

Académie des Sciences - Académie nationale de Médecine

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

20 octobre 2004

André AURENGO¹ (Rapporteur), Dietrich AVERBECK, André BONNIN², Bernard LE GUEN, Roland MASSE¹, Roger MONIER³, Maurice TUBIANA^{2,3} (Président), Alain-Jacques VALLERON⁴, Florent de VATHAIRE.

Résumé et conclusions

L'estimation des risques, en particulier cancérigènes, auxquels pourraient être soumis les sujets exposés à de très faibles doses d'irradiation (inférieures à 20 mSv) est importante en médecine puisque la quasi-totalité des examens radiologiques délivrent des doses qui ne dépassent pas cette limite. 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 inférieures.

Bien que les études épidémiologiques aient eu le grand intérêt de fixer les limites supérieures du risque cancérigène éventuel et de montrer que celui-ci est faible, il est peu vraisemblable qu'elles parviennent à les estimer avec précision ou même à établir leur existence pour des doses de l'ordre de quelques dizaines de mSv. En effet, le suivi de cohortes, même de plusieurs centaines de milliers de sujets risque de ne pas avoir la puissance 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.

En raison de ces limites de l'épidémiologie, il apparaît que la radiobiologie devrait avoir un rôle prédominant dans l'estimation des risques cancérigènes de ces très faibles doses. Or, pendant la dernière décennie, les connaissances ont beaucoup progressé. 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 s'est substitué celui d'un processus extrêmement complexe où s'associent lésions génétiques et épigénétiques, dans lequel les relations entre les cellules initiées et les cellules environnantes jouent un rôle essentiel et qui se heurte à des mécanismes efficaces de défense à l'échelle de la cellule, du tissu et de l'organisme.

En effet, la cellule ne subit pas passivement l'accumulation des lésions causées par les rayonnements. Elle réagit par au moins trois mécanismes : a) en luttant contre les formes actives de l'oxygène apparues à la suite d'un stress oxydatif, b) en éliminant les cellules lésées, potentiellement mutagènes, ce qui repose sur deux mécanismes : i) l'apoptose qui peut être déclenchée par des doses de l'ordre de quelques mSv et qui peut intervenir pour tuer les cellules dont le génome a été altéré ou présent des dysfonctionnements, et ii) la mort mitotique des cellules dont les lésions ne sont pas réparées. Or, des travaux récents montrent 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 et de réparation, ce qui entraîne la mort de ces cellules.. c) en mettant

¹ Membre correspondant de l'Académie nationale de médecine

² Membre de l'Académie nationale de médecine

³ Membre de l'Académie des Sciences

⁴ Membre correspondant de l'Académie des Sciences

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 des centaines de gènes sont activés après des doses très faibles, par exemple chez la levure mille fois inférieures à celles provoquant une mutagenèse.

Pour les doses de quelques mSv, c'est la mort cellulaire qui prédomine, pour des doses un peu plus élevées et touchant un nombre notable de cellules (donc susceptibles de causer des lésions tissulaires), les systèmes de réparation sont activés ils permettent la survie cellulaire mais ils peuvent générer des erreurs. Aux faibles doses, le nombre de réparations fautives mutagènes est très petit et 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 permet d'expliquer les fortes variations de radiosensibilité (mortalité cellulaire par unité de dose ou probabilité de mutations en fonction de la dose et du débit de dose) qui sont observées : hypersensibilité cellulaire initiale au cours d'une irradiation quand la dose (ou le débit de dose) est faible, variations brutales de la radiosensibilité après une irradiation intense et brève, radio-adaptation c'est-à-dire diminution de la radiosensibilité dans les heures ou jours qui suivent une première faible irradiation, etc... Cet ensemble de phénomènes montre que l'effet cancérogène par unité de dose varie avec la dose et le débit de dose.

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 émetteur α (phénomène dans lequel un petit nombre de cellules est fortement lésé) et l'existence, dans ce cas, d'un seuil chez l'homme comme chez l'animal. Il pourrait contribuer à expliquer la grande différence de probabilité de l'effet cancérogène selon les tissus.

Enfin, les systèmes de surveillance exercée par les cellules saines et d'immunosurveillance de l'organisme sont capables d'éliminer des clones de cellules transformées, comme le montrent, les greffes de cellules tumorales, les irradiations locales au travers de grilles et la forte augmentation de la fréquence de certains cancers chez les sujets immunodéprimés.

L'ensemble de ces données suggère 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, 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 (5 mSv ? 20 mSv ? 50 mSv ?). Ils peuvent aussi expliquer l'existence d'un phénomène d'hormesis 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, puisque cela supposerait qu'un même incrément de dose a une efficacité constante, quels que soient la dose totale et le débit de dose. La conclusion de ce rapport est de ce fait en contradiction avec celles d'un article récent [Brenner et al 2003] qui justifie l'utilisation de cette relation sur les arguments suivants :

1. aux doses inférieures à 10 mGy il n'y a pas d'interaction entre les différents événements physiques initiés le long des trajectoires des électrons dans l'ADN ;

2. la nature et la réparation des lésions ainsi causées 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 ;
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 ;
5. l'effet cancérigène de doses de l'ordre de 10 mGy est prouvé chez l'homme par les résultats des études sur l'irradiation *in utero*.

En réponse au premier argument, on doit noter que les phénomènes physiques initiaux sont identiques mais que les réactions de la cellule sont très différentes. Le deuxième argument est 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. Pour le 4^{ème}, on peut dire que d'autres types de relation dose-effet, 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, même si la linéarité de la relation dose-effet était démontrée entre, par exemple entre 50 mSv et 3 Sv, sa signification serait limitée. En effet, l'expérimentation et l'observation clinique montrent que la relation dose effet varie considérablement avec le type de tumeur et l'âge. La relation empirique observée correspond à l'addition de relations très différentes, linéaires ou quadratiques, avec ou sans seuil. Ce caractère composite confirme qu'il n'est pas légitime de l'extrapoler vers le domaine des très faibles doses.

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, ce rapport émet des réserves sur l'usage de la RLSS pour évaluer le risque cancérigène des très faibles doses. 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 en accord avec les concepts biologiques correspondant à nos connaissances actuelles, elle ne peut pas être extrapolée sans discussion aux très faibles doses, ni utilisée pour 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 doivent être estimés en tenant compte des données radiobiologiques et expérimentales ; on ne peut pas se contenter de l'usage d'une relation empirique dont la validité est problématique. Pour de telles doses, son usage pourrait surévaluer le risque et faire renoncer à des examens susceptibles d'apporter au malade des informations utiles.

Sur le plan de la radioprotection, ce rapport devrait conduire les décideurs confrontés au problème des déchets radioactifs ou au risque de contamination à réexaminer la méthodologie utilisée pour l'évaluation des risques de ces très faibles doses délivrées avec un très faible débit de dose.

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 estimation of risks, in particular that of cancer induction to which individuals could be submitted through exposure to very low doses of irradiation (below 20 mSv), is of great importance in medicine since almost all radiological examinations deliver doses lower than 20 mSv. Doses close to or lower than these can be received by workers or by populations in regions of high natural background irradiation.

Epidemiological studies have clearly shown that the carcinogenic risks of low doses (< 100 mSv) are very small if any. Therefore, it is highly unlikely that putative carcinogenic risks could be established or estimated 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, it appears that currently only radiobiology can make a significant contribution to the assessment of carcinogenic risks of low doses. Knowledge in this field has greatly progressed over the last decade. It was previously thought that radiocarcinogenesis was initiated by a lesion of the genome randomly arising in specific targets (proto-oncogenes, suppressor genes, etc...). This relatively simple model is now obsolete and has been replaced by an extremely complex process where genetic and epigenetic lesions are intermingled, in which the interactions between initiated cells and their microenvironment, in particular neighboring cells, play an essential role and where strong cellular, tissular and immunological defense mechanisms have to be overcome.

Indeed the 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 cell death, through two mechanisms i) apoptosis which can be initiated by doses as low as a few mSv thus eliminating cells whose genome has been damaged or misrepaired, ii) the absence of DNA repair since recent works have shown that there is a threshold of damage before cellular detection mechanisms and thereby repair mechanisms are fully elicited. It appears clearly now that when the dose or the dose rate is too low the absence of repair causes an increased cell death which may offer a way by which the cell prevents potentially pro-mutagenic lesions from being passed on to progeny, c) by stimulating or activating DNA repair systems following slightly higher doses of about ten mSv. Furthermore, intercellular communication systems inform cells of the presence of neighboring injured cells.

Transcriptional analysis of cellular genes using microarray technology, reveals that many genes are activated after very low doses, for example in yeast at doses a thousand times lower than those inducing mutagenesis (Mercier et al. 2004). Recent experiments, such as those carried out by Rothkamm and Lobrich 2003 and Collis et al. 2004, suggest that for very low doses, cell death (e.g. apoptosis) eliminates cells whose DNA has been damaged. At slightly higher doses affecting a significant proportion of cells and causing tissue damage, DNA repair systems are activated. The number of misrepairs (per unit dose) is small for low doses but increases with the dose and the dose rate.

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 variation in radiosensitivity (variations in cell mortality or probability of

mutations per unit dose according to the dose and the dose rate) that has been observed (initial cell hypersensitivity during irradiation, rapid variations in radiosensitivity after short and intense irradiation at a very high dose rate, radio-adaptation, causing a decrease in radiosensitivity of the cells during hours or days following a first low dose irradiation, etc.). Moreover, cancer incidence is markedly increased in most hereditary diseases associated with a defect in DNA repair systems. This set of phenomena shows that the carcinogenic effect per unit dose is not constant but varies with the dose and the dose rate.

With regard to tissue, the powerful mechanisms which govern embryogenesis and direct tissue repair after an injury seem to play an important role in the control of cell proliferation, in particular when the few transformed cells are surrounded by normal cells. This mechanism could explain the lesser efficacy of heterogenous irradiation as well as the absence of a carcinogenic effect in humans or experimental animals contaminated by small quantities of α -emitter radionuclides and therefore the existence of a threshold such as the one which is observed in this case in humans and animals.

