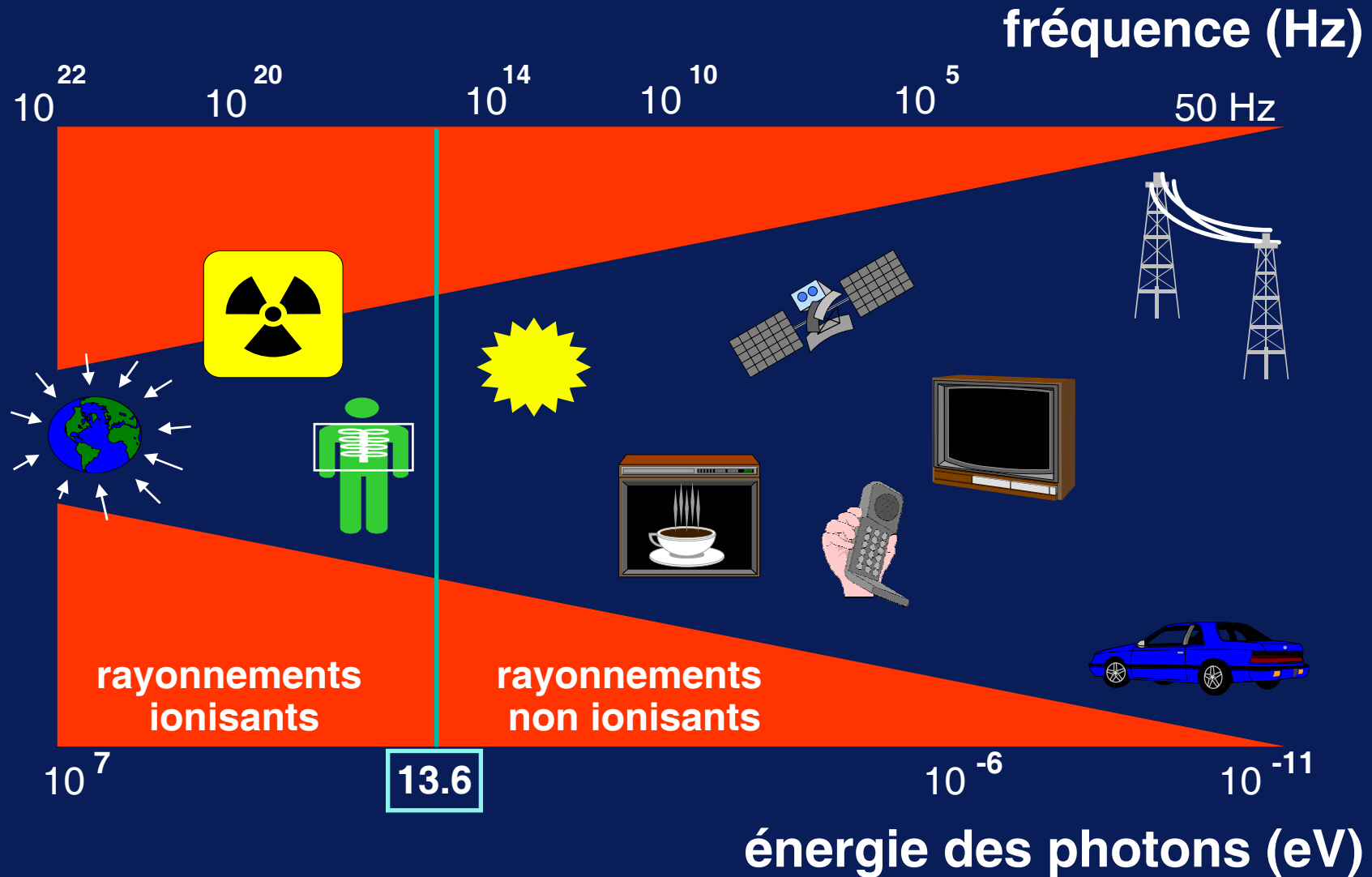


Les faibles doses de rayonnements ionisants

les rayonnements ionisants

rayonnements ionisants et non ionisants



unités

activité : désintégrations par seconde

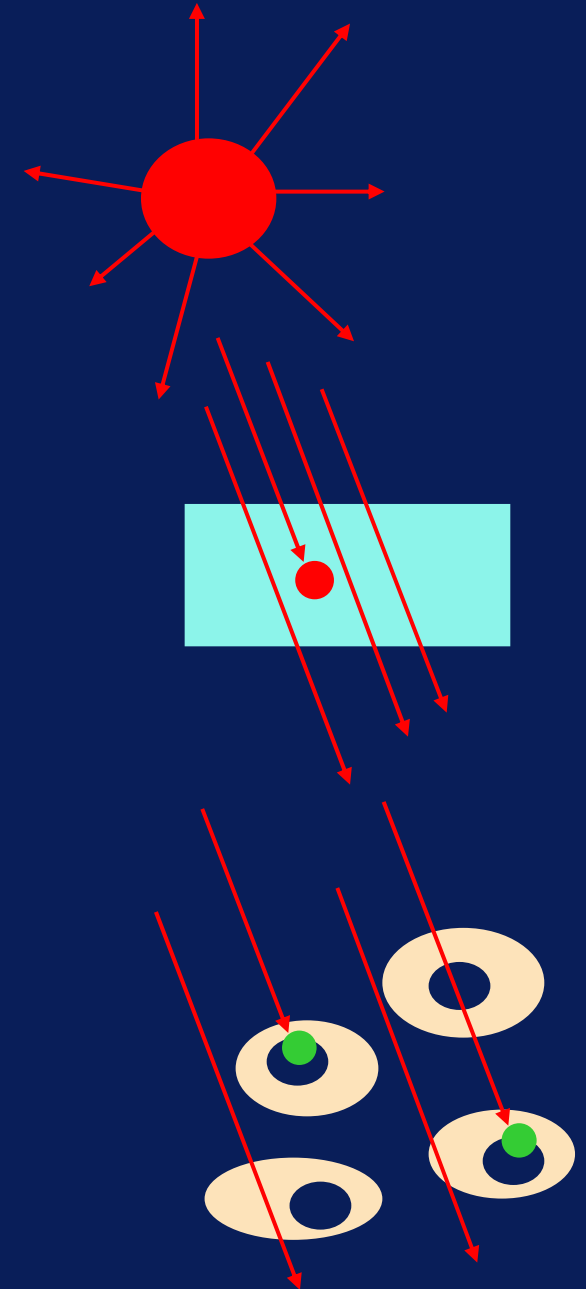
- becquerel **Bq** : 1 désintégration / seconde
- curie **Ci** : 37×10^9 Bq (37 GBq)

dose : énergie absorbée / masse de matière

- gray **Gy** : 1 joule / kilogramme
- faible dose ≤ 100 mGy

dose efficace : indicateur du risque global

