

Les Cancers Radio-Induits

B. Le Guen

I- INTRODUCTION

Ce n'est que cinq ans après la découverte de la radioactivité que les premiers cancers radio-induits ont été publiés (Frieben 1902). Dans les années 1920, ont suivi les premières mises en garde médicale contre l'utilisation du radium après la découverte de cas d'ostéomyélite du maxillaire des ouvrières horlogères qui peignaient les cadrans à l'aide d'un pinceau au radium qu'elles portaient à la bouche.

L'étude du risque relatif de développer une tumeur radio-induite par rapport à une population de référence (O/A) est souvent utilisé pour évaluer le risque. Si l'on prend l'exemple historique des irradiations du cuir chevelu pour traiter les teignes, une étude a recensé, sur 10 834 patients irradiés de 1 à 6 Gy, 60 tumeurs soit un risque relatif de 6.9. Le risque de cancer radio-induit a longtemps été non évalué ou sous-estimé pour les expositions thérapeutiques et l'équilibre coût-bénéfice immédiat a eu pour conséquence par une sous évaluation des conséquences à long terme. Il a fallu attendre 1977 avec la Publication 26 de la CIPR que la prise en compte de l'induction de cancer soit la base essentielle de la réglementation concernant l'exposition professionnelle de l'homme aux rayonnements ionisants.

II- ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES

La réglementation sur les faibles doses des rayonnements ionisants se base sur l'étude des survivants de Hiroshima et Nagasaki comme cohorte de référence. Une cohorte de 86.572 personnes, ont été suivi depuis 1945 jusqu'à nos jours (Life Span study). Un excès de 335 cancers (7%) et 83 leucémies (49%) a été retrouvé avec une contribution variable des différents tissus et organes (cancer des voies digestives, leucémies, poumon, sein, et voies urinaires). Les facteurs modifiant la sensibilité sont l'âge, l'irradiation in utero, le sexe, le temps écoulé depuis l'exposition.

A noter que l'excès de risque par unité de dose (le sievert), relatif ou absolu, décroît avec l'âge atteint, de l'ordre de 20 % par tranche de 10 ans pour tendre après 50 ans vers le risque relatif reconnu pour les adultes.

L'exposition moyenne est de 0.2 - 0.3 Gy mais ces expositions ont été à un fort débit en un temps très court. La difficulté est donc d'extrapoler les données des survivants de Hiroshima et Nagasaki aux conditions d'expositions à débit plus faible, reçues de manière prolongée rencontrées par exemple en milieu professionnel.

Par ailleurs, l'étude des cancers secondaires après radiothérapie est une source de connaissance pour les effets des fortes doses des rayonnements ionisants. Les cancers radio-induits sont la première cause de décès survenant 10 ans après traitement de la maladie de Hodgkin.

Les critères décrits par Cahan pour définir une tumeur radio-induite en 1948 (Tumeur située dans le champ d'irradiation, histologie différente de la lésion initiale, délai d'apparition > 5 ans) sont maintenant considérés comme trop limitatifs. Les tumeurs radio-induites peuvent être bénignes ou malignes. La sensibilité à l'irradiation est très différente selon les organes : 0.09-0.11 Gy pour la thyroïde

(Boice et al.), 5 Gy poumon, 3 Gy pour l'os, 20 Gy pour les muqueuses ORL et 40 Gy pour les tumeurs digestives.

Il faut considérer la dose reçue par l'organe, qu'il soit ou non dans le champ d'irradiation. On découvre souvent des tumeurs secondaires en bordure des caches utilisés en radiothérapie pour protéger les organes non concernés par l'irradiation. Du fait de la pénombre, la dose dans ces zones peut varier d'un facteur 10 sur moins de 2cm. En résumé l'origine d'une tumeur radio-induite ne pourra être tranchée que sur des caractères génétiques.

L'association radiothérapie/chimiothérapie a montré être plus inductrice de tumeurs secondaires que la radiothérapie seule. Ainsi une étude montre que sur une cohorte de 4.400 patients traités entre 1942 et 1985 pour tumeurs des tissus mous (BJC 1999), on retrouve 16 sarcomes secondaires des tissus mous contre 0.294 attendus dans la population générale. Mais pour 13 sarcomes sur les 16, les patients ont reçu une association chimiothérapie/ radiothérapie... Déjà, cet effet potentialisateur chimio/radiothérapie pour l'induction de tumeurs radio-induites, avait été mis en évidence après traitement des tumeurs de Hodgkin par comparaison aux patients traités par radiothérapie seule.