At the body level, immunosurveillance systems are able to eliminate clones of transformed cells, as is shown by the large increase in the incidence of several types of cancers among immunodepressed subjects. Large doses on large segments of the body can impair immunosurveillance.

These phenomena suggest the lesser effectiveness of low doses, or even of a threshold which can be due to either a failure of a low level of damage to sufficiently activate DNA repair mechanisms or to an association of apoptosis and faultless repair. However, it is currently impossible to determine the threshold level (5 mSv? 20 mSv? 50 mSv?). The stimulation of the cell defense mechanisms could also cause hormesis by fighting against endogenous mutagenic factors, in particular against reactive oxygen species. Indeed the meta-analysis of experimental data shows that in 40% of these experiments there is a decrease in the incidence of spontaneous cancers after low doses. This observation has been neglected so far because the phenomenon was difficult to explain.

These data show that the use of a linear no-threshold relationship is not justified for assessing by extrapolation the risk of low doses from observations made for doses from 0.2 to 5 Sv since this extrapolation relies on the concept of a constant carcinologic effect per unit dose, which is inconsistent with radiobiological data. This conclusion is in contradiction with that of a recent article (Brenner et al. 2003) which tries to justify the use of LNT by several 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 and the repair of lesions thus caused are not influenced by the dose and the dose rate;
3. cancer is the direct and random consequence of a DNA lesion in a cell apt to divide;
4. LNT concept 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 about 10 mGy is proven by results obtained in humans in studies on irradiation *in utero*.

With respect to the first argument, it should be noted that the physical events are the same but the cellular defense reactions differ greatly depending on 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 overlooks experimental data. 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 satisfactorily fit epidemiological data that are incompatible with the LNT concept, notably the incidence of leukemia in these same A-

bomb survivors. Moreover, even if the dose-effect relationship were demonstrated to be linear for solid tumors between, for example, 50 mSv and 3 Sv, the biological significance of this linearity would be open to question. Experimental and clinical data have shown that the dose effect relationship varies widely with the type of tumor and in the age of the individuals – some being linear or quadratic, with or without a threshold. A linearity observed in a study pooling together tumors of all types, occurring at all ages, could be only the consequence of the heterogeneity of the data. It is not legitimate to use an empirical relationship for assessing the carcinogenic effect of low doses.

Finally, with regard to irradiation *in utero*, whatever the value of the Oxford study, some inconsistencies should lead us to be cautious before concluding to a causal relationship from data showing simply an association. Moreover, it is questionable to extrapolate from the fetus to the child and adult, since the developmental state, cellular interactions and immunological control systems are very different.

In conclusion, this report does not challenge the use of the LNT concept as a pragmatic tool for assessing the carcinogenic effect of doses higher than a dozen mSv within the framework of radioprotection. However the use of LNT in the low dose or dose rate range is not consistent with the current radiobiological knowledge; in particular the changes in cellular defense mechanisms against DNA lesions (DNA repair and apoptosis) with dose and dose rate raise questions about its validity for evaluating the risks of a few dozen mSv.

With regard to medicine, the evaluation of benefit-risk assessment, imposed on radiologists by the EU directive 97-43, cannot be based on risks estimated using the LNT relationship for exposures equal or lower than a few dozen mSv employed in most radiological examinations. This relation, by overestimating the risk for doses of about a dozen mSv or lower, could discourage patients to undergo useful examinations.

With regard to radioprotection, the report should lead decision makers confronted with problems of radioactive waste or risk of contamination, to re-examine the methodology used for the evaluation of risks associated with these very low dose exposures delivered at a very low dose rate. This analysis of biological data confirms the inappropriateness of the collective dose concept to evaluate population irradiation risks.

1 Introduction

1.1 Le risque des faibles doses de rayonnements ionisants ne peut pas être mis en évidence directement et il est évalué 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) et une valeur proportionnelle à la dose (voire 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'examens 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.
- l'énergie nucléaire délivre en moyenne 0,015 mSv/an à chaque français tandis que les travailleurs du nucléaire reçoivent en moyenne 1 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 [Acad Sciences 1995] et à plusieurs reprises l'Académie de Médecine a émis des avis à ce sujet [Acad Médecine 1999, 2001].

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. Au cours de la dernière décennie, de nouvelles données épidémiologiques ont été publiées mais malgré leur intérêt elles n'ont pas apporté de données concluantes. 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 une 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 et, fait majeur, les conséquences d'une même dose d'irradiation varient en fonction de l'efficacité des mécanismes de défense laquelle varie en fonction de la dose et du débit de dose..

1.3 La relation dose-effet linéaire sans seuil (RLSS), très fréquemment utilisée pour évaluer, par extrapolation, les risques cancérigènes des faibles doses, a été tout d'abord introduite au cours des années 1960 par la Commission Internationale de Protection contre les Radiations (ICRP) pour des raisons de simplicité administrative. Elle 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, elle a été utilisée dans un but pragmatique pour estimer par extrapolation l'effet des faibles doses dans un but d'aide à la décision. 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 interprétation a été confortée quand au cours des années 1970 la liaison entre cancérogénèse et altérations de l'ADN a été

établie et que l'on a admis que celles-ci étant causées par des mécanismes stochastiques, il était 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 n'aient suscité un débat approfondi.

Cette validité est remise en cause par les démonstrations récentes de l'existence de mécanismes de défense contre les rayonnements qui impliquent la cellule mais aussi son microenvironnement, et tout l'organisme [Shiloh 2003, Bakkenist 2003]. Ces mécanismes étant très différents selon la dose et le débit de dose [Rothkamm 2003, Collis 2004], l'extrapolation des fortes aux faibles doses perd son fondement scientifique et doit être réanalysée. L'objectif de ce rapport est donc de faire le point sur les connaissances multidisciplinaires (biologiques, biophysiques, épidémiologiques) qui permettent de mieux cerner la réalité de la relation quantitative entre les faibles doses et leur éventuel effet cancérogène.

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. La CIPR [ICRP 60], de manière assez arbitraire et par souci de prudence a retenu un DDREF de 2.

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. C'est pourquoi le choix de la relation dose-effet (linéaire, linéaire quadratique ou quadratique ; avec ou sans seuil), notamment pour l'évaluation des risques des faibles doses, doit également s'appuyer sur les connaissances concernant les mécanismes de cancérogenèse, sur les données de l'expérimentation animale et sur l'ensemble des données épidémiologiques.

La disparité quantitative des résultats des différentes études épidémiologiques ou expérimentales animales montre qu'il n'y a certainement 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.

Ajoutons que l'existence d'un seuil n'implique pas l'absence d'effet biologique pour des doses plus petites ; elle peut s'expliquer par l'élimination des lésions du génome par des mécanismes combinant l'absence de signalisation intracellulaire donc de mise en œuvre des systèmes de réparation de l'ADN par des très faibles doses ou débits de dose ou l'association de réparation non fautive de l'ADN et de mort des cellules dont l'ADN n'a pas été réparé [Kato 2001, Kondo 1993, Rothkamm 2003, Collis 2004].

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'oncogénèse

2.1 La transition entre cellule normale et cellule tumorale est interprétée comme un phénomène de sélection darwinienne déterminé par une suite d'événements 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. Mais d'autres lésions, telle l'immortalisation, sont indispensables.

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 [Armitage 1954]. 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 carcinogénèse est un phénomène complexe qu'on ne peut pas réduire à une série de mutations dues à des lésions stochastiques indépendantes survenues dans une même cellule. L'intrication de mécanismes génétiques et épigénétiques est aujourd'hui bien établie [Baylin 2000, Jones 2002].

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), de la mort des cellules initiées déclenchée par des mécanismes qui tendent à éliminer ou à empêcher la prolifération des cellules dans lesquelles un proto-oncogène a été muté en oncogène, 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. 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 [Hickman 2002].

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. Les échanges d'informations entre la cellule en voie de transformation maligne et les divers éléments qui constituent son microenvironnement peuvent, selon les cas, ralentir ou accélérer cette transformation [Liotta 2001, Bissel 2001]. La désorganisation tissulaire précède presque toujours l'apparition du cancer [Clark 1995]

L'environnement microtissulaire a une grande importance pour le contrôle des clones de cellules en voie de cancérisation. 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 à ces 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 dans les myélomes multiples [Derksen 2004] et le cancer colorectal [Kim 2003].

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 [Pardoll 2001], 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 une irradiation d'un large segment de l'organisme.

3 Phénomènes physiques et biologiques provoqués par les rayonnements ionisants

3.1 Dans le cas de rayonnements de faible Transfert d'Énergie 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 1 cassure simple brin (CSB) et 4×10^{-2} cassures double-brins (CDB) de l'ADN. 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 [Burkhart 1999].

En revanche, nous avons appris, au cours de cette dernière décennie, que l'impact des premiers électrons déclenche une série de réactions qui peuvent modifier profondément les conséquences des lésions initiales de l'ADN. Ce ne sont pas les événements physiques initiaux qui varient, mais le devenir des lésions qu'ils ont créées et les phénomènes de signalisation.

Comme nous allons le voir, les mécanismes de défense induits dans la cellule par les premiers électrons dépendent notamment du nombre et de la nature des lésions cellulaires,.

3.2 Le nombre de CDB causés par une dose de 1 Gy a été estimé à 40 [Burkhart 1999] et à 30 par Vilenchik [2003]. En comparaison, le nombre de CDB d'origine endogène, causées dans chaque cellule par le métabolisme, est discuté, il a été estimé à 8 par jour [Burkhart 1999] et 50 par cycle cellulaire [Vilenchik 2003] qui considère qu'environ 1 % des CSB se transforment en CDB (il y a environ 3000 CSB par jour). 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 [Cadet 1998, Ravanat 2002]. 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 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 une irradiation est égal à celui produit pendant le même temps que 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 [Vilenchik 2003]. Or le taux de réparations fidèles des CDB produits par irradiation varie très fortement avec la dose, le débit de dose [Rothkamm 2001, Vilenchik 2003], par exemple entre 5 mGy/min. et 1 Gy/min. Il en résulte une variation considérable du taux de mutations.