- dose absorbée $\times W_R \times W_T$
- sievert **Sv**
- $W_R = 1$ pour RX, bêta et gamma
- $W_T = 0.05$ pour la thyroïde



intérêt et limites de la dose efficace

bien adaptée aux besoins de la radioprotection

unité additive

- exemple

RX : 100 mGy / 50 cm² peau

¹³¹I : 10 mGy / thyroïde

W_R

1

W_T

0,01

%

30 %

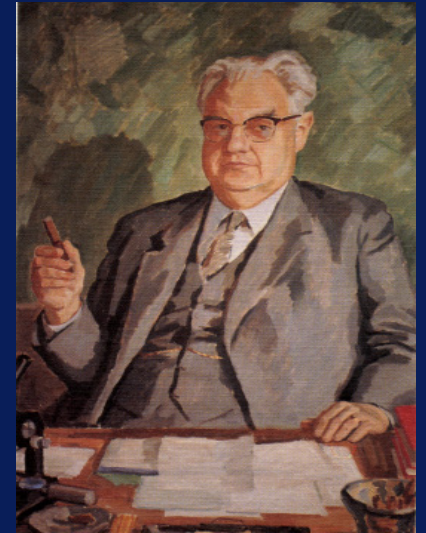
1

0,05

100 %

dose efficace = (100 x 1 x 0,01 x 0,30) + (10 x 1 x 0,05 x 1)

