

QUELS BESOINS DE RADIOPROTECTION POUR LES PATIENTS ? GENERALITES, RAPPELS ET ENJEUX

Pr Michel Bourguignon

IRSN 92260 Fontenay aux roses

michel.bourguignon@irsn.fr

Il nous faut tout d'abord remarquer que l'exposition médicale aux rayonnements ionisants est, en dehors du radon, la principale source d'exposition de la population générale. S'en préoccuper est une priorité non seulement parce qu'elle représente la source d'exposition la plus importante et la plus fréquente, mais également parce qu'il est possible de la contrôler dans une certaine mesure. En effet, l'exposition médicale des patients est intentionnelle sous la responsabilité première des professionnels de santé.

L'imagerie médicale et la radiothérapie des patients soulèvent de nombreuses questions dans les domaines de la dosimétrie, de l'épidémiologie, de la radiobiologie et de l'évaluation du risque.

L'imagerie médicale

Les expositions médicales diagnostiques des patients représentent en moyenne un tiers des expositions humaines. Elles augmentent partout dans le monde, à savoir d'un facteur 2 en France depuis les 10 dernières années ([IRSN 2014](#)) et d'un facteur 6 aux États-Unis entre 1980 et 2006 ([Herrman et al. 2012](#)). Elles vont continuer à augmenter puisque l'imagerie médicale joue un rôle bénéfique majeur dans le diagnostic des maladies, l'orientation de la stratégie thérapeutique, le suivi des traitements et le traitement lui-même à travers la radiologie interventionnelle et les actes radioguidés. D'autre part, le dépistage de certaines affections comme le cancer du sein par mammographie chez les femmes de 50 à 75 ans contribue de façon importante à la dose moyenne reçue par la population. En conséquence, l'exposition moyenne annuelle due aux expositions médicales continuera d'augmenter dans les prochaines années.

La variabilité des expositions médicales est importante entre les différents pays ([Rapport européen Datamed II 2014](#)) même si en majorité elles sont dans le domaine des faibles doses. Mais le scanner X représente partout la majeure partie (>50 %) des expositions des patients ([UNSCEAR 2008](#)). Les doses efficaces médicales annuelles rapportées dans la littérature (par exemple 1,1 mSv en Europe, 3 mSv aux États-Unis) sont des valeurs moyennes obtenues sur l'ensemble de la population. Elles ne prennent donc pas en compte le fait que seulement une fraction de la population a une exposition médicale aux RI par an. La dose efficace annuelle d'origine médicale des patients exposés est donc bien plus élevée que la moyenne rapportée et est, de plus, très variable en fonction du nombre d'examens réalisés et de leur nature.

Les principes de justification et d'optimisation sont les principaux outils pour faire face à l'augmentation des expositions médicales. Par conséquent, leur utilisation doit être renforcée et leur application doit être étendue, par exemple, par la substitution des examens irradiants par l'IRM ou l'échographie, la révision des niveaux de référence diagnostique, les algorithmes de décision clinique, les innovations techniques des industriels pour diminuer les doses par exemple.

La radiothérapie

La radiothérapie est l'autre exposition médicale importante de patients. Elle est utilisée avec succès (environ 80 %) partout dans le monde pour traiter environ 50% des cancers. Comme le risque de cancer croît avec l'âge et parce que la population mondiale vieillit, les expositions thérapeutiques aux RI vont augmenter. Les complications et les effets secondaires déterministes de la radiothérapie ne sont pas rares, affectant environ 10 à 15%

des patients (Foray et al. 2016) et on observe environ 5% de cancers secondaires chez ces patients.

Les nouveaux équipements et techniques (radiothérapie conformationnelle par exemple) permettent un meilleur ciblage de la dose à la tumeur, et en conséquence une escalade des doses et de nouveaux paradigmes de fractionnement. Ces progrès dus à l'innovation apportent des solutions intelligentes aux problèmes anciens mais soulèvent également de nombreuses questions nouvelles, par exemple l'augmentation importante de l'exposition des tissus normaux à de faibles doses de RI, la validité du modèle linéaire-quadratique pour la définition de nouvelles modalités de radiothérapie (fortes doses de protocoles d'hypofractionnement), l'augmentation du risque d'effets secondaires graves en cas d'erreurs balistiques.

La dosimétrie

La dosimétrie est un outil essentiel de la radioprotection des patients, les valeurs de doses étant indispensables à l'évaluation des expositions et aux études épidémiologiques.