Les CDB résultant d'une irradiation naturelle de 2 à 25 mSv/an ne représentent donc qu'une très

faible fraction du nombre total des CDB [Burkart 1999, Feinendegen 2001, Vilenchik 2003]. Il est important de noter que l'excès de CDB créé par des irradiations à faible débit de dose ne semble pas modifier significativement l'activation basale naturelle des systèmes de réparation des CDB endogènes, contrairement aux irradiations délivrées à débit de dose plus élevé qui activent d'autres systèmes de signalisation [Vilenchik 2003, Collis 2004].

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 La création de radicaux fortement oxydants par la radiolyse de l'eau secondaire à l'irradiation provoque un « stress oxydatif » qui endommage certains constituants cellulaires, et déclenche la synthèse de molécules anti-oxydantes et d'enzymes qui détruisent ces radicaux. Le stress oxydatif provoque en outre la transcription de nombreux gènes impliqués dans la signalisation cellulaire.

3.3.2 Chez la levure, différents systèmes de signalisation sont activés après la traversée d'un électron : cytosol (MAP kinases), mitochondrie, noyau (protéines kinases ATM) [Yang 2003, Bakkenist 2003, Mercier 2004]. De plus, au niveau du noyau, des niveaux d'irradiation différents conduisent à l'activation de familles de gènes différentes [Bishay 2001, Amundson 2003].

3.3.3 Les lésions de l'ADN ou les modifications de la conformation de la chromatine sont détectées par des protéines de signalisation. Leur activité 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 (muté dans l'ataxie-télangiectasie). 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, soit dans le déclenchement de l'apoptose.

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 [Mercier 2004] et à activer ou inhiber de nombreux gènes impliqués dans le métabolisme général et la défense contre les rayonnements ionisants. Ce phénomène, parmi d'autres, mobilise des défenses pour des doses de l'ordre de l'irradiation naturelle, ce qui permet d'en réduire ou d'en supprimer les effets potentiellement nocifs [Brenner 2001, Mitchell 2004].

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. Pour les CDB, il faut distinguer deux situations : quand la dose [Rothkamm 2003] ou le débit de dose [Collis 2004] 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 capables de devenir cancéreuses. Pour des doses dépassant ce seuil, les systèmes de réparation sont activés ce qui les expose à un risque de réparation fautive qui croît avec la dose et le débit de dose [Rothkamm 2001, Vilenchik 2000].

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, etc.) décroissent avec le débit de dose. L'influence du débit paraît liée à deux facteurs distincts : l'élimination des cellules lésées ou la réparation des lésions de l'ADN. Un très faible débit de dose peut endommager l'ADN sans provoquer de réparation et les cellules lésées disparaissent spontanément [Collis 2004]. 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 ce qui obère le fonctionnement des systèmes de réparation car une densité locale élevée de lésions interfère avec l'action coordonnée de ces systèmes.

3.3.6 Ces conclusions sont fondées sur différents arguments expérimentaux ou cliniques :

- 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 ou bloqués. Par exemple, dans les maladies héréditaires de la réparation (réparatoses). Il l'est aussi si 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 identique à haut et à faible débit de dose alors qu'à température ambiante il est nettement plus petit à faible débit de dose.
- l'efficacité de la réparation est plus grande et le risque d'erreur plus petit à faible dose ou débit de dose. A dose égale, l'effet mutagène varie fortement avec le débit [Vilenchik 2000-2003, Rothkamm 2001].
- 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 [Rothkamm 2003, Collis 2004]. 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 tels que ceux qui sont causés par une erreur de la réparation d'une CDB. En revanche, lors de l'irradiation dans les mêmes conditions de cellules mutantes ayant une déficience du système de réparation non homologue (NHEJ) on observe un réarrangement du génome dans environ 10 % des cellules [Rothkamm 2001]. Remarquons que la technique utilisée (électrophorèse en champ pulsé) ne permet pas de détecter de petites délétions ou mutations ponctuelles.

3.4 Effet bystander (ou « abscopal ») et instabilité génétique.

Les altérations génétiques secondaires à une exposition aux rayonnements ionisants ne se limitent pas aux cellules directement touchées. Elles peuvent concerner leurs voisines (effet bystander) ou leur descendance (instabilité génétique).

3.4.1 A côté de cet effet d'autres mécanismes d'information renseignent la cellule sur le nombre de cellules lésées.

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 [Scott 1969] ou de survivants d'Hiroshima Nagasaki [Pant 1977].

Plus récemment, après irradiation à TEL élevé, a été mis en évidence un autre mécanisme [Nagazawa 1992] faisant intervenir les canaux de jonction inter-cellulaires [Azzam 1998], dépendant de la p53 [Iyer 2000] au travers desquels peuvent passer les radicaux libres susceptibles de jouer un rôle dans l'effet bystander [Bishayee 2001]. Ce mécanisme est à l'origine d'un effet bystander dans l'environnement immédiat des cellules irradiées qui décroît quand la dose augmente [Sawant 2001, Brenner 2001]. Cet effet est très diminué si l'irradiation alpha est précédée d'une faible irradiation (20 mGy) de faible TEL [Mitchell 2004].

Les conséquences de ce « signal bystander » sur les cibles sont multiples (apoptose, induction d'une instabilité génétique, mort différée, mutations) et dépendent de nombreux facteurs encore mal identifiés [Mothersill 2003].

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 [Ballarini 2002, Brenner 2002]. Après exposition à des rayons X à faible dose, il conduit à la mort des cellules déficientes pour la réparation des lésions de l'ADN [Mothersill 2004].

3.4.2 Il a été montré *in vitro* et *in vivo* que la descendance de 10% environ des cellules irradiées présentait une fréquence anormalement élevée de modifications du génome. Cet effet, appelé « instabilité génétique », est retrouvé sur les bactéries et levures [Constantin 1953], 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) [Kadhim 2003]. L'instabilité peut être induite dans une cellule par le passage d'une seule particule alpha (microbeam) [Kadhim 2003]. On n'observe pas de relation dose-effet dans une très large gamme de doses (2 à 12 Gy) [Little 1997].

Les anomalies génétiques observées dans la descendance des cellules irradiées sont de nature très diverse : réarrangements et aberrations chromosomiques, amplification génétique, aneuploïdie, formation de micronoyaux, instabilité des microsatellites, mutations [Smith 2003].

Plusieurs mécanismes peuvent être à l'origine de cette instabilité qui peut être interprétée comme 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 [Liang 2002] ;
- la réduction de l'instabilité génétique par l'élimination des radicaux libres [Limoli 2001] ;

Pour des doses élevées de rayonnements ionisants, ces anomalies pourraient avoir un rôle dans l'apparition tardive de cancers radio-induits [Little 2003, Preston 2004] comme le suggèrent 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 [MacDonald 2001] ou la transmission de l'instabilité à des cellules cancéreuses [Fouladi 2000], mais il s'agit pour le moment d'une simple hypothèse. L'existence, la signification et le mécanisme de cet effet ne sont pas clairement établis dans le cas des faibles doses de rayonnements de faible TEL [Kadhim 2003]. Il n'induit pas d'effet radiocancérogène après contamination par de faibles concentrations de radionucléide émetteur α

3.4.3 La réponse cellulaire repose ainsi sur un réseau complexe d'interrelations intra et inter cellulaires et peut prendre des expressions très variables, de la réparation des lésions à l'apoptose ou à la mort différée. 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 et éventuellement la présence d'autres toxiques.

3.5 Mécanismes de défense contre le risque de mutagenèse et la létalité en fonction de la dose et du débit de dose :

3.5.1 L'influence du fractionnement et du débit de dose sur la survie cellulaire après irradiation ne peut s'expliquer que par la réparation des lésions de l'ADN, les données nouvelles montrent, de plus, que l'efficacité et la rapidité de la réparation varient avec le temps et sont fonction de la dose délivrée et du débit de dose [Rothkamm 2001].

Pour certains types de cellules, la mortalité est très élevée par unité de dose au début d'une irradiation (pendant les deux premières centaines de mGy) puis devient très faible ensuite jusqu'à

environ 1 Gy pour s'accroître ensuite. Cette hypermortalité à faible dose élimine, par apoptose ou par d'autres mécanismes de mort cellulaire, les cellules présentant un risque mutagène [Joiner 2001, Mitchell CR 2002, Rothkamm 2003, Collis 2004, Marples 2004].

Après une irradiation à haut débit et de courte durée on observe d'ailleurs des variations brutales de la radiosensibilité, (taux de mortalité) qui semblent dépendre de l'activité d'une enzyme, la PARP-1 [Fernet 2000, Ponette 2000].

Il existe un effet d'adaptation [Wolff 1998, Mitchell CR 2002] : une première irradiation diminue (à dose égale) la mortalité et le nombre de mutations causés par une nouvelle irradiation effectuée au cours des heures ou des jours suivants. Cet effet protecteur est le fruit de l'induction de systèmes de défense et de réparation de l'ADN. Il s'exerce notamment contre le risque mutagène [Mitchell SA 2004].

Quand le débit de dose s'élève la fréquence des mutations après être passée par un minimum (hormesis ?) augmente fortement [Vilenchik 2000].

Ces faits montrent la puissance et la multiplicité de ces systèmes de défense qui se sont développés, au cours de l'évolution, contre les agents physiques génotoxiques (ultraviolets solaires et rayonnements ionisants) qui étaient présents avant l'apparition de la vie sur terre et sans doute, dans bien des cas, plus intenses qu'aujourd'hui. La plupart de ces systèmes sont d'ailleurs dirigés contre les espèces réactives de l'oxygène qui ont été produites.

3.5.2 Les travaux effectués au cours de cette dernière décennie ont permis de mieux comprendre les mécanismes en cause. Certains systèmes de réparation de l'ADN sont stimulés par de faibles doses de rayonnements ionisants. La vitesse de réparation des CDB et la probabilité de réparation fautive varient avec la dose et le débit de dose [Rothkamm 2001]. Ils sont associés à des phénomènes d'apoptose dont l'importance varie avec la dose, dans le cadre, semble-t-il, d'une réparation tissulaire « au moindre coût ». Ainsi, bien que le nombre de lésions, en particulier de cassures double-brins, soit proportionnel à la dose même pour de très faibles doses, on ne trouve pour les doses de l'ordre de quelques dizaines de mGy pas de cellules lésées au cours des jours suivants, peut-être en raison à la fois de l'absence d'une mobilisation des systèmes de réparation (d'où peut résulter une absence de réparation) [Rothkamm 2003, Collis 2004] et d'une réparation non fautive par les systèmes constitutionnels [Rothkamm 2001]. Quand seulement quelques cellules sont endommagées cette stratégie d'élimination apparaît comme efficace car, les systèmes de réparation sont parfois fautifs et peuvent donc conduire, après un nombre variable d'évènements ultérieurs, à l'émergence de cellules précancéreuses puis cancéreuses.

