



# Evolution de la radioprotection

**Influence des connaissances et  
incertitudes biologiques**

*Roland Masse, Académie des technologies,  
Académie de médecine*

# *Roentgen et Becquerel*



*Les premières mesures de protection empiriques*

# Un contrôle des expositions limité....

avant la reconnaissance du Röntgen (r) : l'ICRU 1925...

...utilisation de la dose  
erythème pour la fixation de  
limites : 1924...

Le pénétromètre de base...  
Et film dosimètre...

Spintermètre de Béclère 1900

# Le temps des découvertes

- ◉ Enthousiasme des cliniciens et démarrage très rapide du radiodiagnostic et de la radiothérapie... contrastant avec le peu d'intérêt pour la radiocontamination
- ◉ Médecine : premières dispositions prudentes dès 1895 malgré une métrologie sommaire. En 1897 10 minutes pour une radiographie pulmonaire, 10 secondes en 1898. Antoine Béclère 1904 : *Les moyens de protection du médecin et des malades contre l'action nocive de nouvelles radiations rayons de Röntgen et rayons du radium*
- ◉ Evolution très rapide des connaissances sur les effets des rayonnements avant 1915 sont connus : les effets sur la peau et le cristallin, les effets létaux, les effets tératogènes, les effets génétiques (Bardeen 1907) ; les lois de sensibilité tissulaire (Bergonié- Tribondeau 1906), la sensibilité de la chromatine (Regaud 1906) le rôle du fractionnement...; cancers de la peau 1902, leucémies 1911...immunomodulation (Murphy 1915)

# Prise en compte tardive du risque de contamination interne

- Rares données toxicocinétiques (radium 1910) acquises avant 1925 où apparaissent les intoxications au radium : anémies, ostéonécroses et sarcomes osseux (radium girls, radithor...)
- Difficile émergence du risque radon Uhlig 1921, Ludewig et Lorensen 1924.
- Le projet Manhattan : naissance de la radiotoxicologie : toxicocinétique, EBR, toxicity ratios, hétérogénéité de distribution de dose : notion de cellules et tissus cibles.
- Tripartite conferences 1949-1953 : clarification des concepts de dose absorbée (rad), d'équivalent de dose (rem), définition de "l'homme standard" préparation du modèle pulmonaire..

# Fixation de limites avant 1954

- ◉ Elles sont fondées sur la notion de **“tolérance dose”**. Les effets cancérogènes ne sont pas ignorés mais la notion prévalente est celle de **seuils d'effets** en dessous desquels est supposée une réparation totale des dommages. Mutscheller en 1925 propose la première limite équivalant à  $\sim 2$  mSv/j en prenant la **dose érythème comme VTR** et 1/100 comme facteur de sécurité. Les limites varient avec le facteur de sécurité choisi.
- ◉ Les limites pour la contamination interne dérivent de différentes sources
  - Ra 226 (0,1 $\mu$ Ci), radon 10 pCi/L air, uranium : 50 mg/m<sup>3</sup> sont fondées directement sur le **REX d'hygiène industrielle**
  - Pour le Plutonium (et les ostéotropes) on prend en compte les tissus cibles et on utilise des **toxicity ratios** par rapport au Ra 226
  - Pour les autres radionuclides on se réfère à la tolérance dose à l'organe cible en irradiation externe et on calcule la dose délivrée par **modélisation toxicocinétique**.

# Muller 1927-1946 et la linéarité

- ⊙ Le point de départ est la recherche du moteur de l'évolution. L'irradiation naturelle est candidate. Les mutations chez la drosophile peuvent être décrites par une relation **linéaire sans seuil et indépendante du débit**. Les effets sont cependant faibles et ne peuvent expliquer que 1/1300 des mutations spontanées.
- ⊙ Dans le même temps naissance du concept physique du gène en tant que cible et de la notion de single hit : Timofeeff-Ressovsky 1935 **"mutation a single hit proceeding from a single ionization from a quantum of ionizing radiation in a specific sensitive zone of the gene"**.
- ⊙ Impact théorique fort et résistance à la mise en évidence de quasi seuils à faible débit 1948 (multiple hits, repair?), du rôle des radicaux, et à la découverte de la réelle structure du gène (1953)... Ed Lewis déclare que la linéarité doit être acceptée comme un fait quels que soient les mécanismes qui y concourent (Calabrese 2013)

