Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003 ; 160, 381-407.
- [224]. Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y et al. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiation Research* 2004, 162, 377-389.
- [225]. Preston RJ. Developing mechanistic data for incorporation into cancer and genetic risk assessment. *Health Phys.* 2003, 85, 4-12.
- [226]. Preston RJ. The LNT model is the best we can do-today. *J. Radiol Prot.* 2003, 23, 263-268.
- [227]. Preston RJ. Radiation biology: concepts for radiation protection. *Health Phys* 2004, 87, 3-14.
- [228]. Preston-Martin S, Thomas DC, Yu MC, Henderson BE. Diagnostic radiography as a risk factor for chronic myeloid and monocytic leukaemia (CML). *Br J Cancer* 1989; 59: 634-44.
- [229]. Raabe O.G., Comparison of the carcinogenicity of radium and bone-seeking actinides, *Health Phys* 1984, 46, 1241-1248.
- [230]. Raabe OG, Rosenblatt LS, Schlenker RA. Interspecies scaling of risk for radiation-induced bone cancer. *Int J Radiat Biol* 1990 ;57:1047-1061.
- [231]. Radisky DC, Bissell MJ. Cancer. Respect thy neighbor ! *Science*, 2004, 6, 303, 775-774.
- [232]. Ravanat JL, Douki T, Duez P, et al. Cellular background level of 9-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine: an isotope based method to evaluate artefactual oxidation of DNA during its extraction and subsequent work-up. *Carcinogenesis* 2002, 23: 1911-1918.
- [233]. Redpath JL, Antoniono RJ. Induction of an adaptive response against spontaneous neoplastic transformation in vitro by low dose gamma radiation. *Radiat. Res.* 1998, 149, 517-520.

- [234]. Redpath JL, Short SC, Woodcock M, Johnston PJ. Low-dose reduction in transformation frequency compared to unirradiated controls: the role of hyper-radiosensitivity to cell death. *Radiat Res.* 2003 159:433-6.
- [235]. Redpath JL, Lu Q, Lao X, Molloy S, Elmore E. Low dose of diagnostic energy X-rays protect against neoplastic transformation in vitro. *Int. J. Radiat. Biol.* 2003, 79, 235-240.
- [236]. Redpath JL. Radiation induced neoplastic transformation in vitro : evident for a protective effect at low doses of low LET. *Radiation Cancer Metastasis Rev.* 2004, 23, 333-339.
- [237]. Reliene R, Schiestl RH. Mouse models for induced genetic instability at endogenous loci. *Oncogene* 2003, 22, 7000-7010.
- [238]. Rico A. Chemo-defence systems. *CR Acad Sc (Sciences de la vie) Paris* 2001 324, 97-106.
- [239]. Rodvall Y, Hrubec Z, Pershagen G et al. Childhood cancer among Swedish twins. *Cancer Causes and Control* 1992; 3:527-532.
- [240]. Rothkamm K., Kuhne M., Jeggo P.A. & Lobrich M. Radiation-induced genomic rearrangements formed by nonhomologous end-joining of DNA double-strand breaks. *Cancer Res.* 2001, 61, 3886-93.
- [241]. Rothkamm K, Löbrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003, 100, 5057-62.
- [242]. Rowland R.E., Stehney A.F., Lucas H.F., Dose-reponse relationships for radium-induced bone sarcomas, *Health Phys* 1983, 44 suppl. 1, 15-31.
- [243]. Rubino C, de Vathaire F, Shamsaldin A, Labbe M, Le MG. Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br J Cancer* 2003 ; 89, 840-6.
- [244]. Sakai K. et al. Suppression of mouse tumour induction by chronic low dose-rate gamma-irradiation. *J. Radiat. Res.* 2000, 41, 467.
- [245]. Sanders CL, McDonald KE, Mahaffey JA. Lung tumor response to inhaled Pu and its implications for radiation protection. *Health Phys.* 1988;55:455-62.
- [246]. Sasaki MS, Ejima Y, Tachibana A, Yamada T, Ishizaki K, Shimizu T, Nomura T. DNA damage response pathway in radioadaptive response. *Mutat. Res.* 2002, 504, 101-118.
- [247]. Sawant S.G., Randers-Pehrson G., Geard C.R et al. The bystander effect in radiation oncogenesis : I. Transformation in C3H 10T1/2 cells in vitro can be initiated in the unirradiated neighbors of irradiated cells. *Radiat Res* 2001, 155, 397-401.
- [248]. Schmitz A, Bayer A, Dechamps N, Thomas G. Intrinsic susceptibility to radiation-induced apoptosis of human lymphocyte subpopulations. *Int. J. radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2003, 57, 769-728.
- [249]. Scott D. The effect of irradiated plasma on normal human chromosomes and its relevance to the long-lived lymphocyte hypothesis. *Cell Tissue Kinet* 1969, 2, 295-305.
- [250]. Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, et al. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res* 2003, 159, 787-98.
- [251]. Shiloh Y. ATM and related protein kinases : safeguarding genome integrity. *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 155-68.
- [252]. Shore RE. Radiation-induced skin cancer in humans. *Med. Pediatr. Oncol.* 2001, 36, 549-54.
- [253]. Short SC, Kelly J, Mayes CR, Woodcock M, Joiner MC. Low-dose hypersensitivity after fractionated low-dose irradiation in vitro. *Int. J. Radiat. Biol.* 2001, 77, 655-664.