dose efficace = 0,8 mSv



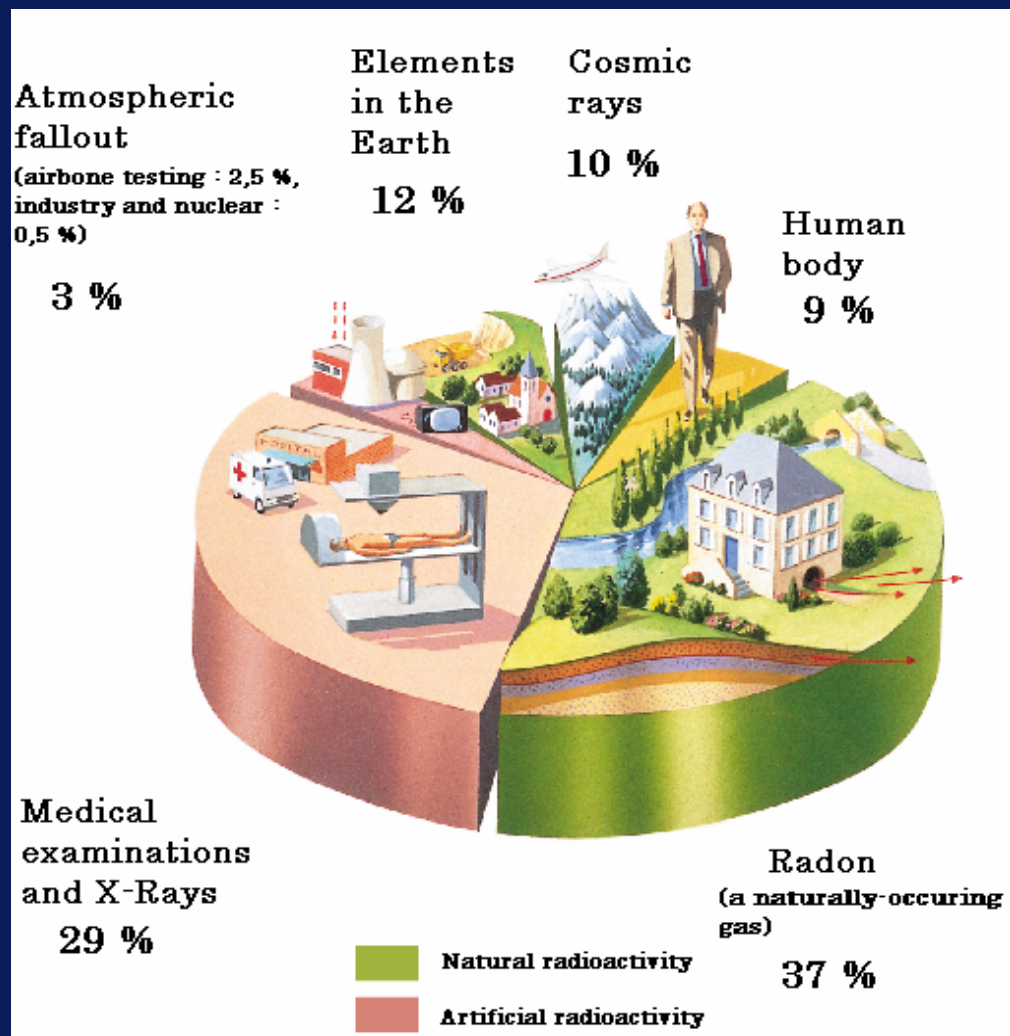
indicateur de risque stochastique (# proportionnel) > 200 mSv

sans valeur probabiliste aux faibles doses

ne tient compte ni du débit de dose, ni de l'âge

Irradiation

naturelle renforcée **médicale** retombées



corps humain 30 %
tellurique 12 %
r. cosmiques 10 %

radon 37 %

médical 29 %

essais nucléaires 2,5 %
industrie 0,5 %

irradiation naturelle

irradiation externe

cosmique	0,4 mSv / an (X 2 / 1500 m altitude)
tellurique	0,4 mSv / an

irradiation interne

^{220}Rn & ^{222}Rn	1,2 mSv / an
^{40}K	0,2 mSv/an
autres	0,2 mSv/an

irradiation naturelle totale

France	2,5 à 5,5 mSv / an
Paris	2,5 mSv / an
Monde	2,5 à 70 mSv / an
# 10^9 ionisations / s (70 kg.)	