# Prise en compte par les instances à vocation réglementaire

- ◉ NCRP 17,1954 : abandon de la tolerance dose, pour la MPD ; CIPR 1955 abandon du seuil ; BEAR genetics 1956, concept LNT pour les effets génétiques et fixation de limite (doubling dose) à 10R cumulés sur 30 ans
- ◉ UNSCEAR 1958 : distinction d'effets à seuil et d'effets sans seuils et de populations à risque, premières relations dose-effet pour les leucémies.
- ◉ JCAE 1959 choix de la LNT pour évaluer le risque génétique, l'induction de leucémies et du raccourcissement de la vie ; EB Lewis propose le principe ALARA.
- ◉ UNSCEAR 1962 : choisit la LNT par commodité de gestion pour les effets stochastiques mais indique *"Recent evidence neither proves nor disproves the existence of a threshold ..."*annex D § 490

# LNT et enquêtes épidémiologiques

- ◉ A partir de 1964 les rapports de l'UNSCEAR complètent les données des cancers radio induits chez l'homme, qui serviront à définir les Wt, et posent le problème de l'extrapolation à faible dose.
- ◉ Les données ne permettent pas de connaître avec suffisamment de précision la forme de la relation dose effet nécessaire à l'extrapolation aux faibles doses.
- ◉ 1980 C Land propose : *on peut surmonter la difficulté avec l'hypothèse fondée sur le mécanisme biologique simple de la cancérogenèse radio induite qui suggère qu'aux faibles doses la relation linéaire fournit une valeur enveloppe.*
- ◉ 2006 J Breckow remarque : *certaines données épidémiologiques évaluent les effets cancérogènes de doses de l'ordre de 10 mSv, ceci n'est vrai qu'avec le prérequis LNT, sans lui on ne distingue aucun effet*
- ◉ ***Il est indispensable de connaître les mécanismes de la cancérogenèse radioinduite UNSCEAR 1962, D § 165***

# Pour ou contre la linéarité...

- ◉ **Le risque aléatoire est compatible, avec les résultats de mutation radio induite ponctuelle de K ras, de transformation cancéreuse complète par H ras, de délétion de gènes suppresseurs de tumeur, de monoclonalité...et de nombreuses relations dose-effet n'excluant pas la linéarité**
- ◉ **Sont peu compatibles : le nombre de mutations spontanées (10 milliards de cellules avec la copie mutée de n'importe quel gène!) la résistance des cellules humaines à l'immortalisation et à la transformation, et certaines relations dose-effet apparaissant non linéaires chez l'homme : Ra 226, Thorotrast , et chez l'animal : cancers après contamination interne, cancers de la peau...**
- ◉ **Ceci laissait la place à d'autres modèles comme celui de H Rossi défendant la notion de relation purement quadratique en particulier à partir des mesures d'EBR devant le BEIR III, 1979... dernière survivance de la théorie de la cible?**