- [254]. Sigurdson AJ, Doody MM, Rao RS, et al. Cancer incidence in the US radiologic technologists health study, 1983-1998 *Cancer* 2003, 97, 3080-9.
- [255]. Smith LE, Nagar S, Kim GJ, Morgan WF. Radiation-induced genomic instability: radiation quality and dose response. *Health Phys* 2003, 85, 23-9.
- [256]. Sobue T, VS Lee, W Ye, H Tanooka, M Mifune, A Suyama, T Koga, H Morishima, S Kondo, Residential radon exposure and lung cancer risk in Misasa, Japan: a case-control study. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2000. 41: 81-92.
- [257]. Stebbings JH, Lucas HF, Stehney AF. Mortality from cancers of major sites in female radium dial workers. *Am. J. Ind. Med.* 1984, 5, 435-459.
- [258]. Spengler RF, Cook DH, Clarke EA, Olley PM, Newman AM. Cancer mortality following cardiac catheterization: a preliminary follow-up study on 4,891 irradiated children. *Pediatrics* 1983; 71: 235-9.
- [259]. Stevens W, Thomas DC, Lyon JL et al. Leukemia in Utah and radioactive fallout from the Nevada test site. A case-control study. *JAMA* 1992, 264, 585-91.
- [260]. Stewart AM., Kneale GW. A-bomb survivors : factors that may lead to a re-assessment of the radiation hazard. *Int. J. Epidemiol.* 2000, 29, 708-14.
- [261]. Streffer C, Bolt H, Follesdal D. et al. Low Dose Exposures in the Environment, Dose-Effect Relations and Risk Evaluation. Reihe : Wissenschaftsethik und Technikfolgenbeurteilung, Band 23, 2004, Springer 470 pages.
- [262]. Sugahara T., Watanabe M. Epigenetic nature of radiation carcinogenesis at low doses. *Int. J. Occup. Med. Toxicol.* 1994, 3, 129-136.
- [263]. Tanooka H. Threshold dose-response in radiation carcinogenesis : an approach from chronic beta-irradiation experiments and a review of non tumour doses ; *Int J Radiat Biol* 2001, 77, 541-551.
- [264]. Tao Z, Zha Y, Akiba S, Sun Q, et al. Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. *J Radiat Res (Tokyo)* 2000 ; 41, 31-41.
- [265]. Thierens H, Vral A, Barbe M, Meijlaers M, Baeyens A, and Ridder LD. Chromosomal radiosensitivity study of temporary nuclear workers and the support of the adaptive response induced by occupational exposure. *Int. J. Radiat. Biol.* 2002, 78, 1117-1126.
- [266]. Thomas RG. Tumorigenesis in the US radium luminizers: how unsafe was this occupation? p. 145-148 in: *Health Effects of Internally Deposited Radionuclides: Emphasis on Radium and Thorium* (G. van Kaick, A. Karaoglou, A.M. Kellerer, eds.). World Scientific, London, Singapore, 1995.
- [267]. Tiku AB, Kale RK. Adaptative response and split dose effect of radiation on the survival of mice. *J. Biosci.* 2004, 29, 111-117.
- [268]. Tonomura A., Cytogenetic studies in Japanese populations. Report of a research group for biological effects of low-dose radiation for fiscal year 1980 (Chairman : T. Sugahara), Nuclear Safety Research Association, 1980.
- [269]. Totter JR., MacPherson HG. Do childhood cancers result from prenatal x-rays ? *Health Phys.* 1981, 40, 511-24.
- [270]. Travis LB, Land CE, Andersson M, Nyberg U et al. Mortality after cerebral angiography with or without radioactive Thorotrast: an international cohort of 3, 143 two-year survivors. *Radiat Res.* 2001 ; 156, 136-50.
- [271]. Travis L.B., Hauptmann M., Gaul LK et al. Site-specific cancer incidence and mortality after cerebral angiography with radioactive thorotrast. *Radiat. Res.* 2003, 160, 691-706.