Quand un grand nombre de cellules d'un même tissu sont altérées, des mécanismes de réparation, et, si le nombre de cellules mortes est notable, de prolifération, sont déclenchés visant à conserver l'intégrité et les fonctions du tissu.

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

- Pour les doses de quelques mGy ou de faibles débits de dose aucun effet décelable car les cellules lésées meurent [Rothkamm 2003, Collis 2004]. Les systèmes de signalisation ne sont pas déclenchés et il n'y a donc pas d'activation de système de réparation (seul fonctionnent ceux qui sont constamment en activité).
- Pour des doses inférieures à une centaine de mGy ou délivrées à faible débit de dose, les cellules lésées sont éliminées ou réparées chaque fois que cela est possible (CSB par exemple) 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 pourrait expliquer les phénomènes d'hormesis observés en radiocancérogénèse expérimentale [Duport 2003, Calabrese 2004, Mitchel REJ 2003, Sakai 2000]. Toutefois, l'endommagement radio-induit de la cellule par les rayonnements à faible TEL se distingue de celui induit par le métabolisme cellulaire par une proportion

plus élevée de cassures double-brins, la présence de lésions groupées (causées par l'attaque des radicaux hydroxyyles) et une distribution plus homogène (non compartimentalisée) des impacts au niveau cellulaire. On a récemment signalé un autre mécanisme qui pourrait également être à l'origine d'un effet d'hormesis et a été mis en évidence par des expériences *in vitro* : mort sélective de cellules ayant été prédisposées à une transformation néoplasique. Il y aurait un effet dose [Redpath 2003-2004].

- Pour des doses plus élevées, au delà de 200 mGy environ, le nombre de cellules lésées augmente et des systèmes de réparation de l'ADN destinés à sauvegarder l'organisation des tissus sont induits avec un risque de réparation fautive d'autant plus grand que le nombre de lésions à l'intérieur de la cellule est plus élevé [Rothkamm 2001]. 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 (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 [Averbeck dans Dubertret et Tubiana 2004].
- Au delà de 500 mGy on observe en outre la stimulation de processus de prolifération pour compenser les morts cellulaires. Les divisions cellulaires interfèrent avec la réparation et favorisent les erreurs [Cohen 1990, Kennedy 1984].

Il apparaît donc que la cellule adapte sa réponse ; celle-ci dépend de la dose, du débit de dose et du type de cellule. Elle varie dans le temps. Cette stratégie de défense, que l'organisme oppose aux lésions cellulaires induites par les rayonnements ionisants est distincte mais très 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.

3.5.4 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 [Ames 1997]. Ces variations sont en partie liées à des variations du métabolisme qui sont elles-mêmes une source supplémentaire de non linéarité [Rico 2004, Calabrese 2004].

3.5.5 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 inhibant le développement des clones potentiellement malins [Giles 2003]. En faveur de ce concept, on peut citer l'influence du volume irradié sur la probabilité d'un effet cancérogène [Tanooka 2001], la moindre efficacité des irradiations hétérogènes [Masse 1989], en particulier des irradiations à travers une grille [Burns 1986]. Inversement, des cellules initialement non irradiées peuvent être conduites à la cancérisation au voisinage de cellules fortement irradiées [Barcellos-Hoff 2001].

3.6 Ce rapport a pour objet les rayonnements ionisants. Cependant, il est apparu que la plupart des conclusions peuvent également s'appliquer aux autres agents cancérogènes 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. Il nous semble nécessaire de remettre en cause cette attitude dont les fondements scientifiques sont très discutables et qui peut induire des peurs et des dépenses injustifiées. Certes la question 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. Ces réactions peuvent être classées en réactions

toxino-gènes et réactions de défense. Les premières sous-tendent des effets toxiques par induction de lésions moléculaires. Elles peuvent être directes, c'est le cas de certains alkylants (effet sur l'ADN) ou d'inhibiteurs d'enzymes (cholinestérasés cérébrales), ou indirectes produisant des espèces chimiques très réactives (radicaux libres, électrophiles puissants, espèces activées de l'oxygène). 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 la balance qui existe 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 que les réactions de défense, à l'image des tampons pour le pH, sont dépassées, l'effet toxique apparaît et devient proportionnel à la dose. L'existence de doses seuils apparaît vraisemblable dans tous les cas.

De nombreux arguments ont été avancés au cours de cette dernière décennie en faveur d'un seuil pratique pour ces agents chimiques [Rico 2001], ou même d'un effet d'hormesis [Johansson 2003, Lave 2001] 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 [Calabrese 2003]. Celui-ci serait observé dans environ 40 % des études toxicologiques [Calabrese 2004], soit une proportion voisine de celle observée dans la méta-analyse de Duport [Duport 2003] portant sur la radiocancérogénèse animale expérimentale.

3.7 En conclusion, la génotoxicité d'une dose de rayonnement ionisant 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 réparation varient fortement avec la dose et la durée de l'irradiation.

La cellule ne subit pas passivement les effets d'une irradiation, elle est capable de s'adapter, grâce à des mécanismes élaborés de signalisation intra et intercellulaire, qui activent des réactions de défense et témoignent de l'existence d'une véritable stratégie à l'échelle de la cellule et du tissu. 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 non réparation des lésions de l'ADN [Rothmann 2003, Collis 2004] l'association d'apoptose et de réparation efficace devrait rendre ce risque minime (s'il existe) [Kondo 1993] et pourrait expliquer un effet d'hormesis [Duport 2003, Calabrese 2003-2004, Johansson 2003, Kaiser 2003]. Parallèlement, le risque de réparation fautive, donc de mutation, croît proportionnellement plus vite que la dose et avec le débit de dose [Rothkamm 2001, Vilenchik 2000-2003], ce qui montre que ces deux paramètres font varier la nature et l'efficacité des mécanismes de défense de la cellule.

Ces données sont détaillées en annexe 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. Chez toutes les espèces des effets cancérogènes ont été observés [IARC 2000], en proportion variable selon l'espèce, l'âge, le sexe et les organes 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 [NCRP 1990],
- le rôle du débit et du fractionnement de dose et celui de l'hétérogénéité de dose résultant de la contamination interne [UNSCEAR 1993],

- le rôle des expositions combinées [UNSCEAR 2000] et du volume irradié [Tanooka 2001].

Peu d'études néanmoins permettent de mettre en évidence directement le rôle 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 faible nombre relatif de l'ensemble des animaux observés (de quelques dizaines de milliers de rats et souris et quelques milliers de chiens beagle) ne permet pas à l'analyse statistique d'établir ou d'exclure l'existence d'un risque cancérigène pour les doses inférieures à 100 mSv ; en général on n'observe pas d'excès de tumeurs au dessous de 500 mGy avec les rayonnements de faible TEL [UNSCEAR 2000].

L'expérimentation animale permet d'établir des relations dose-effet pour les cancers dans une large gamme d'exposition externe, notamment chez la souris [Upton 1970, Ullrich 1979, 1983, 1987, Grahn 1992]. Les résultats sont fréquemment interprétés comme compatibles avec la modélisation linéaire quadratique [UNSCEAR 19994, IARC 2000]. 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 quadratique [Mole 1983] ou par des relations à seuil [Maisin 1996, Di Majo 2003, Yamamoto 1998, Courtade 2002] que par une relation linéaire sans seuil. Les études faites chez le rat montrent une forte atténuation de l'effet cancérigène 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 [Bair 1986] et après exposition au radon [Monchoux 1999] ; elle est observée pour l'ensemble des tumeurs induites après irradiation externe gamma [Morin 1990]. Cette particularité explique que l'EBR des neutrons croisse constamment en fonction inverse de la racine carrée de la dose neutrons sans montrer de plateau [Kellerer 1972, Wolf 2000]. Elle suggère l'existence de relations dose-effet à seuil ou uniquement quadratique. Des relations à seuil sont par ailleurs établies pour les tumeurs pulmonaires induites par les alphas chez le rat [Sanders 1995] et pour les tumeurs osseuses du chien [Raabe 1994]. 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 [NCRP 1985].

D'une manière générale Les irradiations hétérogènes, de type "particule chaude", 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 [NCRP 1975, Masse 1988]. Cette moindre efficacité par rapport à une dose identique homogène pourrait être liée à la stérilisation des cellules exposées et au contrôle exercé par les cellules voisines [Barcellos-Hoff 2001]. C'est ce que suggèrent aussi les observations humaines.

Ces observations ont conduit à rechercher systématiquement la non linéarité dans 472 expérimentations distinctes animales publiées [Duport 2003]. La méta-analyse montre que dans 40% des expériences compatibles avec la mise en évidence de l'effet on observe une diminution significative du risque de cancer spontané 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'hormesis [Upton 2001] en confirme la réalité [Duport 2003, Mitchel 2003, Sakai 2000].

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 mSv⁵) 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 [Brenner 2003] discuté plus loin.
- Vérifier l'absence de corrélation entre la dose reçue et tous 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.
- 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

⁵ Il n'y a pas de consensus sur les doses correspondant aux « faibles » ou « très faibles » doses. Nous avons retenu les définitions les plus couramment admises.

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 risque⁶.

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.

5.2.1 Dans l'analyse de l'incidence des cancers chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki (HN) on a distingué 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 [Little 1996, Little 2000]. Pour les cancers solides, l'excès de risque relatif (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. Il n'y a cependant pas d'augmentation significative du risque de tumeurs solides au-dessous de 100 mSv et les données sont également compatibles avec un seuil qui pourrait être au maximum de 60 mSv ou avec une relation quadratique [Pierce 2000]. L'imprécision dosimétrique, due en particulier au rôle des neutrons, pourrait se traduire par une légère surestimation du risque à faible dose et remettre en question l'existence d'une relation linéaire pour les effets cancérigènes concernant les tumeurs solides chez les survivants des explosions atomiques [Walsh 2004]. Pour l'ensemble des cancers solides, l'excès de risque relatif de décès est de 0,45 par sievert chez les hommes et 0,9 chez les femmes âgées de 25 ans au moment du bombardement [Katayama 2002, Preston 2003].