irradiation d'origine humaine

retombées des essais nucléaires

quelques μSv / an

industrie nucléaire

en France 0,015 mSv / an

Tchernobyl 0,4 mSv en 1986

0,07 mSv / an 1987 - 1996

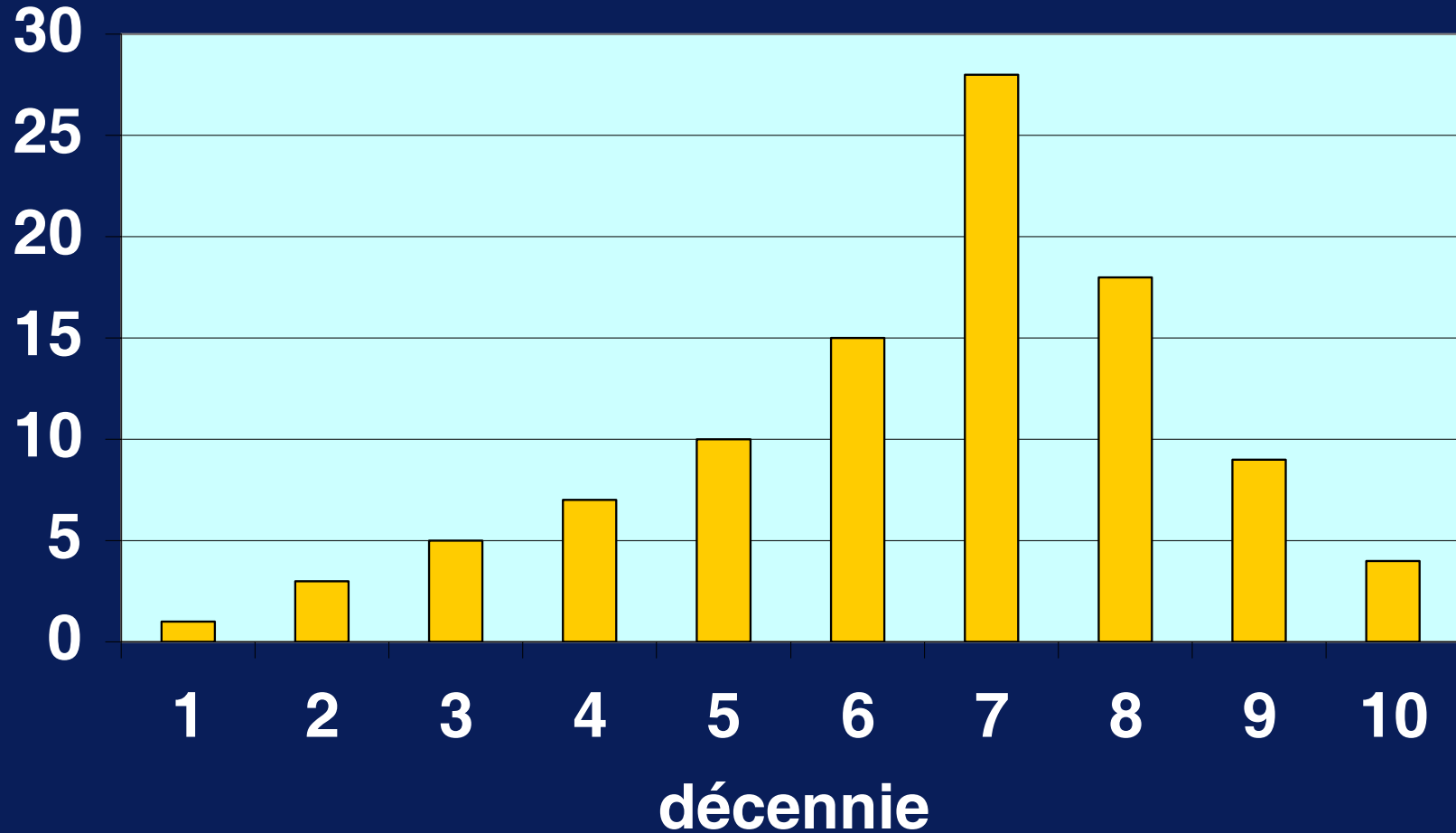
0,04 mSv / an 1997 - 2046

irradiation médicale

0,8 mSv / an en France

très hétérogène (sujets âgés)