- [272]. Trott K, Roseman M. Molecular mechanism of radiation carcinogenesis and the linear non-threshold dose response model of radiation risk estimation. *Radiat. Environ. Biophys.* 2000, 39, 79-87..
- [273]. Tubiana M. The carcinogenic effect of low doses : the validity of the linear no-threshold relationship. *Int J Low Radiation*, 2003, 1, 1-31.
- [274]. Tubiana M., Aurengo A., Masse R., Valleron AJ. Risk of cancer from diagnostic X rays. *Lancet* 2004, 363, 1908.
- [275]. Ullrich RL, Storer JB, Influence of gamma irradiation on the developpment of neoplastic disease in mice. Part 1, 2,3, *Radiat Res* 1979, 80, 303-342.
- [276]. Ullrich RL Tumor induction in BalbC mice after fission neutrons or gamma irradiation, *Radiat Res* 1983, 93, 506-515.
- [277]. Ullrich RL, Jernigan MC, Satterfield LC, Bowles ND. Radiation carcinogenesis : time-dose relationships. *Radiat. Res.* 1987, 111, 179-84.
- [278]. Ullrich RL, Bowles ND, Satterfield LD, Davis CM. Strain dependent susceptibility to radiation induced mammary cancer is a result of differences in epithelial sensitivity to transformation. *Radiat Res* 1996, 146, 353-355.
- [279]. Ullrich RL, Ponnaiya B. Radiation-induced instability and its relation to radiation carcinogenesis. *Int. J. Radiat. Bio.* 1998, 74, 747-754.
- [280]. Uma Devi P, Hossain M. Induction of solid tumours in the swiss albino mouse by low-dose foetal irradiation. *Int J Radiat Biol* 2000, 76, 95-99.
- [281]. UNSCEAR : United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, effects and risks of ionising radiation. Report to the General Assembly, with Annexes. United Nations, E 94 IX 11 New York 1993.
- [282]. UNSCEAR : United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, effects and risks of ionising radiation. Report to the General Assembly, with Annexes. United Nations, E 94 IX 11 New York 1994.
- [283]. UNSCEAR : United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, effects and risks of ionising radiation. Report to the General Assembly, with Annexes. United Nations, New York 2000.
- [284]. Upton AC, Randolph ML, Conklin JW, Kastenbaum MA, Slater M, Melville GS Jr, Conte FP, Sproul JA Jr. Late effects of fast neutrons and gamma-rays in mice as influenced by the dose rate of irradiation : induction of neoplasia. *Radiat. Res.* 1970, 41, 467-491.
- [285]. Upton AC. The linear-non threshold dose-response model: a critical reappraisal. In: *Radiation Protection in Medicine: Contemporary Issues*. NCR Proceedings 1999, 21, 9-31.
- [286]. Upton AC Radiation hormesis : data and interpretation. *Crit Rev Toxicol* 2001, 31 , 691-695.
- [287]. Van Kaick G., Wesh H., Luhrs H., Lieberman D., Kaul A., Neoplastic diseases induced by chronic alpha irradiation. Epidemiological, biophysical and clinical results by the German Thorotrast Study Group, *J Radiat Res* 1991, 32, suppl. 2, 20-33.
- [288]. Vathaire F de, Hardiman C, Shamsalidin A., et al. Thyroid carcinoma following irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Inter Med* 2000, 159, 2713-2719.
- [289]. Vilenchik MM., Knudson A.G.. Inverse radiation dose-rate effects on somatic and germ-line mutations and DNA damage rates. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000, 97, 5381-6.
- [290]. Vilenchik MM ; Knudson A.G. Endogenous DNA double-strand breaks : production, fidelity of repair, and induction of cancer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2003, 100, 12871-6