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 [Shilnikova 2003].

La méta-analyse du CIRC portant sur 96 000 travailleurs du nucléaire [Cardis 1995] 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 inclut 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 et donc une dose cumulée de plusieurs centaines de mSv, le risque de cancer n'est pas

⁶ Il en résulte que la question « existe-t-il un risque, si faible soit-il ? » n'est pas pertinente, et que la question d'un risque significatif pour la santé publique devrait être débattue en priorité.

significativement augmenté, comme le montrent les études de cohortes importantes (USA 87 000 [Sigurdson 2003, Mohan 2003] et 117 000 [Doody 1998], Chine 17 000 [Wang 2002], Angleterre 1400 [Berrington 2001]). 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 [Zeeb 2003, Blettner 2003], et chez 2740 pilotes canadien [Band 1996]. Seul un excès de mélanomes a été observé dans ces populations, explicable par leur exposition plus fréquente au soleil.

5.2.3 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 : province indienne du Kerala (jusqu'à 70 mSv par an [Nair 1999]) ; région chinoise du Yangjiang, (suivi comparatif depuis dix ans de 100 000 habitants de zones à 6, 4 mSv et à 2 mSv par an [Wang 1990, Tao 2000]) ; Japon (irradiation due au radon [Mifune 1992]). Il s'agit dans tous les cas de très faibles débits de dose. Les études se poursuivent pour confirmer ces premiers résultats.

Comme les études épidémiologiques portant sur des centaines de milliers de personnes ayant subi des expositions professionnelles de quelques dizaines de mGy 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.

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 [Boice 1991, Davis 1989, Spengler 1983]. 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 [Preston-Martin 1989]. 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 [Inskip 1995]. 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 [Miller 1989, Hubrec 1989, Boice 1991]. Aucune de ces études n'a montré d'augmentation du risque au dessous de 100 mSv.

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. Ce 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. 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 [Boice 1988]. A dose égale la fréquence des cancers induits est plus grande chez les enfants et les types de cancers induits sont différents chez eux.

Une relation dose-effet purement quadratique, sans composante linéaire a été mis en évidence dans une cohorte de 7700 femmes traitées à l'Institut Gustave Roussy pour cancer du sein [Rubino 2003]. 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 très inférieures par séance 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 (voir paragraphe 3)). Ces résultats méritent 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 [Holm 1991] et 36.800 sujets ayant eu une scintigraphie [Dickman 2003]). 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 [Hahn 2001]) 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 iodes de période plus brève (en particulier ¹³²I), 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 Bélarus 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 » [Doll 1997]. 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 [DeLongchamp 1997] valeur 10 fois inférieure à celle obtenue [Bithell 1993] 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 [Monson 1984] 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. Le nombre de cas très limité permet difficilement de trancher en faveur d'un risque, et certains auteurs [Oppenheim 1975, Boice 1999, Totter 1981] pensent que la positivité des études pourrait être liée à un biais de mémoire, ou à des pathologies maternelles sous-jacentes qui ont motivé les radios 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 [IARC 2000] ; 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 [Morin 1994] et l'ovaire chez la souris [Uma Devi 2000].

5.3.4 Les grossesses gémélaires 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 [UNSCEAR 1994]. 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) [Harvey 1995], ces études ne montrent d'excès de cancers chez jumeaux [Rodval 1992], certaines montrant une réduction, importante de l'incidence des cancers [Mole 1974, Inksip 1991].

Il apparaît donc que ces données sur l'effet cancérogène 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 cancérogène des doses de rayonnements ionisants inférieures à environ 100 mSv chez l'adulte, et 50 mSv chez l'enfant et le nouveau-né. 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. Celles concernant les tumeurs solides H N sont compatibles avec une relation linéaire, mais elles le sont également avec d'autres types de relation, tandis que d'autres données épidémiologiques ne sont pas compatibles avec une RLSS.

Compte tenu de la spécificité des mécanismes de défense de l'organisme pour les faibles doses, les études épidémiologiques ne pourraient apporter d'information sur la relation dose-effet dans ce cas qu'en analysant spécifiquement des populations ayant reçu de telles doses (par exemple entre 0 et 25 mGy, puis entre 25 et 50 mGy) et non pas avec une analyse globale incluant des irradiations nettement plus élevées. Cette démarche évite les conclusions erronées mais, compte tenu de la faiblesse des effets, s'ils existent, elle conduit à de grands intervalles de confiance qui rendent difficiles 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 α de longue durée de vie

Lorsqu'une particule α 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 touchées sont relativement peu nombreuses et entourées de

cellules intactes.

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 [Rowland 1983]. 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 [Van Kaick 1991, Travis 2003]. Leur suivi est également supérieur à un 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 contaminations inférieures à 100 μCi (ce qui correspond à des doses absorbées de quelques Gy), contrastant avec une augmentation importante pour des doses de 10^3 à 10^4 μCi .

Les malades ayant reçu du thorotrast ont présenté des hépatomes. Dans les deux cas, on observe un seuil : aucun cancer en excès pour des doses inférieures à environ 5 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 [Tubiana 2003] :

- a. Il serait nécessaire que plusieurs particules α traversent la cellule pour déclencher un processus de cancérogenèse.
- b. 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 α nécessite des doses importantes) et n'exercent plus le contrôle tissulaire normal sur la prolifération de la cellule lésée.
- c. Quand elles sont en faible nombre, les cellules lésées sont éliminées par apoptose, ce qui ne se produirait pas quand le nombre est élevé.
- d. 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 mais ces résultats montrent que, pour de telles irradiations, l'effet bystander ne provoque pas de cancer quand le nombre de cellules lésées est petit.

6 Validité de la RLSS

La relation linéaire sans seuil a été introduite entre 1960 et 1980, pour les besoins de la réglementation. Il s'agissait alors d'une relation empirique commode mais non d'un modèle scientifique. De plus, lorsque l'on considère ensemble toutes les tumeurs solides, alors que les données cliniques et expérimentales montrent que la forme de la relation dose-effet varie considérablement selon le type de tumeur, la relation peut paraître linéaire même si pour chacun des cancers concernés la relation est d'une autre nature. La linéarité a alors un intérêt opérationnel pour la radioprotection mais ne peut pas être utilisée pour prédire l'effet de très faibles doses.

On a accordé à cette linéarité une valeur prédictive à une époque où la complexité du processus de cancérogenèse ainsi que la diversité des réponses d'une cellule à l'irradiation étaient ignorées. L'absence de seuil et la proportionnalité entre le risque et la dose étaient invoqués pour justifier les paradigmes : « tout dépôt d'énergie dans le noyau induit les dommages de l'ADN, la probabilité de mutation est proportionnelle à la dose » ainsi que « une seule lésion de l'ADN

accroît le risque de cancer »

L'accroissement de nos connaissances radiobiologiques a montré le caractère contestable de ces paradigmes. Le moment est venu de remettre en question l'usage de la RLSS pour l'estimation de l'effet des doses inférieures à quelques dizaines de Gy. Il est devenu nécessaire de tenir compte des données biologiques dans cette estimation.

6.1 L'interprétation « explicative » de la RLSS implique que toute particule ionisante traversant le noyau d'une cellule (électron ou proton) agit indépendamment et avec une efficacité constante, non seulement pour les lésions initiales de l'ADN, mais pour l'ensemble du processus qui l'accompagne. Si tel était le cas le risque cancérigène induit par un électron ne serait donc pas influencé par les particules ayant traversé antérieurement ou simultanément la cellule ce qui implique deux hypothèses :

- a) 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,
- b) les probabilités de réparation, d'apoptose ainsi que de contribution à la cancérogenèse restent constantes quel que soit le nombre de lésions dans la cellule et les cellules voisines car la cellule conserve les mêmes propriétés, ses réactions étant les mêmes lors du passage de la première particule et des suivantes.

Dans le cadre de ces hypothèses :

- c) « tout dépôt d'énergie entraîne une probabilité proportionnelle de mutation »,
- d) toute lésion à la même probabilité d'évoluer vers la cancérogenèse quel que soit le nombre de lésions dans la même cellule et les cellules voisines.

6.1.1 Ces hypothèses, qui sont pour quelques auteurs devenues des postulats, sont en désaccord avec les données radiobiologiques récentes qui, comme nous venons de le voir, montrent que toute irradiation, même à très faible dose, provoque une réponse et la mise en œuvre de mécanismes de défense, notamment la lutte contre les espèces actives de l'oxygène. De plus, l'effet létal ou mutationnel (par unité de dose) varie considérablement avec la dose (hyper radiosensibilité initiale) et le débit de dose [Vilenchik 2000] ce qui est, en accord avec les données biologiques. Après une irradiation, il existe, en particulier, un effet d'adaptation qui ne peut être expliqué que par la stimulation temporaire des mécanismes de défense.

Les expériences montrent qu'après une faible dose, il ne subsiste aucune cellule lésée 24 h après l'irradiation en raison soit d'une absence de réparation, soit d'une association entre réparation non fautive et apoptose [Rothkamm 2003, Kondo 1993, Kato 2001]. 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 [Collis 2004] et le fractionnement) (voir paragraphe 3).

6.1.2 L'évolution de nos connaissances sur la cancérogenèse et en particulier la radiocancérogenèse, ainsi que les données expérimentales récentes montrent la complexité du phénomène. L'extrême susceptibilité à la radiocancérogenèse 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 [Rothkamm 2001-2003, Vilenchik 2000-2003, Collis 2004].

La cancérogenèse apparaît comme un phénomène extrêmement complexe, très variable selon les tissus et le type de cancers dans laquelle se combinent mécanismes génétiques et épigénétiques. Or si l'on peut concevoir que l'altération initiale du génome est un phénomène de type stochastique donc sans seuil, on sait que les mécanismes épigénétiques ne sont pas de type

stochastique.

