

LES NOUVELLES INTERROGATIONS SCIENTIFIQUES EN RADIOPROTECTION

Patrick Gourmelon

La relation linéaire sans seuil, les coefficients de risques, et la dose efficace, indicateur de risque, sont les clefs de voûte du système de protection radiologique contre les effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants. Les coefficients de risques sont estimés à partir des données épidémiologiques notamment celles d'Hiroshima et de Nagasaki observées à plus hautes doses (0,1 à 2,5 Gy). Le système de protection considère que les doses efficaces et donc les risques sont additifs. Dans les cas des expositions internes, les risques d'apparition de cancers peuvent être dérivés des coefficients de risques estimés sur les populations exposées à des sources de rayonnement externes.

Aujourd'hui le système de protection est mis à l'épreuve par :

- d'une part, la prise en compte au plan scientifique de concepts suspectés depuis longtemps mais qui avaient été rejetés par les différents paradigmes de la radiobiologie académique, et qui pourraient remettre en cause la pertinence de la relation linéaire sans seuil pour l'évaluation des risques. Ceci est illustré aujourd'hui par le dernier rapport commun aux académies de médecine et des sciences (2005) qui estime que « la relation linéaire sans seuil ne peut être utilisée sans précaution pour estimer par extrapolation l'effet des faibles et surtout des très faibles doses (inférieure à 10 mSv) », notamment lorsqu'il s'agit d'évaluer le rapport bénéfice-risque dans le domaine des pratiques radiologiques hospitalières,
- d'autre part, la contestation sociétale par des détracteurs de plus en plus nombreux du système de radioprotection dans le champ des contaminations internes chroniques de faible niveau. Ceux-ci considèrent que les évaluations des risques encourus après contamination, en particulier pour les populations vivant en territoire contaminé, sont sous-estimées et proposent dans le rapport du Comité Européen sur le Risque Radiologique (ECRR -2003) de nouveaux coefficients de risques et de nouvelles limites de dose très inférieures à celles adoptées dans le cadre des dispositions législatives et des recommandations internationales.

Les évaluations de risques aux faibles et aux très faibles doses sont fondées sur une double approche, l'une « macroscopique » dont l'objectif est le suivi épidémiologique de populations soumises à des expositions variées, l'autre « microscopique » qui se propose de décortiquer les mécanismes d'agression et de réponse cellulaire à différents stressés environnementaux, notamment les rayonnements ionisants et d'étudier leurs conséquences sur les processus de cancérogenèse.

Les études globales épidémiologiques se heurtent très vite à un obstacle technique insurmontable quand on veut s'intéresser aux effets des très faibles doses. Pour maintenir une puissance et une précision statistique suffisante, la taille des populations doit augmenter approximativement comme l'inverse du carré de la dose. Celle-ci doit être de 50,000 personnes pour une dose de 100 mSv et de 5 millions de personnes pour une dose de 10 mSv. Aussi dans le domaine des très faibles doses, l'approche mécanistique est la seule susceptible de modifier la modélisation de l'évaluation du risque, mais eu égard à l'extrême complexité du vivant, il lui est très difficile de donner une vision holistique de la problématique qui soit susceptible d'apporter des informations utilisables au plan pratique.

L'approche mécanistique des effets biologiques des très faibles doses s'est fondée sur plusieurs paradigmes touchant la radiobiologie et la cancérogenèse.

Les nouveaux paradigmes de la radiobiologie.

L'histoire de la radiobiologie montre que les études des effets biologiques des rayonnements ionisants ont été inféodées aux théories centrées sur l'ADN. Cette science a été totalement dominée par le concept d'énergie déposée au niveau d'une seule molécule cible : l'ADN, en occultant la nature interactive et complexe des composants cellulaires, des tissus et de l'organisme. Nombreux sont les champs de la radiothérapie, de la radiocancérogénèse et de l'évaluation du risque des rayonnements qui ont été trop influencés par ce paradigme de l'action des rayonnements centré sur l'ADN. Le concept de cible associé à la découverte de cassures des brins à l'intérieur de la double hélice de l'ADN et le modèle linéaire-quadratique des courbes de survies cellulaires amenèrent à concevoir une relation linéaire entre la dose et les cassures doubles brins d'ADN et entre les cassures doubles brins d'ADN et l'effet biologique observé y compris les cancers. Pour un biologiste moderne il est difficile de comprendre que ce dogme soit encore maintenu en radiobiologie et que la cassure double brin de l'ADN causée par un dépôt d'énergie soit encore considérée être la clef des lésions invoquées dans les mécanismes par lesquels un rayonnement induit une mort cellulaire, une mutation ou un cancer.