- [291]. Walsh L., Rhum W., Kellerer A.M. Cancer risk estimates for gamma-rays with regard to organ-specific doses. I all solid cancer combined. *Radiat. Environ. Biophysics* 2004. 43, 145-51.
- [292]. Wang JX, Zhang LA, Li BX, et al. Cancer incidence and risk estimation among medical x-ray workers in China 1950-1995. *Health Phys* 2002, 82, 455-66.
- [293]. Wang Z.Y., Boice J.D., Wein L.X. Thyroid nodularity and chromosome aberration among women in areas of high background radiation in China, *J. Natl. Cancer Inst.* 1990, 82, 478-485.
- [294]. Wei L, T Sugahara, An introductory overview of the epidemiological study on the population at the high background radiation areas in Yangjiang, China. *J Radiat Res (Tokyo)*, 2000. 41 Suppl: 1-7.
- [295]. Whittemore A.S. Quantitative risk assessment p.116-126 in *Cancer epidemiology and prevention* (D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni Edit.) Oxford Univ. Press 1996.
- [296]. Wolf C, Lafuma J, Masse R, Morin M, Kellerer AM Neutron RBE for induction of tumors with high lethality in Sprague-Dawley rats. *Radiat Res.* 2000 ;154:412-20.
- [297]. Wolff S. The adaptive response in radiobiology: evolving insights and implications. *Environ Health Perspect* 1998;.106: 277-283
- [298]. Wood RD, Mitchell M, Sgouros J. and Lindahl T. Human DNA repair genes. *Science* 2001, 10, 1284-1289.
- [299]. Xie L, Law BK, Aakre ME, et al. Transforming growth factor beta-regulated gene expression in a mouse mammary gland epithelial cell line. *Breast Cancer Res.* 2003, 5, R187-98.
- [300]. Yamamoto O, Seyama T, Itoh H, Fujimoto N. Oral administration of tritiated water (HTO) in mouse. Low dose rate irradiation and threshold dose-rate for radiation risk. *Int J Radiat Biol* 1998, 73, 535-541.
- [301]. Yang C.R., Leskov K., Hosley-Eberlein K, et al. Nuclear clusterin, an X-ray induced Ku 70 – protein that signals cell death. *Proc. Natl. Acad. Sc. USA* 2000, 97, 5907-5912.
- [302]. Yang J., Y. Yu, H.E. Hamrick, and P. J.Duerksen-Hughes. ATM, ATR and DNA-PK: initiators of the cellular genotoxic stress responses. *Carcinogenesis* 2003, 24, 1571-1580.
- [303]. Ye N, MS Bianchi, NO Bianchi, GP Holmquist, Adaptive enhancement and kinetics of nucleotide excision repair in humans. *Mutat Res*, 1999. 435: 43-61.
- [304]. Yu Y, Okayasu R, Weil MM, et al. Elevated breast cancer risk in irradiated BALB/c mice associates with unique functional polymorphisms of the Prkde gene. *Cancer Research* 2001, 61, 1820-1824.
- [305]. Yukawa O, Nakajima T, Yukawa M, Ozawa T, Yamada T. Induction of radical scavenging ability and protection against radiation-induced damage to microsomal membranes following low-dose irradiation. *Int J Radiat Biol*, 1999, 75: 1189-1199
- [306]. Zeeb H, Blettner M, Langner I, et al. Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Europe : a collaborative study in eight countries. *Am J Epidemiol* 2003; 158:35-46.

\*  
\*   \*

*L'académie nationale de médecine, saisie dans sa séance du mardi 5 octobre 2004, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité.*

*L'académie des sciences, saisie dans sa séance du mardi 1<sup>er</sup> mars 2005, a adopté le texte de ce rapport à l'unanimité (avec deux abstentions).*

Pour copie certifiée conforme,  
Le Secrétaire perpétuel de l'Académie  
des sciences,

Pour copie certifiée conforme,  
Le Secrétaire perpétuel de l'Académie  
nationale de médecine,

Professeur Jean DERCOURT

Professeur Jacques-Louis BINET

La Secrétaire perpétuelle de l'Académie  
des sciences,

Professeur Nicole LE DOUARIN