De plus, il existe de multiples mécanismes de défense de l'organisme contre l'échappement et la prolifération de cellules devenues autonomes et susceptibles de donner naissance à un cancer (élimination des cellules dont les caractéristiques génétiques se sont modifiées, par exemple à cause de la mutation d'un proto-oncogène en oncogène), un contrôle de la multiplication d'une cellule par les cellules voisines à l'échelle du tissu [Giles 2003] et à l'échelle de l'organisme des mécanismes d'immunosurveillance. L'altération des mécanismes d'immunosurveillance après l'irradiation d'un large segment de l'organisme pourrait expliquer l'accroissement de l'effet cancérogène dans ce cas [Tanooka 2001].

Au cours du processus de cancérogenèse, le micro-environnement et les interactions entre les cellules initiées et les cellules saines et le stroma jouent un rôle capital ainsi que les mécanismes de régulation de la structure tissulaire. Certes, il existe des possibilités d'échappements mais ceux-ci sont augmentés s'il existe une prolifération cellulaire donc si la dose a été élevée (> 0,5 Gy).

Il paraît extrêmement 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) et du volume irradié, puissent aboutir à une simple relation de proportionnalité avec la dose reçue par la cellule. Cette hypothèse est d'ailleurs en désaccord avec la radiocancérogenèse par émetteur α . Pour cette raison et d'autres, l'idée même que la radiocancérogenèse est un phénomène stochastique doit être reconsidéré [Trott 2000].

6.1.3 Chez l'animal selon l'espèce (et la lignée chez la souris), le tissu et le type de cancer, la relation dose-effet est extrêmement variable et n'est qu'exceptionnellement de type linéaire. De plus, il semble exister non seulement un seuil mais même dans de nombreux cas, 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 seuls intervenaient des mécanismes cellulaires.

6.1.4 Au total, pour les irradiations à faible TEL, l'épidémiologie ne permet pas de trancher entre 2 hypothèses : i) la non détection d'un effet cancérogène pour des doses inférieures à 100 mSv (chez l'adulte) à 50 mSv (chez l'enfant) est due au manque de puissance statistique des enquêtes ou ii) à l'absence d'effet. Les données concernant la contamination par émetteur α (radium, thorium) chez l'animal comme chez l'homme montrent l'existence d'un seuil. Enfin, il existe, chez l'animal et l'homme, une influence du débit de dose et de la dose par fraction.

La rigueur scientifique impose donc de chercher un modèle compatible avec l'ensemble des connaissances radiobiologiques et des données épidémiologiques et non pas de privilégier celles provenant d'Hiroshima-Nagasaki pour établir des normes universelles.

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

6.2.1 – Arguments biologiques. L'article de Brenner (2003) 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 ne considère que les phénomènes physiques et ignore les réactions de défense provoquées par les premières lésions cellulaires. Les événements physiques provoqués par les électrons sont identiques, mais les défenses de la cellule sont différentes notamment du

fait de l'activation de mécanismes de réparation et d'apoptose ou de l'absence d'activation.

6.2.2 Nous avons vu que l'induction d'un effet cancérigène après irradiation du fœtus à dose d'environ 10 mSv restait incertaine. D'autre part, il est contestable d'extrapoler du fœtus à l'enfant et encore plus à l'adulte. Il existe en effet une très forte variation de l'effet cancérigène 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 cancérigène et les mécanismes de défense peuvent varier.

6.2.3 Etudes effectuées sur les survivants des explosions atomiques :

Brenner et al. (2003) reconnaissent qu'il n'y a d'augmentation significative de la fréquence des cancers (tous âges et sexes réunis) qu'au delà de 100 mSv. Cependant, comme il existe une augmentation non significative mais, avec un ERR voisin, pour des doses plus faibles, ils en déduisent que l'on peut considérer comme un groupe homogène tous les sujets ayant reçu de 5 à 125 mSv et qu'il y a pour toute cette population une augmentation significative. Cette conclusion repose sur deux analyses différentes :

- La première consiste à étudier la variation d'excès de risque (mortalité) pour des groupes successifs de sujets, chacun étant emboîté dans le suivant : d'abord le groupe de sujets ayant reçu entre 5 et 50 mSv, puis celui ayant reçu entre 5 et 100 mSv, etc... Le premier regroupement montrant un excès de risque significatif est celui des sujets exposés entre 5 et 125 mSv. Ce résultat ne prouve ni la linéarité de la courbe dose-réponse, ni l'existence d'un excès de risque pour des doses inférieures à 100 mSv. Théoriquement, il pourrait être du à une forme particulière de la relation dose-effet (avec un seuil) ou 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. Or, la preuve n'est pas faite qu'il s'agit simplement d'un accroissement de la puissance statistique. Les auteurs n'ont pas comparé par un test statistique les ERR des différents sous-groupes, ce qui serait d'ailleurs difficile étant donné le nombre limité de sujets dans chacun d'entre eux.
- La seconde est fondée sur l'extrapolation linéaire obtenue sur 0-2000 mSv (5-50, 50-100, etc...). Celle-ci ne fait pas apparaître de tendance claire aux faibles doses et ne démontre ni que la relation est linéaire aux très faibles doses, ni que les points observés sont au-dessus de la relation linéaire. La technique statistique utilisée pourrait expliquer les fortes oscillations du risque estimé à faible dose. Il est à noter que le lissage par moyenne mobile utilisé pour représenter la relation dose-effet aux très faibles doses est une méthode de lissage parmi d'autres (dont certaines : splines, noyaux ont des propriétés statistiques d'optimalité établies). Enfin, l'intervalle de confiance présenté (± 1 SD au lieu de ± 2 SD comme il est habituel) peut être trompeur. La conclusion des auteurs est en contradiction avec des travaux antérieurs qui montrent que les données de HN sont compatibles avec un seuil de quelques dizaines de mSv [Little 1996, Little 2000, Pierce 2000]. De plus, en tenant compte de l'EBR des neutrons, la relation pour les tumeurs solides ne semble plus être linéaire [Walsh 2004].

Il n'y a donc pas d'argument convaincant conduisant à une mise en cause de la conclusion classique (augmentation à partir de 100 mSv, pas d'augmentation significative pour des doses plus faibles) qui a également l'intérêt d'être concordante avec les autres données épidémiologiques et avec les résultats concernant les leucémies à Hiroshima et Nagasaki.

6.2.4 Les autres études 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 plusieurs dizaines d'études similaires sur le même sujet ne trouvant pas ce résultat. Deux autres enquêtes citées sur les leucémies de l'enfant dans les zones contaminées par les retombées des essais nucléaires russes et américains [Darby 1992, Stevens 1992] 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 [Parkin 1996], 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.

6.2.5 En conclusion : l'article de Brenner et al 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.

D'autres types de relation dose-effet sont compatibles avec les données concernant les tumeurs solides de la cohorte H N et *a fortiori* les leucémies de cette cohorte et les autres données disponibles. Qu'il s'agisse d'un vrai seuil ou d'une pente beaucoup plus faible de la relation dose-effet à faible dose est conjectural et nécessite un effort de recherche. Affirmer l'absence de seuil nous paraît prématuré et discutable.

7 Les implications de la relation dose-effet

L'hypothèse de linéarité sans seuil doit donc être considérée comme un outil empirique forgé pour les besoins de la réglementation à laquelle elle apporte une indiscutable simplicité, au prix toutefois d'une surévaluation, probablement notable, du risque au dessous de quelques dizaines de mSv.

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

7.1 Pour la protection des personnes professionnellement exposées aux rayonnements ionisants. Le système de radioprotection actuel ne fait plus explicitement référence à un « risque maximal acceptable » converti en « dose maximale » grâce à une relation dose-effet. Mais, les irradiations reçues étant considérées comme additives et indépendantes, la référence à une relation linéaire sans seuil est implicite. On peut regretter que le système ne prenne pas en compte le débit de dose, mais la limite actuelle de 20 mSv par an conduit à une protection efficace à tout débit de dose, avec une probable sur-protection à faible débit. Ces 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 réellement évaluée, et dont les conséquences pour certaines professions médicales, et donc pour les malades, peuvent être dommageables.

7.2 La démarche ALARA repose implicitement 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 une nécessité. 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 doivent 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 n'est pas neutre pour établir les priorités d'une politique de santé publique en radioprotection. Si on admet une RLSS, le souci d'efficacité doit conduire préférentiellement à réduire les faibles doses du plus grand nombre ; en revanche si les faibles doses sont proportionnellement affectées 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. La gestion du risque « radon » en est un exemple : faut-il réduire l'exposition déjà très faible des importantes populations de l'Ile-de-France ou concentrer les efforts sur le Massif Central ?

7.4 En pratique médicale, on pourrait, de même être conduit 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 (scanner chez les enfants), stratégie qui serait 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 explicitement de mettre en balance le risque de l'irradiation entraîné par une procédure et le bénéfice attendu par le patient⁷, ce qui pose le problème de la comparaison de deux risques sanitaires. Cette comparaison est faussée, aux dépens des malades, si le mode de calcul aboutit à une surestimation systématique des risques d'un acte médical [Tubiana 2004].

- La loi met ainsi les médecins en demeure d'estimer le risque de très faibles doses (par exemple 0.3 mSv pour une radiographie thoracique, 15 mGy à la thyroïde pour une scintigraphie thyroïdienne) et de le comparer au risque de ne pas faire l'examen. L'utilisation d'une relation linéaire sans seuil, qui n'est pas une véritable « estimation » d'un risque, mais un indicateur réglementaire, pourrait ainsi conduire à faire renoncer à des examens utiles. Si, comme on doit le faire dans la médecine contemporaine, on s'en tient aux risques démontrés, aucun cancer radio-induit n'ayant été mis en évidence chez l'adulte au dessous de 100 mSv à débit de dose élevé (50 mSv chez l'enfant), les risques concernant les procédures diagnostiques utilisant les RI doivent, jusqu'à preuve du contraire, être considérés comme hypothétiques sauf si leur cumul entraîne des doses supérieures à quelques dizaines de mSv, ce qui est le cas pour certains examens par scanner chez l'enfant.
- 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, chez chaque patient évaluer 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.