L'âge au moment de l'irradiation est un facteur de risque, les enfants atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique traitée par une irradiation encéphaliques de 24 Gy ont un risque de tumeur cérébrale augmenté entre 80 et 100.

L'expérience de l'utilisation du thorotrast en médecine dans les années 50 à titre du produit de contraste par toutes les voies d'administration mais surtout par voie intraveineuse a mis en évidence la pathologie liée au thorium. Il est actuellement établi que l'injection de dioxyde de thorium est responsable de la formation de tumeurs malignes du foie. C'est la radioactivité alpha du thorotrast qui est responsable de son effet cancérigène, certains calculs ont montré que la dose tissulaire délivrée au foie était de l'ordre de 15 Grays à 100 grays en 25 ans. Les principaux types histologiques rencontrés sont l'angiosarcome, le cholangiosarcome et le carcinome hépatocellulaire. Environ la moitié des cancers du foie due au dioxyde de thorium sont des cholangiocarcinomes. Chez les patients n'ayant jamais reçu de dioxyde de thorium, l'angiosarcome représente moins de 10% de tous les cancers du foie.

Le thorotrast augmente également le risque de leucémies par sa présence dans la moelle rouge des os. Le délai moyen de survenue d'une leucémie peut être de 24 ans contre 28 ans pour le cholangiocarcinome. La relation entre tumeur osseuse et thorotrast reste très controversée.

III- REPARATION

Les lésions dues aux rayonnements ionisants sont les cassures simple-brin et double-brin de la double hélice d'ADN. Les radiations induisent de manière aléatoire ces lésions de l'ADN. Après 1 Gy, il est décrit que l'on observe classiquement que 100.000 ionisations, 1.000 cassures simple brin, 1.000 lésions de base, 150 pontages, 40 cassures double brin.

Les cassures simple-brin peuvent facilement être réparées, grâce au mécanisme de complémentarité du motif présent sur le brin intact. Les cassures double-brin nécessitent un mécanisme de réparation plus complexe avec possibilité d'erreur. Cette réparation fautive, à l'origine de mutations d'expression récessive aboutit le

plus souvent à la perte fonctionnelle du gène concerné et renforce l'attention apportée aux gènes suppresseurs dans la conception générale de la cancérisation radio-induite. On estime à seulement 20 % la contribution à la variabilité de la sensibilité individuelle liée à la dose et/ou à son fractionnement. Elle pourrait être largement liée à l'efficacité des mécanismes de réparation des lésions de l'ADN. Ces mécanismes sont multiples et complexes, et impliquent la fonction de nombreux gènes.

En résumé, en cas de lésions de l'ADN, les systèmes enzymatiques de réparation orienteront la cellule vers une mort dite programmée (apoptose), vers une réparation *ad integrum* ou encore une réparation fautive. Dans ce cadre, ces cellules porteuses de réparation fautive peuvent être à l'origine de cancers.

IV CANCEROGENESE

L'homéostasie dans un tissu adulte normal est un effet caractérisé par un équilibre entre le nombre de cellules proliférantes, différenciées et apoptotiques. Tous les facteurs capables de modifier cet équilibre vers une prolifération cellulaire incontrôlée sont des cancérogènes comme les facteurs induisant des mutations dans les gènes contrôlant le cycle cellulaire, le rythme de prolifération ou l'induction d'apoptose. Les effets des génotoxiques se traduisent en termes d'altérations irréversibles du génome (mutations) avec pour conséquence une augmentation des anomalies héréditaires et de la fréquence des cancers.

Dans 50 % des cancers, on retrouve des mutations ponctuelles des gènes appelés RAS. Le remplacement d'un acide aminé, peut créer un épitope (partie d'un antigène qui se combine avec un anticorps) reconnu comme du non-soi par le système immunitaire. L'obstacle à l'expansion de la cellule transformée est la surveillance immunitaire contre l'expression des protéines mutées. Jusqu'au moment où le système échappe.

Le modèle de carcinogenèse est un processus multi-étapes où l'on observe l'accumulation d'autre perte au cours de la progression tumorale et par conséquent l'altération de fonctionnement d'un certain nombre de gènes.