**Après inhalation la non linéarité semble de règle**

**Dans certains cas de contamination interne les seuils  
sont explicables par le temps de latence**

# Harald Rossi et l'EBR des neutrons 1979

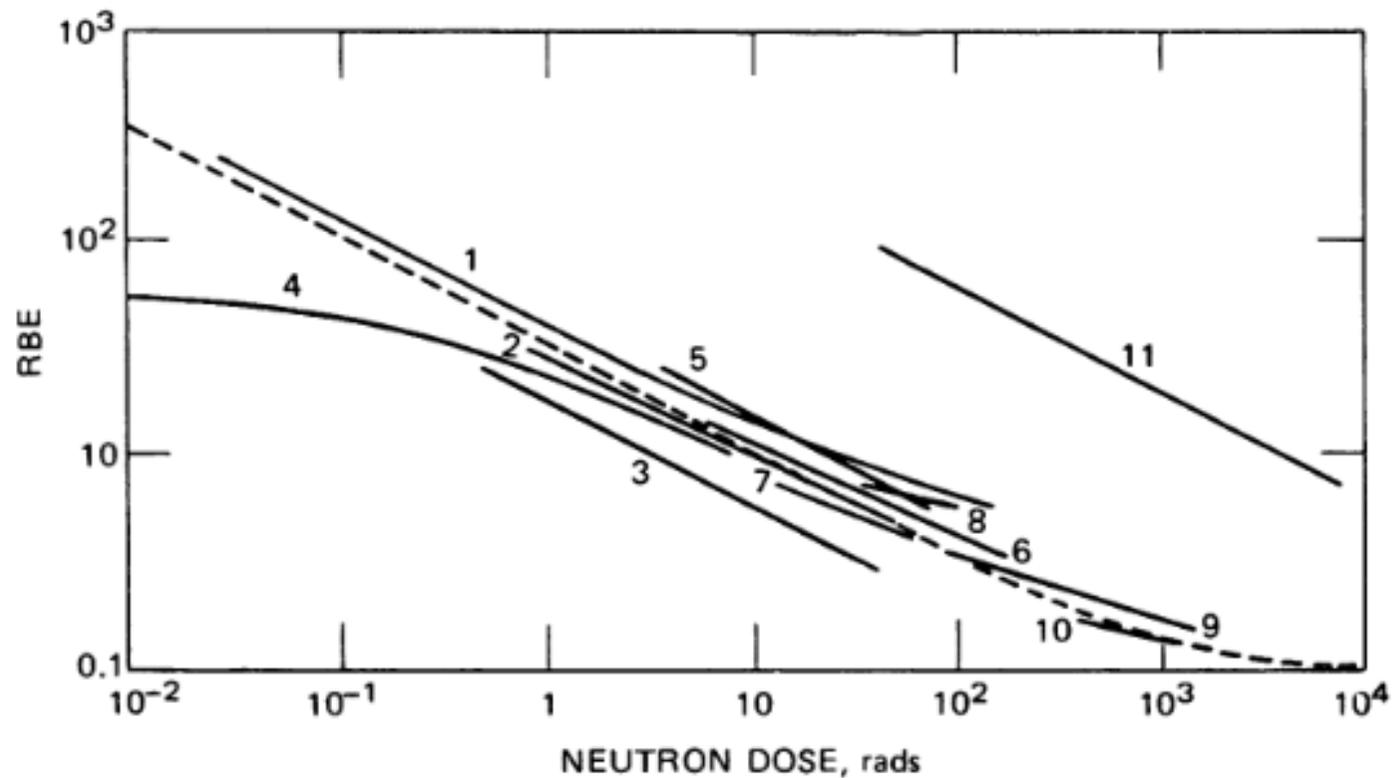


Fig. 1 Relative biological effectiveness of neutrons as a function of absorbed dose of neutrons for various biological end points. The general shape of the relation is shown by the dashed curve.

## Mais ce sont les effets non ciblés qui fragilisent le plus la notion de linéarité

- Certains reconnus très tôt : effet abscopal Mole 1953, mise en évidence de facteurs clastogènes circulants Goh et Sumner 1968...
- Instabilité génétique, apparemment liée à la réparation des lésions simple brin et des dommages aux bases, apparition tardive de novo de mortalité cellulaire (Mothersill 1986), de mutations chromosomiques : Sabatier 1989, Khadim 1992,
- Effet bystander apparemment lié à la réparation des cassures double brin Nagasawa 1992...

# ...Aux conséquences tardives variables

- ⊙ Mort retardée, sénescence, réaction adaptative, hormesis...
- ⊙ Contrôle des proliférations clonales (Burns, Kennedy, Portess)
- ⊙ Mais aussi mutagenèse, induction tumorale par effet bystander (Mancuso), par coopération stroma-épithélium (Barcellos-Hoff)
- ⊙ **Empruntant des voies de signalisation communes**, modulées en fonction de la dose, du débit et d'interactions avec d'autres facteurs de stress : importance des ROS, des cytokines des facteurs de croissance
- ⊙ Il est difficile de savoir si le bilan de ces effets est bénéfique ou non, cependant la notion que les effets délétères strictement indirects soient des effets à seuil in vivo paraît assez robuste : CIPR 99 2004. Effets directs et indirects font partie de la relation dose-effet dans un ensemble complexe...

**Et la question de fond demeure...**

# **Lettre à J P HOLDREN Assistant du Président pour la science et la technologie - 18 mars 2013**



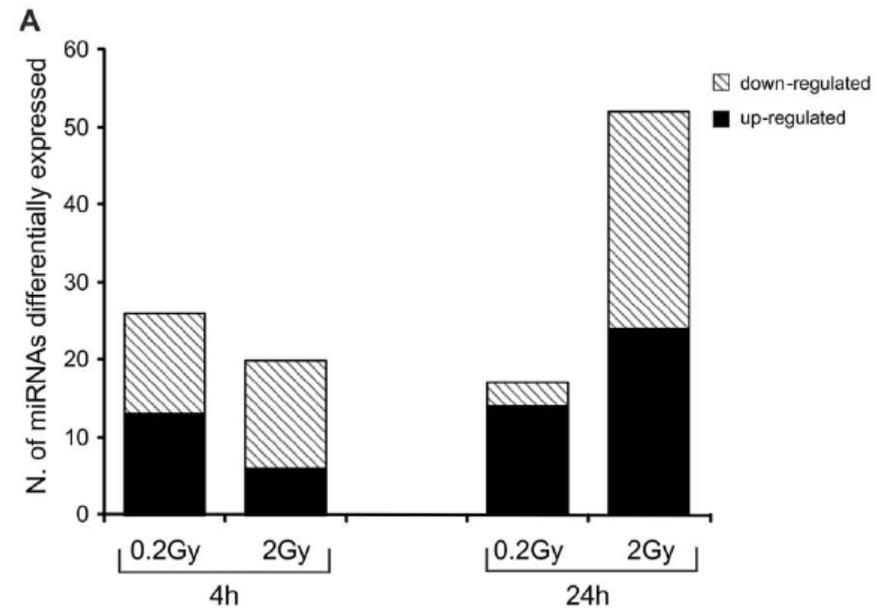
**D Brenner, J Boice, W Morgan, J Cleaver, T Hei, H Hricak J Adelstein, J Samet**