7.5 Enfin, cette relation est souvent utilisée abusivement en multipliant les effets de doses infimes, estimés par la RLSS, pour de grands effectifs, par exemple pour « calculer » le nombre de morts induits si des millions de personnes étaient exposés à quelques microsievverts. 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

⁷ 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 :

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.

conclusions fantaisistes (par exemple en ce qui concerne les conséquences de l'accident de Tchernobyl) qui, sans justification scientifique, tentent de faire prévaloir l'idée que la moindre irradiation serait dangereuse.

8 Conclusion

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 cancérogènes des rayonnements ionisants.

Bien qu'il reste nécessaire d'approfondir nos connaissances dans ces domaines, 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 capables d'éviter des effets nocifs pour des doses de l'ordre de grandeur de celles reçues du fait du rayonnement naturel (1 à 20 mSv/an). Ces défenses sont progressivement débordées pour des doses supérieures. Les inconnues actuelles concernent surtout les doses intermédiaires entre 20 et 100 mSv et les irradiation modérées (< 500 mSv) à faible débit de dose.

L'épidémiologie, à travers des enquêtes aux effectifs parfois considérables, fournit une estimation raisonnable de l'effet des fortes doses, mais ne donne qu'une borne supérieure, rassurante, des effets des faibles et très faibles doses présentes dans notre environnement. La quantification précise de ces effets est un objectif difficile à atteindre par la seule observation épidémiologique même en comparant des régions géographiques recevant des doses différentes d'irradiation naturelle. Aussi ces enquêtes devront être éclairées par les données de la biologie fondamentale.

Les relations dose-effet sont un outil indispensable pour la caractérisation des risques, et en particulier des effets cancérogènes. La forme attribuée à la relation dose-effet, notamment pour sa composante à l'origine, varie probablement selon le type de cancer, l'âge du sujet, les caractéristiques de l'irradiation. L'expérimentation ainsi que les données cliniques montrent que la forme de la relation dose-effet varie considérablement selon le type de cancer et l'âge du sujet. Une relation obtenue pour l'ensemble des tumeurs solides de sujets d'âge variable peut être linéaire même si pour chacun des cancers considérés sa forme est très différente. Elle peut avoir un intérêt pragmatique en radioprotection entre certaines limites des doses mais n'a aucune validité scientifique pour prédire l'effet des doses beaucoup plus faibles. Dans l'évaluation des risques des faibles doses, notamment dans le cas des examens radiologiques, ces différents facteurs doivent être pris en considération. On est en droit d'espérer que l'avancée des connaissances permettra dans un avenir relativement proche, de disposer de modèles capables de tenir compte de ces divers paramètres. Compte tenu de la complexité de ces phénomènes, et de leur nature différente à faible et à fort débit de dose, l'existence d'une proportionnalité entre la dose et l'effet, de même pente quelle que soit la dose est un postulat très contestable dans le domaine des faibles expositions où l'épidémiologie demeure muette et où la valeur prédictive des fonctions utilisées pour l'extrapolation ne peut pas être considérée comme scientifiquement validée.

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 [Heidenreich 2000, Hoel 1998, Pierce 2003]. Un gros effort mériterait d'être effectué en ce domaine dont l'importance est essentielle pour la quantification des effets des faibles doses.

8-3 La poursuite et l'approfondissement des recherches est nécessaire dans de nombreux autres domaines. En voici une liste non limitative.

- 8.3.1 Les études épidémiologiques permettant d'étudier l'effet des très faibles doses (< 25 mSv). D'abord 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 [Ghiassi-Nejad 2002] et au Brésil, bien qu'il s'agisse de pays où existent des régions avec une irradiation naturelle particulièrement élevée. Mais il faudrait aussi développer les autres études épidémiologiques susceptibles d'apporter les indications dans la gamme de doses 0-50 mSv et analyser le type histologique des cancers en excès. Il existe de grandes contradictions entre les données publiées, il faudrait rechercher comment on peut les interpréter et éventuellement envisager des méta-analyses.
- 8.3.2 Les études expérimentales sur la diminution de la fréquence des cancers après une irradiation (hormesis).
- 8.3.3 Les recherches en radiobiologie et radiocancérogénèse susceptibles d'aider à la compréhension et à la quantification de l'effet des faibles doses (< 200 mSv) et surtout des très faibles doses (< 20 mSv). D'immenses progrès ont été faits au cours de ces dernières années mais il faudrait poursuivre toutes les recherches susceptibles de faire progresser les connaissances dans ce domaine.
- 8.3.4 Les recherches sur la modélisation du processus d'apparition des cancers radio-induits fondées sur les données biologiques actuelles. Ces recherches peuvent en particulier contribuer à l'estimation quantitative des effets des très faibles doses.
- 8.3.5 Les recherches sur les mécanismes biologiques mis en jeu lors de l'exposition à des associations de génotoxiques (par exemple tabac et radon), bien que jusqu'à présent ces recherches soient en général négatives.
- 8.3.6 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.

Remerciements

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

Références

Abelson PH. Risk assessment of low level exposure. *Science* 1994, 265, 1507.

Académie de Médecine - Communiqué « Energie nucléaire et santé ». *Bull. Acad. Natl. Med.* 1999, 183, 1233-1246.

Académie de Médecine – Avis : Irradiation médicale, déchets, désinformation, *Bull. Acad. Natl. Med.* 2001, 185, 1671-1679.

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).

Ames BN, Gold LS. Environmental pollution, pesticides and the prevention of cancer. *Faseb J* 1997, 11, 1041-1052.

Amundson S.A., Lee R.A., Koch-Palz C.A., Bittner M.L., Meltzer P., Trent J.M., Fornace A.J., Jr. Differential responses of stress genes to low dose-rate \square irradiation. *Mol Cancer Res* 2003, 1, 445-452.

- Andersson M ; Storm H.H. Cancer incidence among Danish thotrast-exposed patients. *J. Natl. Cancer Inst.* 1992, 84, 1318-1325.
- Armitage P., Doll R. The age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer* 1954, 8, 1-12.
- Averbeck D. Mécanismes de réparation et mutagenèse radio-induite chez les eucaryotes supérieurs. *Cancer/Radiother* 2000, 4, 1-20.
- 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.
- 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.
- Bakkenist C.J., Kastan M.B. DNA damage activates ATM through intermolecular autophosphorylation and dimer dissociation. *Nature* 2003, 421, 499-506.
- Ballarini F., Biaggi M., Ottolenghi A., Sabora O. Cellular communication and bystander effects : a critical review for modelling low-dose radiation action. *Mutat Res* 2002, 501, 1-12.
- 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.
- 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.
- Baylin S.B., Herman J.G. DNA hypermethylation in tumorigenesis *TIG*, 2000, 16, 168-174.
- 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.
- 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.
- Berrington A., Darby S. Risk of cancer from diagnostic X-Rays, estimates for the UK and 14 ther countries. *Lancet* 2004, 363, 345-351.
- 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.
- 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.
- Bissel M.J., Radisky D. Putting tumours in context. *Nature Reviews/Cancer* 2001, 1, 46-54.
- 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.
- 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.
- Boice J.D., Miller R.W. Childhood and adult cancer after intra-uterine exposure to ionising radiation. *Teratology*, 1999, 59, 227-233.
- 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.
- 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.
- 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.
- Brenner DJ., Little J.B., Sachs RK. The bystander effect in radiation oncogenesis : II. A quantitative model. *Radiat Res* 2001, 155, 402-408.
- Brenner DJ, Sachs RK. Do low dose-rate bystander effects influence domestic radon risks ? *Int J Radiat Biol* 2002 ; 78, 593-604.

- 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.
- Burkart W., Jung T., and Frasc 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, et al. Effecty of low dose rates of external ionizing radiation : cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995, 142, 117-32.
- Chen WC, Luan MC, Shieh ST et al. Is chronic irradiation an effective prophylaxis against cancer ? *J Am Phys Surg* 2004, 9, 6-10.
- Clark W.H. The nature of cancer : morphogenesis and progressive self-disorganization in neoplastic development and progression, *Act. Oncologica* 1995, 34, 3-21.
- Cohen S.M., Ellwein L.B. Cell proliferation in carcinogenesis. *Science* 1990, 249, 503-504.
- 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 sept 17 (epub ahead of print).
- Constantin T., Lartajet R. Mutations différées induites chez une levure par les rayons ultraviolets. *Comptes-rendu Société de biologie.* 1953, 147, 1906.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Dickman PW, Holm LE, Lundell GR, Boice JD, Hall P. Thyroid cancer risk after thyroid examination with 131I : a population based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 2003 ; 106, 580-7.
- 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.
- Di Majo V, Rebessi S, Pazzaglia S, Saran A, Covelli V. Carcinogenesis after low doses of ionizing radiation. *Radiat Res* 2003, 159, 102-108.
- Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997 ;70,130-9.
- Doody MM, Mandel JS, Lubin JH, Boice JD. Mortality among USA radiologic technologists 1926-1990. *Cancer Causes Control* 1998, 9, 67-75.
- Dubertret L, Tubiana M. Soleil et santé. Rapport du groupe de Cancérologie de l'Académie de Médecine. 2004.
- Duport P. A database of cancer induction by low dose radiation in mammals : overview and initial observations. *Int J of Low Radiation* 2003, 1, 120-131.
- Esteller M. Epigenetic lesions causing genetic lesions in human cancer, promote hypermethylation of DNA repair genes. *Eur J Cancer* 2000, 36, 2294-2300.
- Feinendegen LE, Pollycove M. Biological responses to low doses of ionizing radiation: detriment versus hormesis. *J*

Nuclear Medicine 2001, 42, 17N-27N.

Fernet M, Ponette V., Deniaud-Alexandre E. et al. Poly (ADP-Ribrose) polymerase, a major determinant of early cell response X ionising radiation. *Int. J. Radiat. Biol.* 2000, 76, 73-84.

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.

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.

Ghiassi-nejad M, Mortazavi SMJ, Cameron JR, Niroomand-rad A, Karam PA. Very high background radiation area in Ramsar, Iran : preliminary biological studies. *Health Phy* 2002, 22, 87-93.

Giles RH, Van Es JH, Clevers H. Caught up in a Wnt storm : Wnt signaling in cancer. *Biochim. Biophys. Acta.* 2003, 1653, 1-24.