Les doses reçues par exposition externe sont généralement bien évaluées. Cependant, dans de nombreuses situations, l'évaluation est plus complexe, par exemple pour les expositions prolongées, répétées, fractionnées, reçues en radiologie interventionnelle ou lors d'actes radioguidés.

Les expositions médicales correspondent à des niveaux de dose et à des débits de dose très différents (Hubert 2003) en particulier des irradiations aiguës (par exemple celles des survivants des bombardements atomiques) qui servent de socle à notre connaissance sur les effets de RI. Nombre d'expositions courantes en pratique clinique sont peu documentées sur le plan radiobiologique : la répétition des doses dans des intervalles courts (par exemple le second cliché de la mammographie de dépistage), l'utilisation des agents de contraste qui induisent une augmentation importante de la dose absorbée, la répétition des investigations radiologiques dont les doses cumulées peuvent dépasser 100mGy correspondant au seuil d'apparition d'effets stochastiques, les réponses différentes en fonction de l'énergie (30 kV en mammographie versus 120 kV pour le scanner X) et les différentes réponses cellulaires liées aux nouveaux paradigmes de la radiothérapie.

À l'inverse, les doses reçues par exposition interne sont plus difficiles à évaluer correctement et avec précision. L'évaluation de la dose reçue par irradiation interne utilise les modèles biocinétiques de la CIPR et des modèles dosimétriques de dose aux organes, aux tissus, aux cellules ou aux organites cellulaires. Mais l'établissement de certains de ces modèles nécessite des extrapolations à partir de radionucléides ayant des propriétés chimiques et physiques proches. De plus, comme les modèles biocinétiques dépendent de la spéciation du radionucléide, ils peuvent mal refléter le comportement de certains radionucléides «ciblés» utilisés en médecine nucléaire (radiothérapie interne avec le radium 223 ou le lutétium 177 par exemple). L'évaluation de la fiabilité des modèles cinétiques et dosimétriques est donc une priorité.

L'épidémiologie

L'épidémiologie est un pilier de la radioprotection. Les études épidémiologiques ont fourni des données très significatives qui ont été utilisées pour élaborer les recommandations actuelles en radioprotection (Wakeford 2004).

Jusqu'aux années 1990, les survivants des bombardements nucléaires d'Hiroshima et Nagasaki et les patients traités par radiothérapie ont constitué la principale source d'information pour les études épidémiologiques. Elles ont montré une relation dose effet entre les effets sanitaires stochastiques et la dose pour des fortes doses délivrées à fort débit de dose. Elles ont aussi établi que le risque de cancer après exposition aux seuls RI à faible dose (<100 mGy) et faible débit de doses (<5 mGy/h) est très petit puisqu'elles n'ont pas été capables de démontrer un risque.

Dans la dernière décennie, plusieurs études épidémiologiques ont fourni des résultats nouveaux pour les faibles doses et les faibles débits de dose : travailleurs de Mayak, résidents de la rivière Techa, travailleurs de l'industrie nucléaire, patients exposés en imagerie médicale, liquidateurs de Tchernobyl...

Si elles n'ont pas été capables de démontrer un risque significatif aux faibles doses jusqu'à présent, elles montrent une association avec les RI et les extrapolations semblent compatibles avec une relation linéaire sans seuil. Des études extensives sur les faibles doses donnent des résultats additionnels de grand intérêt. Par exemple l'étude australienne concernant les expositions pédiatriques au scanner X et portant sur des millions d'enfants (Mathews et al., 2013) et les études INWORKS combinant 3 cohortes et plus de 300 000 travailleurs (Leuraud et al., 2015 ; Laurier et al., 2016) sont de bons exemples de confirmation. L'étude européenne EPI-CT du scanner X chez l'enfant qui combine 8 cohortes est toujours en cours (Bosch de Basea et al., 2015).

Les études épidémiologiques peuvent être biaisées quand elles ne prennent pas en compte les expositions médicales et les expositions potentiellement significatives aux nombreux autres composants génotoxiques de l'environnement professionnel ou privé comme les pesticides, l'alcool, le tabac et autres polluants chimiques de l'atmosphère...

Le risque des expositions combinées doit donc être évalué à l'avenir. Cela est essentiel pour l'évaluation des effets des faibles doses de RI puisque, plus la dose est faible, plus sa responsabilité potentielle dans la survenue d'un cancer, maladie complexe de survenue tardive due à une combinaison délétère de lésions de l'ADN, est faible (Weinberg, 2013).