# Quelques questions de la radioprotection à la radiobiologie

- ◉ Existe-t-il une possibilité de signature des effets tardifs des RI?
- ◉ Les mécanismes et les conséquences de la DDR et de la signalisation résultante sont-ils indépendants de la dose et du débit? Du TEL?
- ◉ Les liens entre réparation des DSB, réarrangements chromosomiques, et cancérogenèse sont-ils robustes? Quel rôle pour l'épigénétique, les effets non ciblés?
- ◉ De très faibles doses provoquent des réactions dose-effet non monotones, que peut-on en déduire?
- ◉ Quel est le rôle de la réponse membranaire ( $\text{Ca}^{++}$ , ROS) et mitochondriale dans les effets non ciblés?
- ◉ L'importance de la signalisation inflammatoire par ROS et cytokines laisse prévoir des effets non cancérogènes à dose relativement faible, la notion de seuil est-elle robuste?
- ◉ Faut-il revoir le risque génétique : sensibilité des cellules souches germinales, mutagenèse des minisatellites...(Encode)

# Possibilités de voies de réparation des **DSB** (Carles 2015)

# Le rôle des micro ARN demande à être précisé



# Mutagenèse in vivo dans le modèle de souris transgénique PkZ Sykes 2006

**La biologie moderne permet de mettre en évidence l'effet de très faibles doses....**



**D'autres cibles cellulaires mériteraient une plus grande attention...**

**Rôle dans l'effet bystander?**

# Et d'autres à la cancérologie

...

- ⊙ La cancérisation est non seulement un processus linéaire multiétapes mais aussi dialogal homo et hétérotypique (Weinberg 2014): quelle influence sur la forme de la relation dose-effet? Peut-on simplifier la question en ne tenant compte que de la phase dite d'initiation? (Certaines tumeurs humaines proviennent de cellules non mutées!)
- ⊙ La cancérisation implique les cellules souches ou peu différenciées, quel impact pour le calcul de dose?
- ⊙ La notion que les niches de cellules souches (Cairns 2006) contrôlent la prolifération de clones agressifs est-elle un facteur de non linéarité? D'autres types cellulaires ont-ils cette fonction inhibitrice?

# Au niveau actuel des connaissances...

- ◉ Les données épidémiologiques sont la référence pour l'évaluation des dommages sanitaires à prendre en compte pour les besoins de la radioprotection, elles ne soutiennent ni ne rejettent l'hypothèse de linéarité
- ◉ Les données biologiques accumulées après exposition aux rayonnements ionisants révèlent progressivement une intrication de phénomènes ciblés et non ciblés, partiellement interdépendants et répondant à des relations dose-effet variables. On ne peut en prévoir actuellement la forme résultante de la relation dose effet pour les effets sanitaires aux faibles doses.
- ◉ On peut actuellement détecter les effets biologiques de faibles doses et de très faibles débits mais il faut éviter d'en extrapoler hâtivement des effets sanitaires avant d'en connaître l'intégration dans le processus général de réponse des tissus irradiés.
- ◉ La biologie des systèmes mise en œuvre dans le projet européen DOREMI peut permettre d'y accéder à terme.

# Sélection de références de base

- ◉ **N Stannard** : Radioactivity and Health a History, 1988, DOE/RL/01830-T59
- ◉ **JP Camillieri J Coursaget** : Les pionniers en radiothérapie EDP 2005
- ◉ **R Kathren** : Historical development of the LNT dose-response model as applied to radiation, Pierce Law Review, 2002, Vol 1, (1-2), 5-30
- ◉ **E Calabrese** : Origin of the linearity no threshold dose-response concept, Arch Toxicol. 2013, 87(9):1621-33
- ◉ **ICRP Publication 99** : Low dose extrapolation of radiation related cancer risk, Ann. ICRP 35 (4), 2005
- ◉ **UNSCEAR** : Biological mechanisms of radiation action at low doses, UN, New York 2012
- ◉ **R Weinberg** : The biology of cancer 2nd ed, Garland Science, New York, 2014



# DDR Schéma Général

Interactions signalisation réparation

$\gamma$ H2 AX

# Principales cibles de la kinase ATM après activation

Un ensemble très complexe de mécanismes interdépendants  
...rend la modélisation de la DDR inaccessible actuellement

# Schéma d'interactions hétérotypiques intéressantes pour la thérapie

Weinberg 2014