exposition radiologique en fonction de l'âge



exposition lors des examens radiologiques

exemples

organe	dose peau mGy	dose efficace mSv
thorax face	0,2 - 0,5	0,015 - 0,15
rachis lombaire	4 - 28	1,5
UIV	40 - 60	3
scanner corps	30 - 60	4 - 10
mammographie	7 - 25	0,5 - 1

exposition lors des examens radiologiques

variabilité : radio du thorax de face

pays	dose peau mGy
Pays-Bas	0,13
Italie	0,14
Royaume Uni	0,19
Belgique	0,38
France	0,47
Grèce	1,93

la loi oblige à estimer le risque des RI

Décret du 24 mars 2003 : 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...



dangerosité supposée des examens radiologiques

Berrington A., Darby S. Lancet 2004

dangers et risques des RI

risques non stochastiques (déterministes)

- se produisent à coup sûr si la dose $> D_{\text{seuil}}$
- gravité croît avec la dose
- exemple : irradiation moëlle osseuse $> 5 \text{ Gy} \Rightarrow$ aplasie
- erythème, brûlure, **aplasie**, **radiomucite aiguë**, **œdème cérébral**
- protection simple

risques stochastiques (aléatoires)

- probabilité croît avec la dose
- gravité indépendante de la dose
- exemple : irradiation thyroïde enfant $> 100 \text{ mGy}$ fort dd $\Rightarrow$ ETD
- cancérogénèse, malformations congénitales héréditaires (?)
- protection complexe : exposition, modèle dose-risque, seuils