Il existe grossièrement 3 types de profil cytogénétique de cancer :

- Tumeurs avec translocation (échange de chromosome) et peu de remaniement chromosomique : c'est le cas de la LMC (translocation 9-22 appelé chromosome philadelphia), sarcome Ewing (translocation 11-22), le lymphome de Burkitt (translocation 8-14).
- Tumeurs trisomiques : où l'on observe un gain de chromosomes c'est le cas des tumeurs de l'enfant (neuroblastome, tumeur de Wilms) tumeur de l'adulte : endomètre et 20% des cancers du colon.
- Tumeurs monosomiques : perte importante de matériel chromosomique (nombreuses délétions).

Les tumeurs radio-induites ont le plus souvent des profils de ce type. Les radiations ionisantes induisent de façon aléatoire de multiples lésions de l'ADN. La probabilité d'une perte de fonction des gènes touchés est donc plus importante plus qu'une activation de fonction. Le risque accru et l'âge précoce d'apparition d'un cancer peut indiquer que la première étape d'un processus est franchie dès la conception.

Comparées au vieillissement tissulaire, les radiations accélèrent l'accumulation des mutations. Après radiothérapie et irradiations à forte dose, on observe un apport brutal de mutations récessives. Le risque de seconde mutation pour induire un cancer est alors lié au vieillissement ultérieur.

Une exception l'accident de Tchernobyl où l'on a observé un excès de cancer chez les enfants dès 1992 . Sur la période 1990-1998, en Biélorussie, en Russie et dans les régions les plus contaminées d'Ukraine, 1800 cas ont été dénombrés chez des personnes qui avaient moins de 18 ans avant 1986 (alors que la maladie est rare chez l'enfant 1 à 2 cas par million et par an). Ces tumeurs solides souvent multifocales sont apparues rapidement (seulement 6 ans après l'irradiation), pour des doses plus faibles (100 mSv à la thyroïde) que les doses habituelles pour développer des tumeurs radio-induites. Enfin il n'y a pas eu des mutations récessives avec perte de fonction mais au contraire une action dominante d'un oncogène .

Parmi Les hypothèses pour expliquer ces différences, on notera le rôle du débit de dose important, la spécificité de l'isotope ¹³¹I (rayonnement bêta, trajet court) inhalé et ingéré qui a un tropisme pour un organe la thyroïde ou il se concentre d'un facteur d'environ 25 par rapport au sang, les mécanismes moléculaires mis en évidence (Formation d'un gène de fusion entre l'oncogène RET et le gène PTC3 sur le chromosome 10). L'activation de RET est spécifique du cancer papillaire de la thyroïde. Enfin le fait que ces cancers surviennent chez des sujets jeunes au moment où l'organe cible (la thyroïde) est en pleine croissance sous le contrôle de proto-oncogènes. L'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde présente une opportunité pour étudier le rôle de facteurs pouvant modifier le risque de cancer radio induit.

V - RADIOSENSIBILITE INDIVIDUELLE

La dimension du caractère héréditaire du cancer a pu être prise en compte grâce au développement de la génétique humaine et a conduit à l'identification de gènes de prédisposition à plusieurs cancers fréquents tels le sein, le colon, la peau. La découverte des gènes suppresseurs de tumeurs ou anti-oncogène et de leur fonction a amené à identifier les sujets prédisposés aux cancers car porteurs constitutionnellement d'un allèle muté de l'un de ces gènes. C'est la mutation somatique du second allèle, avec le vieillissement ou sous l'effet des radiations ionisantes « qui accélère le vieillissement tissulaire », qui peut entraîner la cancérisation à partir de la cellule double mutante.

Aujourd'hui, on réalise que toute mutation transmissible de gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, dans la prolifération et le cycle cellulaire (rôle du gène p53 par exemple) peut entraîner une sensibilité accrue aux effets carcinogènes et déterministes des radiations ionisantes.

Le nombre et le type de gènes sont probablement très importants. Ce nombre et ces variations pourraient expliquer la plus ou moins grande sévérité de l'hypersensibilité aux radiations ionisantes. La susceptibilité individuelle aux effets stochastiques et déterministes des rayonnements ionisants existe et ces sujets représentent une minorité de la population générale. Il apparaît qu'une composante importante de la sensibilité des individus peut être liée à des facteurs génétiques constitutifs. Deux maladies sont particulièrement bien connues : l'Ataxie Téléangiectasie (AT) et la maladie de Fanconi. Ces maladies autosomiques récessives sont heureusement très rares, voir rarissimes (AT = 1/100000). L'ataxie téléangiectasie fait partie des syndromes caractérisés par une hypersensibilité aux radiations, pour lesquels un facteur génétique a été caractérisé.