En conséquence, il convient de clarifier les conclusions des études épidémiologiques au sujet de l'association des RI à faible dose avec un risque de cancer, et des RI comme risque de cancer parmi d'autres risques et la cause de la maladie.

À côté de l'augmentation de puissance des études épidémiologiques résultant de l'augmentation de la taille des cohortes, l'épidémiologie gagnera en force en se focalisant sur des cohortes sélectionnées sur la base de marqueurs biologiques, par exemple des marqueurs de la réponse individuelle potentiellement anormale aux RI. À cet égard, il conviendra d'associer aussi les investigations « omiques » (génomiques, protéomiques et autres) aux études épidémiologiques afin d'augmenter leur pouvoir analytique. De plus, ces nouvelles cohortes seront utiles pour clarifier la relation entre l'effet sanitaire et la dose : jusqu'ici, la relation linéaire entre l'effet sanitaire (cancer) et la dose est prouvée pour des doses supérieures à 100 mGy mais la radiobiologie démontre une relation linéaire entre les lésions de l'ADN et la dose à partir de doses supérieures à 1 mGy (Rothkamm and Lobrich, 2003).

Bien sûr, une seule lésion de l'ADN n'est pas suffisante pour créer un cancer mais il n'y a pas de cancer sans lésions de l'ADN et l'accumulation d'un certain nombre de lésions (>10) est nécessaire. Pouvons-nous donc combler ce vide de connaissance entre les lésions de l'ADN et le cancer ? Pouvons-nous étendre la relation linéaire entre les effets sanitaires et la dose à de plus bas niveaux de dose, au moins pour des sous-groupes de population ?

Finalement, des résultats de l'épidémiologie suggèrent une association entre les expositions aux RI et des effets non cancéreux comme les maladies cardiovasculaires (Little et al., 2012) par exemple après radiothérapie.

La radiobiologie

De nouveaux outils radiobiologiques d'analyse aux niveaux moléculaire, cellulaire et tissulaire ont été développés et modifient en profondeur notre compréhension des effets des RI aux faibles doses comme aux fortes doses :

- Les cassures double brin de l'ADN visualisées par immunofluorescence des histones γ H2AX sont mesurables dès 1mGy d'exposition (gain d'un facteur 100) (Rothkamm and Lobrich 2003, Colin et al. 2011). D'autres traceurs immunofluorescents permettent une évaluation fonctionnelle dynamique de la signalisation des dommages induits à l'ADN par les RI et des voies de leur réparation (DDR): la bonne protéine est-elle au bon endroit au bon moment (ATM, Rad 51, MRE11...) (Granzotto et al. 2016) ?

- Les recherches « omiques » commencent à apporter de nouvelles connaissances sur les effets des RI et pourraient en particulier indiquer une signature radiologique des cancers après les très fortes doses de la radiothérapie (Behjati et al., 2016).
- Une réponse anormale aux RI pourrait être beaucoup plus fréquente que nous ne le pensions (environ 20% de la population) ((Joubert et al. 2008, Foray et al. 2016). Cela soulève des interrogations en santé publique qui ne peuvent plus être négligées. La réponse individuelle aux RI présente notamment 2 aspects : 1- la radiosensibilité aux RI, responsable des effets déterministes liés à l'augmentation des morts cellulaires et à la perturbation de l'homéostasie tissulaire après exposition aux fortes doses de RI (effets secondaires voire complications graves de la radiothérapie en l'absence d'erreur d'exposition) ; 2- la radiosusceptibilité aux RI caractérisée par la survie de cellules lésées et correspond peut-être à une susceptibilité globale à développer des cancers.

Pour permettre une compréhension plus fine et plus sûre des mécanismes mis en jeu, des investigations par des méthodes multiples mais portant sur les mêmes collections d'échantillons ou de matériel biologique humain (comme le registre américain USTUR [United States Transuranium & Uranium Registries]) ou la collection COPERNIC de fibroblastes de patients radiosensibles (Granzotto et al., 2016) doivent être encouragées.

Le système de radioprotection

Le système de radioprotection développé et mis à jour par la CIPR (ICRP, 2007) depuis plus de 80 ans s'est montré robuste et opérationnel. Du fait des expositions médicales des patients, il semble souhaitable qu'il évolue en matière d'évaluation du risque et de la prise en compte de la réponse individuelle aux RI.