Deux défis majeurs au modèle de la cassure des brins de l'ADN se sont révélés dans les années 90, l'un était fondé sur « la théorie de la membrane » qui considère que la membrane cellulaire est la seconde cible de l'action des rayonnements ionisants, l'autre étant la « théorie de la réparation » des effets des rayonnements qui stipule que la réparation des dommages à l'ADN est le paramètre clef du résultat biologique global observé.

Cette théorie de la réparation mettait en échec le dogme initial du concept lésionnel de l'atteinte des rayonnements ionisants en considérant que c'était non pas la lésion radio-induite elle-même mais la réponse de la cellule à cette lésion qui pouvait fortement influencer le résultat final. Cette théorie considère que la capacité de la cellule à réparer est importante, que tous les dommages radio-induits sont potentiellement létaux, mais que les cellules irradiées sont capables de réparer. Cette fonction de réparation qui peut emprunter plusieurs voies est fortement dépendante de l'état du cycle cellulaire. Bien que cette théorie représente une première entorse à la radiobiologie centrée sur la cassure des brins de l'ADN, la lésion qui est réparée dans cette théorie est encore la lésion double brin de l'ADN. Ainsi, les mutations géniques, les aberrations chromosomiques, la mort cellulaire radio-induite demeurent encore conventionnellement attribuées à des dommages à l'ADN rendus irréversibles soit immédiatement après exposition, soit durant le processus de réparation enzymatique fautif de la lésion ou encore durant la réplication cellulaire. En conséquence, la descendance d'une cellule irradiée révélera ipso facto des modifications génétiques irréversibles qui seront présentes chez toutes les cellules filles : l'effet observé sera clonal. Ceci permet d'établir un lien causal avec l'autre paradigme de la cancérogénèse à la même époque qui stipule que le cancer est une maladie génétique causée par une accumulation progressive de mutations génétiques au niveau d'une cellule somatique.

Dans les années 90, ont commencé à être pris en considération par la communauté scientifique internationale d'autres processus ou mécanismes radiobiologiques qui pourraient modifier profondément ou même remplacer secondairement les paradigmes conventionnels. Ce sont notamment, le phénomène d'instabilité génomique radio-induite, l'effet bystander, l'hypersensibilité aux faibles doses, les réponses adaptatives, les altérations radio-induites des communications cellulaires et les modifications du micro-environnement, les effets de stimulation. Chacun de ces phénomènes est susceptible de modifier à terme les concepts

théoriques concernant les effets des faibles et même des moyennes et fortes doses, y compris l'hypothèse de la relation linéaire sans seuil.

Deux de ces phénomènes, l'instabilité génomique et l'effet bystander, remettent profondément en cause le dogme car ils démontrent que certains effets biologiques peuvent apparaître chez certaines cellules qui n'ont pas été soumises au sens strict à une exposition aux rayonnements ionisants. Dans l'instabilité génomique, les effets biologiques apparaissent dans la descendance après de nombreuses générations de divisions cellulaires, chez certaines cellules filles de cellules irradiées. Dans l'effet bystander, les effets observés chez les cellules n'ayant pas reçu d'exposition aux rayonnements ionisants sont la conséquence de signaux lésionnels transmis par les cellules voisines irradiées. La transmission peut se faire par communication intercellulaire directe au travers des pores inter-cellulaires (gap junction) ou par des médiateurs moléculaires solubles relargués dans le milieu environnant. L'appréciation de l'impact de l'effet bystander sur les effets sanitaires des rayonnements ionisants est un challenge d'avenir en termes d'études et de recherche car une réponse supra-linéaire de l'induction de mutations des gènes par exemple, en augmentant le nombre de cellules initiées pourrait majorer le risque de cancer à faible dose ou, a contrario, un accroissement de l'apoptose induite par effet bystander pourrait constituer un mécanisme protecteur susceptible de corriger l'apparition de dommages non létaux, potentiellement carcinogènes.