Outre les anomalies génétiques constitutives (prédisposition) ou acquises par l'irradiation, une composante importante de la variabilité de la radiosensibilité individuelle est liée à des facteurs épigénétiques (hormonaux, etc..) (S. Chevillard).

Les variations de radiosensibilité individuelle proviennent très probablement de la variabilité inter-individuelle à réparer les lésions de l'ADN ou à éliminer les cellules endommagées.

Les conclusions de la CIPR sont « le risque individuel sur la population génétiquement prédisposée n'est que faiblement augmenté par de faibles doses même si la radiosensibilité est 100 fois plus élevée » (publication 79 de la CIPR). Du fait de leur faible prévalence dans la population, la prise en compte de ces cas ne change pas l'estimation du risque pour la population générale ce qui n'est pas le cas avec le risque de second cancer dans le domaine des fortes doses comme la radiothérapie.

Au vue des connaissances actuelles, on pourrait subdivisé tel que le propose R. Masse (communication personnelle) les effets des rayonnements ionisants sur la cellule en trois « tranches » de dose :

- Le domaine des très faible dose, le millisievert (mSv) ou inférieur au millisievert, ainsi que la dizaine de millisievert, à faible débit de dose :

Dans ce cas, on observe pas de signalisation cellulaire, les cellules sont dites naïves et la priorité est donnée à la mort cellulaire (hypersensibilité à très faible dose).

- Le domaine d'une dizaine de mSv à fort débit de dose :

On observe pour cette gamme une activation d'une batterie de gènes et ceci jusqu'à 500mSv), une meilleure gestion des lésions de l'ADN (réponse adaptative), des communications intercellulaires (by-stander) destinées à éliminer les cellules voisines (instabilité génétique induite) et à solliciter les cellules de remplacement dans le tissu.

- Enfin le domaine de quelques dizaines de mSv à fort débit et au delà :

Dans ce cas la priorité tissulaire est donnée à la préservation fonctionnelle du tissu en favorisant la survie tissulaire (par rapport à l'apoptose). On observe un taux élevé de mutations pouvant affecté les mécanismes de réparation .

IV - INSTABILITE GENOMIQUE

L'instabilité génomique résultant de multiples interactions, même à distance de la cellule irradiée, est l'équivalent d'une intoxication. La conséquence de l'acquisition de l'instabilité génomique est la production de mutations que l'irradiation ne produit pas initialement. La persistance de l'instabilité génomique au travers de multiples divisions cellulaires peut ainsi se transmettre par atteinte des cellules germinales à la descendance. C. Streffer l'avait démontré en 1984 en publiant que les mutations retrouvées tardivement après 20 à 30 divisions cellulaires dans des fibroblastes d'embryons de souris irradié ne correspondaient pas aux mutations initialement induites par les radiations ionisantes. Depuis cette observation initiale, le mécanisme conduisant à l'instabilité du génome est devenu un point crucial en matière de cancérogenèse.

L'interprétation de ce phénomène correspondrait à une forme d'instabilité génétique, influencée par une prédisposition, et non liée directement à la production de doubles cassures de l'ADN provoquées par les rayonnements ionisants. Ce type d'instabilité

a également été observé dans des cellules non exposées mais voisines (effet "bystander"). Un signal est émis par une cellule irradiée vers des cellules non irradiées permettant ainsi l'observation d'un effet biologique dans les cellules non exposées.

Les hypothèses actuelles de cancérisation s'expliquent plus par un "effet de champ" et de communication inter-cellulaire (effet by-stander) que par l'irradiation d'un seul gène ou d'une seule cellule. A l'échelle cellulaire, la taille de la cible nécessaire pour acquérir l'instabilité semble incompatible avec la taille d'un gène. Un signal est émis par une cellule touchée vers des cellules non irradiées permettant ainsi l'observation d'un effet biologique dans les cellules non exposées.

Parmi les hypothèses avancées, les signaux membranaires et les canaux dans les membranes cellulaires (« gap junction ») semblent avoir un rôle important pour la communication entre les cellules (Azzam et al, 2001). Little a montré le rôle du métabolisme oxydatif mais également la mise en évidence de sécrétion de cytokines (1992), Nagasawa et Little ont montré que la relation dose-réponse par des fluences faibles de particules alpha était curvilinéaire pour l'induction de mutations sur un locus (appelé HPRT) sur des cultures de cellules CHO (1999). La réponse curvilinéaire aux faibles doses (0-2cGy) est le résultat de mutations survenant chez les cellules by-stander non irradiées. Une instabilité peut donc être induite par irradiation de cellules par une seule particule alpha (microbeam) (Kadhim et al, 2001) et peut être saturée à plus haute dose.