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.

Guo M., Hay BA. Cell proliferation and apoptosis. *Curr. Op. Cell Biol.* 1999, 11, 745-752.

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.

Harvey EB, Boice JD, Honeyman M, FlanneryJT. Prenatal x-ray exposure and childhood cancer in twins. *N Engl J Med* 1985; 312:541-545.

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.

Hickman J.A. Apoptosis and tumorigenesis. *Cur Opin Cell Biol* 2002, 12, 67-72.

Hoel DG, Li P. Threshold models in radiation carcinogenesis. *Health Phys* 1998, 75, 241-250.

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.

Holm LE, Hall P, Wiklund K, et al. Cancer risk after iodine 131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991, 83, 1072-7.

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.

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.

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.

ICRP publication 60 : 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.

Inskip PD, Harvey EB, Boice JD et al. Incidence of cancer in twins. *Cancer Cause and Control* 1991; 1991 2:315-324.

Inskip PD, Ekblom A, Galanti MR, Grimelius L, Boice JDJ. Medical diagnostic x rays and thyroid cancer. *J Natl. Cancer Inst.* 1995; 87: 1613-21.

Iyer R, Lehnert BE. Effect of ionizing radiation in targeted and non-targeted cells. *Arch Biochem Biophys.* 2000, 376, 14-25.

Johansson L. Hormesis, an up date of the present position. *Eur. J. Nuclear Med.* 2003, 30, 921-933.

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.

Jones P.A., Baylin S.B. The fundamental role of epigenetic events in cancer. *Nature Reviews/Genetics* 2002, 3, 415-428.

Kadhim MA. Role of genetic background in induced instability. *Oncogene.* 2003, 22, 6994-9.

Kaiser J. Sipping from a poisoned chalice. *Science* 2003, 302, 376-379.

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.

- 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.
- Kellerer AM, Rossi HH. The theory of dual radiation action. *Cur Top Radiat Res* 1972, 8, 85-90.
- 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.
- Kim PJ, Plescia J, Clevers H, Fearon ER, Altieri DC. Survivin and molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Lancet* 2003, 362, 205-9.
- Khanna KK. Cancer risk and the ATM gene : a continuing debate. *J Natl Cancer Inst* 2000, 92, 795-802.
- Klaunig J.E., Kamendulis L.M., Xu Y. Epigenetic mechanisms of chemical carcinogenesis. *Hum. Exp. Toxicol.* 2000, 19, 543-555.
- Kondo S. Apoptotic repair of genotoxic tissue damage and the role of p53 gene. *Mutat. Res.* 1998, 402, 311-9.
- Kondo S. Health effects of low level radiation. Osaka-Japan. Madison Wis.: Kinki Univ press (1993).
- Kondo S. Tissue misrepair hypothesis for radiation carcinogenesis. *J. Radiat. Res (Tokyo)* 1991, 32 suppl 2, 1-13.
- Lave LB. Hormesis: implications for public policy regarding toxicants. *Annu Rev Public Health* 2001, 22, 63-67.
- 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.
- 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.
- Liotta LA., Kohn E.A., The microenvironment of the tumor-host interface *Nature* 2001 411, 375-379.
- 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.
- 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.
- 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.
- Little JB. Radiation induced genomic instability and bystander effect. Implications for radiation protection. *Radioprotection (Paris)* 2002, 37, 261-284.
- Little JB. Genomic instability and radiation. *J Radiol Prot.* 2003, 23, 173-81.
- Lundell M, Mattsson A, Hakulinen T, Holm LE. Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy. *Radiat. Res.* 1996, 145, 225-30.
- 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.
- 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.
- 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.
- Masse R, Cross F. Risk considerations related to lung modeling. *Health Phys.* 1989, 57, supp 1, 283-289.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Mitchell JR., Hoeijmakers JH, Niedernhofer LJ. Divide and conquer : nucleotide excision repair battles cancer and ageing. *Curr. Opin. Cell. Biol.* 2003, 15, 232-40.

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.

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.

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.

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.

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.

Mole RH. Antenatal irradiation and childhood cancer: causation or coincidence. *British Journal of Cancer* 1974; 30:199-208.

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.

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.

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.

Morin M, Masse R, Lafuma J. Effet cancérigène de l'irradiation gamma à faible débit de dose. *CR Acad Sci Paris* 1990, t 311, Serie 3, 459-466.

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.

Mothersill C, Seymour C. Possible implications of radiation-induced « bystander effects » for radiation protection. *Int J of Low Radiation*. 2003, 1, 34-8.

Mothersill C, Seymour RJ, Seymour CB. Bystander effects in repair-deficient cell lines. *Radiat Res*. 2004 ; 161, 256-63.

Mothersill C, Seymour CB. Radiation-induced bystander effects--implications for cancer. *Nat Rev Cancer*. 2004 Feb;4(2):158-64.

Moustacchi E. DNA damage and repair: consequences on dose-responses. *Mutat Res* 2000, 464, 35-40.

Nagasawa H, Little JB. Induction of sister-chromatid exchanges by extremely low doses of alpha particles. *Cancer Res*. 1992, 52, 6394-6.

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.

NCRP 46 Alpha emitting particles in lungs, 1975.

NCRP N°80 Induction of thyroid cancer by ionizing radiation, 1985

National Council on Radiation Protection and Measurements, NCR N° 104. The relative Biological effectiveness of radiations of different quality, 1990, 218p.

Noguchi K, Shimizu M, Anzai Z. Correlation between natural radiation exposure and cancer mortality in Japan (I). *J Radiat Res* 1986, 27, 191-212.

Nyberg U, Nilsson B, Travis LB, Holm LE, Hall P. Cancer incidence among Swedish patients exposed to radioactive thorotrast: a forty-year follow-up survey. *Radiat Res*. 2002, 157, 419-25.

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).

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.

Pant GS, Kamada N. Chromosome aberrations in normal leukocytes induced by the plasma of exposed individuals. *Hiroshima J Med Sci*. 1977, 26, 149-154.

Pardoll D. T cells and Tumors. *Nature* 2001, 411, 1010-1012.

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.

Pelengaris S., Khan M., Evan G. C-myc : More than just a matter of life and death. *Nature Review Cancer* 2002, 2, 754-776.

Pierce DA, Preston DL. Radiation-related risk at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2000, 154, 178-186.

Pierce DA. Mechanistic models for radiation carcinogenesis and the atomic bomb survivor data. *Radiation Res* 2003, 160, 718-723.

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.

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.

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.

Preston RJ. Radiation biology: concepts for radiation protection. *Health Phys* 2004, 87, 3-14.

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.

Raabe O.G., Comparison of the carcinogenicity of radium and bonesseeking actinides, *Health Phys* 1984, 46, 1241-1248.

Raabe OG, Rosenblatt LS, Schlenker RA. Interspecies scaling of risk for radiation-induced bone cancer. *Int J Radiat Biol* 1990 ;57:1047-1061.

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.

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.

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.

Rico A. Chemo-defence systems. *CR Acad Sc (Sciences de la vie) Paris* 2001 324, 97-106.

Rodvall Y, Hrubec Z, Pershagen G et al. Childhood cancer among Swedish twins. *Cancer Causes and Control* 1992; 3:527-532.

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.

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.

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.

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.

Sakai K. et al. Suppression of mouse tumour induction by chronic low dose-rate gamma-irradiation. *J. Radiat. Res.* 2000, 41, 467.

Sanders CL, McDonald KE, Mahaffey JA. Lung tumor response to inhaled Pu and its implications for radiation protection. *Health Phys.* 1988 Aug;55(2):455-62.

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.

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.

Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, et al. Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res* 2003, 159, 787-98.

Shiloh Y. ATM and related protein kinases : safeguarding genome integrity. *Nat. Rev. Cancer* 2003, 3, 155-68.

Sigurdson AJ, Doody MM, Rao RS, et al. Cancer incidence in the US radiologic technologists health study, 1983-1998 *Cancer* 2003, 97, 3080-9.

Smith LE, Nagar S, Kim GJ, Morgan WF. Radiation-induced genomic instability: radiation quality and dose response. *Health Phys* 2003, 85, 23-9.

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.

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.

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.

Sugahara T., Watanabe M. Epigenetic nature of radiation carcinogenesis at low doses. *Int. J. Occup. Med. Toxicol.* 1994, 3, 129-136.

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.

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.

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.

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.

Totter JR., MacPherson HG. Do childhood cancers result from prenatal x-rays ? *Health Phys.* 1981, 40, 511-24.

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.

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.

Trott K, Roseman M. Molecular mechanism of radiation carcinogenesis and the linear non-threshold dose response model of radiation risk estimation. In: *The effects of low and very low doses of ionizing radiation.* WONUC Conference. Elsevier Science B.U. Amsterdam 2000, p. 65-77.

Tubiana M. The carcinogenic effect of low doses : the validity of the linear no-threshold relationship. *Int J of Low Radiation*, 2003, 1, 1-31.

Tubiana M., Aurengo A., Masse R., Vallerons AJ. Risk of cancer from diagnostic X rays. *Lancet* 2004, 363, 1908.

Ullrich RL, Storer JB, Influence of gamma irradiation on the development of neoplastic disease in mice. Part 1, 2,3, *Radiat Res* 1979, 80, 303-342.

Ullrich RL Tumor induction in BalbC mice after fission neutrons or gamma irradiation, *Radiat Res* 1983, 93, 506-515.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Upton AC Radiation hormesis : data and interpretation. Crit Rev Toxicol 2001, 31 (4-5), 691-695.

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.

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.

Vilenchik MM., Knudson A.G. Jr. 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.

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

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.

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.

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.

Whittemore A.S. Quantitative risk assessment p.116-126 in Cancer epidemiology and prevention (D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni Edit.) Oxford Univ. Press 1996.

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.

Wolff S. The adaptative response in radiobiology. Environ. Health perspect. 1998, 106, 277-283.

Wood RD, Mitchell M, Sgouros J. and Lindahl T. Human DNA repair genes. Science 2001, 10, 1284-1289.

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.

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.

Zeeb H, Blettner M, Langner I, Hammer GP, Ballard TJ, Santaquilani M, Gundestrup M 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.