Les paradigmes en cancérogénèse.

Le paradigme conventionnel de la cancérogénèse, à la suite du développement considérable de la génétique dans la décennie 80, considère que le cancer est par essence une maladie génétique causée par des mutations des cellules somatiques générées par hasard au travers du génome et qui nécessitent pour son développement l'accumulation de plusieurs de ces mutations dans un processus multi-étapes. Chaque mutation contrôle une vague de multiplication cellulaire associée à l'augmentation de la taille et à la malignité progressive de la tumeur. Trois à douze mutations semblent nécessaires pour un développement complet du processus en ses trois grandes étapes : initiation, promotion et progression tumorale. Ce concept moléculaire considère que deux classes de gènes sont directement impliquées dans ces processus de croissance et de prolifération cellulaire incontrôlée, les proto-oncogènes qui, convertis en oncogènes par mutation, entraînent un gain de fonction cellulaire et les gènes suppresseurs de tumeurs qui perdent après mutation leur fonction de contrôle de l'oncogénèse. La constatation que les cellules cancéreuses individuelles contiennent en pratique des milliers de mutations dans l'ensemble de leur génome, chiffre peu explicable par la très faible fréquence spontanée (de l'ordre de 10^{-7} par gène et par division cellulaire), a conduit à spéculer au plan théorique que les cancers apparaissent après mutation au niveau des gènes dont la fonction dans les cellules normales est de maintenir la stabilité du génome et de garantir la fidélité des copies transmises aux cellules-filles à chaque division cellulaire. Ceci a mené au concept de phénotype mutateur des cancers où l'apparition de mutations initiales parmi les gènes de stabilité du génome, en créant une instabilité génétique, génère secondairement et par amplification d'autres mutations au travers de tout le génome.

Cette vision de la cancérogénèse est aujourd'hui considérée comme étant un peu trop simpliste et réductionniste car le développement d'un cancer ne se limite pas à un processus génétique strictement cellulaire. Les interactions et les communications cellulaires jouent un rôle majeur dans le développement de l'oncogénèse. Selon une approche holistique du cancer, celui-ci n'est plus considéré comme une simple série d'altérations génétiques au niveau strictement cellulaire mais est vu comme une maladie de l'homéostasie, c'est à dire de l'orchestration au niveau de la cellule, du tissu, de l'organe et de l'organisme de fonctions

telles que la prolifération, la différenciation cellulaire, la mort programmée (apoptose) et les réponses adaptatives. La question clef ne serait pas de savoir comment une cellule peut devenir un cancer mais comment un tissu multicellulaire peut devenir une tumeur.

La problématique des expositions internes chroniques.

La chronicité des expositions n'est que partiellement évoquée par les instances telles que la CIPR ou l'UNSCEAR. La CIPR considère qu'une exposition chronique est équivalente, en terme d'effets, à une somme d'expositions aiguës, et elle recommande d'utiliser de façon itérative les fonctions de rétention et d'excrétion des radionucléides définies pour les expositions aiguës, de calculer la dose résultante d'une exposition prolongée et de sommer les doses provenant de diverses sources d'exposition. Ce principe d'évaluation du risque présente un certain nombre de limites. Il présuppose que les radionucléides absorbés n'ont aucune action synergique et que la durée de l'exposition n'influe pas sur leurs biocinétiques. Ces affirmations sont très contestées en écotoxicologie et en toxicologie humaine, où l'on reconnaît, d'une part que l'absorption et le comportement de certains métaux dans l'organisme sont fortement dépendants de la présence d'autres éléments chimiques, d'autre part que dans les expositions très prolongées le vieillissement du sujet peut altérer certaines fonctions métaboliques et physiologiques et par là même modifier la nature de la réponse toxique. En outre, la CIPR ne disposant que de très peu de données pour estimer le détriment associé aux expositions chroniques, a fait l'hypothèse que les données provenant d'irradiations externes étaient extrapolables à une contamination interne.