Les effets By-stander ont été observés à bas ou haut transfert d'énergie linéique (TEL) . Les principales conséquences observées ont été soit :

- des mutations de gènes spécifiques (Nagasawa et Little, 1999) et il est à noter que 90% des mutations sont ponctuelles (à l'inverse des délétions observées dans les cellules irradiées) (Huo et al 2001).
- des formations de micro-noyaux dues aux dommages de l'ADN responsable de l'apoptose dans les cellules by-stander (Prise et al, 1998, Belyakov et al, 2001).
- des modulations de l'expression de certains gènes. Le gene p53 joue certainement un rôle central, mais aussi d'autres cyclines (protéines du cycle cellulaire) CDC2, CyclineB1 et rad51 (Azzam et al. 1998).

Un lien entre l'augmentation de la transformation maligne et les effets by-stander ont ainsi pu être mis en évidence (Sawant et al, 2001). A l'échelle cellulaire, la taille de la cible nécessaire pour acquérir l'instabilité semble incompatible avec la taille d'un seul gène mais au contraire avec celle du noyau cellulaire. Elle ne se produirait qu'au-delà d'un seuil pour créer le niveau cytotoxique nécessaire à l'accumulation des dommages du stress oxydant et des cassures double-brin.

Néanmoins quelles sont les questions non résolues aujourd'hui ?

Quel est le lien entre l'instabilité génétique et le processus multi-étapes pour la cancérisation ?

Quel est l'événement initial ?

Comment l'effet est-il transmissible d'une génération à l'autre ?

VI - CONCLUSION

Les tumeurs radio-induites consécutives à une irradiation thérapeutique pour un premier cancer sont rares. Cependant ce risque doit être pris en considération dans

l'élaboration des protocoles de traitement chez l'enfant et chez les patients porteurs d'une prédisposition génétique au cancer.

Les modalités de surveillance à long terme doivent être établies en fonction du risque prévisible. Ces tumeurs radio-induites doivent être traitées selon les protocoles en vigueur pour les tumeurs spontanées et si le traitement est possible, le pronostic est le même que ces dernières.

Remerciements à l'Institut Curie et à la documentation du Service de Radioprotection d'EDF pour leur aide

Références

Andersson M. Long-term effects of internally deposited alpha-particle emitting radionuclides. Epidemiological, pathological and molecular-biological studies of Danish Thorotrast-administered patients and their offspring. Dan Med Bull. Apr;44(2):169-90. Review. (1997)

Azzam E.I., deToledo S.M., Gooding T., Little J.B. Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles. Radiation research..150, 497-504 (1998).

Azzam E.I., deToledo S.M., Little J.B. Direct evidence for the participation of gap junction-mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from alpha-particle irradiated to nonirradiated cell. Proc. Natl. Acad. Sci..USA 98, 473-478. (2001)

Belyakov O.V., Malcolmson A.M., Folkard M., Prise K.M., Michel B.D. Direct evidence for a bystander effect of ionizing radiation in primary human fibroblasts.. Br. J. Cancer 84, 674-679 (2001).

Boice J.D., Engholm G, Kleinerman R, Blettner M, Stovall M, Lisco H, Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix . (2002)

Cardis E. Epidemiological data and radiation risk estimates. Rev Epidemiol Sante Publique. Jan;50(1):27-39 (2002).

Cardis E.. Données épidémiologiques et estimations de risques radio-induits (Quelles données pour quels objectifs, une question essentielle en santé publique. 2ème colloque de la RESP). Revue d'épidémiologie et de santé publique, 00/01/2002, 50, 1, 27-39, 13 p.. Paris (France), (2002)

Chauveinc L., Lefevre S, Malfoy B, Dutrillaux B, actualités sur les tumeurs radio-induites. Les études génétiques, Bulletin du cancer, 89, 181-196 (2002)

CIPR 79 Genetic susceptibility to cancer, Pergamon, Annals of the ICRP. Vol. 28 (1-2), (1998)

Cologne J.B. - Preston D.L.. Impact of comparison group on cohort dose response regression. An example using risk estimation in atomic-bomb survivors. Health physics, (2001), 80, 5, 491-496, 6 p.

Dutrillaux B. 1998. Peut-on savoir si un cancer est dû à la radioactivité ?, La Recherche, vol. 308, 68-77.