L'évaluation du risque pour un individu donné ne peut pas et ne doit pas reposer sur la dose efficace (ICRP, 2007). Puisque les expositions médicales sont ciblées sur des organes spécifiques, il semble logique de supposer que le risque porte sur l'organe exposé et non sur le corps entier. Il est par conséquent souhaitable de développer une approche de l'évaluation du risque basée sur les doses à l'organe exposé (dose absorbée et dose équivalente) et sur les modèles de risque ad hoc (UNSCEAR, 2012).

Les patients présentant une réponse anormale aux RI identifiable par des marqueurs biologiques devraient être rassemblés pour constituer des cohortes aussi larges que possible pour être suivies par des méthodes épidémiologiques. Dans une démarche inverse, les patients à risque de cancer devraient être étudiés pour rechercher une éventuelle réponse anormale aux RI, comme par exemple les patientes avec un risque familial de cancer du sein ou encore les patients non fumeurs ayant développé un cancer du poumon. Par ailleurs, les patients susceptibles de subir des examens « dosants » devraient être testés également pour une réponse potentiellement anormale aux RI. Ce dépistage devrait être réalisé en particulier chez les enfants, chez les femmes, avant une radiothérapie ou avant des examens irradiant à répétition, comme les examens de dépistage (par exemple la mammographie). De telles études pourraient permettre la validation finale des tests prédictifs de la réponse aux RI qui pourraient alors devenir une part intégrante de la médecine personnalisée.

Références

- Behjati S, et al. 2016. Mutational signatures of ionizing radiation in second malignancies. Nat. Commun. DOI:[10.1038/ncomms12605](https://doi.org/10.1038/ncomms12605).
- Bosch de Basea M, et al. 2015. EPI-CT: design, challenges and epidemiological methods of an international study on cancer risk after paediatric and young adult CT. J. Radiol. Prot. 35(3): 611–628.
- Bourguignon M, Bérard P, Bertho JM, Farah J, Mercat C. 2017. Radioprotection : quel avenir ? Radioprotection 52(1): 13–20.
- Colin C, et al. 2011. DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells. Int. J. Radiat. Biol. 87: 1103–1112.

- European Dose Datamed II Project Report. 2014. European Commission, Radiation Protection no. 180, Part 1/2.
- Foray N, et al. 2016. Individual response to ionizing radiation. *Mut. Res.* 770: 369–386.
- Granzotto A, et al. 2016. Influence of nucleoshuttling of the ATM protein in the healthy tissues response to radiation therapy: toward a molecular classification of human radiosensitivity. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 94(3): 450–460.
- ICRP Publication 103. 2007. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann. ICRP* 37(2–4).
- IRSN. 2014. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants liée aux actes de diagnostic médical en 2012. Rapport IRSN-PRP-HOM no. 2014-6.
- Joubert A, et al. 2008. DNA double-strand break repair defects in syndromes associated with acute radiation response: at least two different assays to predict intrinsic radiosensitivity? *Int. J. Radiat. Biol.* 84(2): 107–125.
- Herrman TL, et al. 2012. Best practices in digital radiography. *American Society of Radiologic Technologists.*
- Hubert P. 2003. Pour un meilleur usage du risque attribuable en santé environnementale. *Environ. Risques Santé* 2(5): 266–278.
- Laurier D, et al. 2016. The International Nuclear Workers Study (Inworks): a collaborative epidemiological study to improve knowledge about health effects of protracted low-dose exposure. *Radiat. Prot. Dosimetry* 1–5. DOI: [10.1093/rpd/ncw314](https://doi.org/10.1093/rpd/ncw314).
- Leuraud K, et al. 2015. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol.* 2: e276–e281.
- Little MP, et al. 2012. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ. Health Perspect.* 120: 1503–1511.
- Mathews JD, et al. 2013. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 346: f2360.
- Rothkamm K, Lobrich M. 2003. Evidence of a lack of DNA doublestrand break repair in human cells exposed to very-low X-ray doses. *PNAS* 100(9): 5057–5062.
- UNSCEAR. 2008. Estimates of worldwide average exposures (Vol. 1, Annex B), p. 404.
- UNSCEAR. 2012. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks (Annex A).
- Wakeford R. The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene.* 2004 Aug 23;23(38):6404-28.
- Weinberg RA. 2013. *The biology of cancer.* New York, USA: Garland Science.