Au plan des connaissances des expositions chroniques, les données relatives à l'influence de la chronicité sur le comportement et la toxicité des radionucléides sont contradictoires. Deux approches peuvent être utilisées. L'une est expérimentale et se propose d'étudier l'influence de la durée d'une exposition aux radionucléides en comparant les effets d'une administration aiguë à ceux d'une administration chronique, conduisant à conclure le plus souvent à une absence de nocivité des expositions chroniques, liée à la moindre quantité de radionucléides délivrés au quotidien. L'autre se propose d'analyser les effets d'une exposition continue à des radionucléides et de comparer ces effets à un niveau de référence, en général celui correspondant à l'irradiation naturelle. Cette situation est à l'inverse de la précédente puisque, dans ce cas, la quantité de radionucléide incorporé croît graduellement avec le temps. Ces études sont largement exploitées au plan médiatique pour conclure au rôle néfaste des expositions chroniques. Cette dualité dans l'interprétation des deux approches est liée au fait qu'elles ont été largement négligées par la communauté scientifique. Dans le premier cas il était avancé que les contaminations aiguës par des radionucléides qui elles ont été largement étudiées engendrent de toute façon une exposition interne prolongée et qu'il n'y a pas lieu d'étudier spécifiquement des situations de contamination chronique. Cet argument recevable n'est applicable que pour les radionucléides ayant une période biologique longue dans l'organisme comme la plupart des actinides. Il ne s'applique pas aux autres radionucléides dont la période biologique s'exprime en jours comme l'iode ou le césium. Dans le second cas, celui des études épidémiologiques, beaucoup pensaient pouvoir extrapoler les connaissances acquises à la lumière des données d'Hiroshima et de Nagasaki aux situations de contamination interne chronique. L'accident de Tchernobyl, qui a joué un rôle révélateur dans ce domaine, montre que les choses ne sont pas si simples.

Les jugements émis ces dernières années pourraient donc être révisés. La première raison à cela est qu'il est maintenant évident que la toxicité d'un élément est une variable complexe qui dépend en partie du produit de sa concentration dans l'organisme et de son temps de résidence. Sur ce point, il a longtemps été postulé que l'incorporation de 100 Bq sur 1 jour

revenait à incorporer 1 Bq pendant 100 jours. Ceci bien que mathématiquement exact, est biologiquement erroné. La seconde raison est qu'il est fait de plus en plus souvent référence à certaines publications qui affirment que l'ingestion de nourriture contaminée dans les territoires de Belarus a entraîné un nombre important de pathologies et malformations en tout genre dans la population. Ces travaux, même s'ils ne sont pas admis par la communauté scientifique internationale, contribuent à entretenir le doute dans l'esprit du public et méritent d'être analysés.

Conclusion

Les progrès scientifiques de ces dernières années ont mis en évidence une complexité de plus en plus grande des phénomènes biologiques mis en jeu lors d'une exposition aux rayonnements ionisants. Leurs mécanismes et leur contribution au processus de cancérogenèse restent à préciser et de très nombreuses étapes sont encore méconnues. Pour les expositions à faibles doses, certains résultats suggèrent un effet plus important, d'autres un effet plus faible que celui prédit par l'emploi de la relation linéaire sans seuil, l'existence d'un seuil étant même envisageable dans certaines conditions. Il est donc peu probable de pouvoir, à court terme ou à moyen terme, quantifier le processus de cancérogenèse, et donc définir la forme de la (des) relation(s) dose-effet, à partir des données de biologie fondamentale. La seule approche qui reste valide aujourd'hui pour évaluer le risque est donc celle adoptée par la CIPR, qui consiste à maintenir le système de la relation linéaire sans seuil établie à partir des effets observés sur la santé. Ce système doit être strictement utilisé de façon préventive. Il doit être considéré comme un outil utile pour une prévention efficace du risque radio-induit en situation opérationnelle mais il ne doit pas être considéré comme un modèle scientifique validé par les données expérimentales actuelles pour une évaluation rétrospective fiable des effets des rayonnements ionisants sur un organisme. La question clef est de savoir si le système de radioprotection actuellement en vigueur, qui se veut être un « système enveloppe » prévu pour couvrir un grand nombre de situations d'exposition, notamment de contamination interne, protège ou non les populations, les populations exposés dans les situations les plus diverses, compte tenu des incertitudes difficilement quantifiables. Une amélioration significative du système de radioprotection à l'avenir ne peut s'envisager que par une politique de développement d'études et de recherches.