Dutrillaux B. chromosome and gene alteration in human cancers in relation to aging. Chromosomes today; 13:207-223 (2000)

Feinendegen L.E., Bond V.P., Sondhaus C.A. & Altman K.I.. Cellular adaptation with damage control at low doses versus the predominance of DNA damage at high doses CR Acad Sci. (serie 3), 322, 245-251. (1999)

Frieben A. Demonstration eines cabcrids des rechten Handriickens, das dich nach langdauernder einwirkung von Röntgenstrahlen entwickelt hatte. **Fortschr Geg Röntgenol**;6:106 (1902)

Huo L., Nagasawa H., Little J.B. HPRT mutants induced in bystander cells by very low fluences of alpha particles result primarily from point mutations. Radiation Research.. 156, 521-525 (2001).

IRSN. Tchernobyl, 17 ans après. IPSN, , 70 p. (2003)

Jeggo P.A. 1998. Identification of gènes involved in repair of DNA double stand breaks in mamalian cells Radiat. Res. 150 (sup5, S80-91).

Kadhim M.A., Marsden S.J., Goodhead D.T., Malcomson A.M., Folkard M., Prise K.M., Michael B.D. Long-term genomic instability in human lymphocytes induced by single-particle irradiation. Radiation Research. 155, 122-126 (2001).

Bishay K, Olivier MF, Ory K, Lebeau J, Dutrillaux B, Chevillard S. la variabilité de la radiosensibilité individuelle chez l'homme – Journée EDF (2002)

Lettre à la rédaction. Radioprotection Vol. 37 – EDP Sciences (2002).

Limoli and Morgan. Genomic instability, initiation and perpetuation. In : Hagen U., Harder D., Jung H. & Streffer C. Radiation Research Congress Proceedings Vol 2, 497-500. (1997).

Little J.B.. Induction of genetic instability by ionising radiation. CR Acad Sci . (série 3) 322, 127-134 (1999).

Little J.B.. Instabilité génomique et effet "bystander" induit par les rayonnements ionisants : implications pour la radioprotection. Radioprotection , Vol 37 (3), 261-277(2002)

Loeb L.A. 1997. Transient expression of a mutator phenotype in cancer cells Science, 277(5331), 1449-50.

Masse R., Cancérogénèse et Rayonnements Ionisants : Remise en question d'idées reçues et importance des découvertes récentes en radiobiologie. Société Française de l'Energie Nucléaire (sous presse).

Masse R.. Rayonnements ionisants. Comptes rendus de l'Académie des Sciences. Série III. Sciences de la vie, 323, 7, 633-640, 8 p. (2000)

Michel LA, Donckier JE. Thyroid cancer 15 years after Chernobyl. Lancet. Jun 1;359(9321):1947. (2002)

Molls M, Streffer C. The influence of G2 progression on X-ray sensitivity of two-cell mouse embryos. Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med. Oct;46(4):355-65. (1984)

Mothersill C.. The damage of the genome caused by radiation and the stress mechanism : their rôle in human carcinogenesis. Wonuc Symp. Versailles, Elsevier. (1999)

Moysich KB, Menezes RJ, Michalek AM. Chernobyl-related ionising radiation exposure and cancer risk: an epidemiological review. Lancet Oncol. May;3(5):269-79. Review. (2002)

Nagasawa H. – Little J.B. Unexpected sensitivity to the induction of mutations by very low doses of alpha-particle radiation : Evidence for a bystander effect. Radiation research,.152, 552-557. (1999)

Prise K.M., Belyakov O.V., Folkard M., Michael B.D. Studies of bystander effects in human fibroblasts using a charged particle microbeam. Int. J. Radiat. Biol.. 74, 793-798. (1998)

Raabe O.G. Comparison of the carcinogenicity of radium and bone-seeking actinides. Health Phys. Jun;46(6):1241-58. (1984)

Sawant S.G., Randers-Perhrson G., Geard C.R., Brenner D.J., Hall E.J. 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. Radiation Research..155, 397-401. (2001)

Ullrich R.L.. Ponnaiya B, Radiation-induced instability and its relation to radiation carcinogenesis ? Int. J. Radiat. Biol. 71(6), 747-754. (1998)

Yamada T. – Mothersill C. - Michael B.D. - Potten C.S.. Biological effects of low dose radiation. International meeting. Elsevier, 00/00/2000, 200 p.. Cork (Irlande), 25/07/1999-26/07/1999