la cancérogenèse

cancérogenèse : un processus darwinien complexe

1 - autonomie de division

activation de facteurs de croissance

2 - échappement aux mécanismes anti-prolifération

inactivation de gènes suppresseurs de tumeur

3 - immortalisation

altération des mécanismes d'apoptose

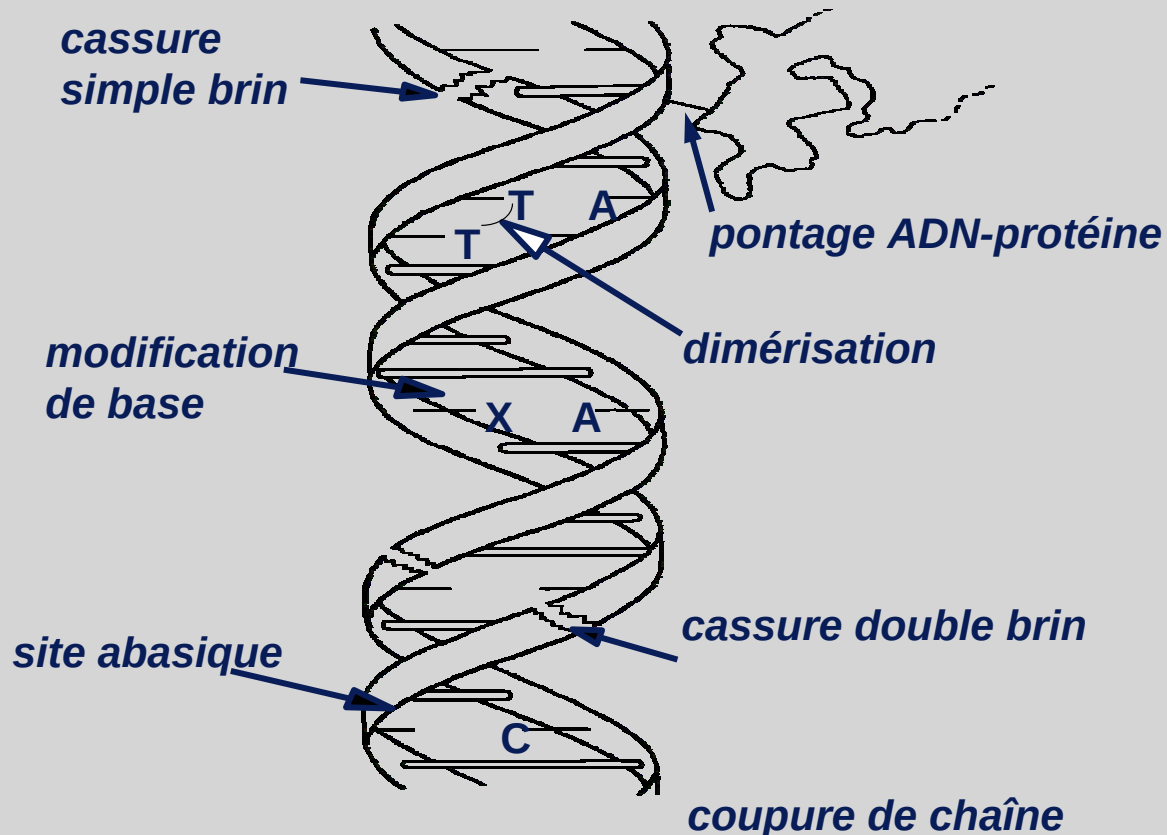
maintien de la taille des télomères

4 - échappement au contrôle par les cellules voisines

5 - échappement au contrôle immunitaire

lésions de l'ADN

- ionisations
- radicaux libres très réactifs
 H_2O_2 ou peroxydes RO_2



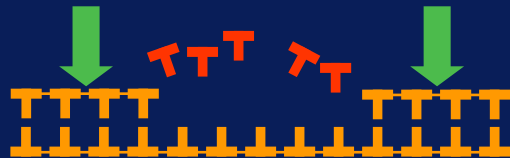
métabolisme oxydatif

- cassures simple brin
3 000 / j / cellule
- lésions de base
3000 / j / cellule
- cassures double brin
8 / j / cellule

réparation d'une lésion monobrin d'ADN



cassure simple brin



section du brin : **endonucléase**



élimination



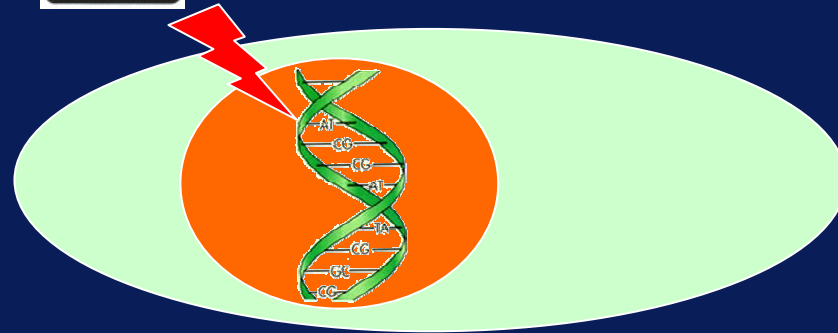
synthèse brin : **polymérase**



liaison : **ligase**

rayonnement
ionisant

lésions de
l'ADN
signalisation

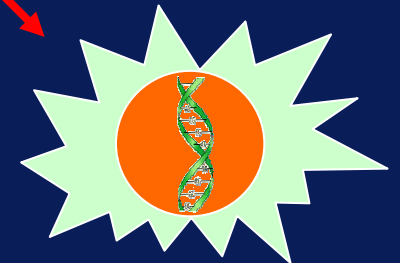
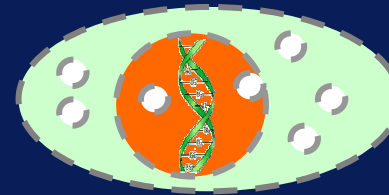
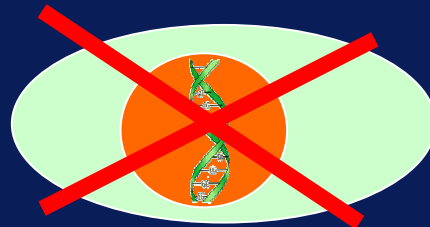
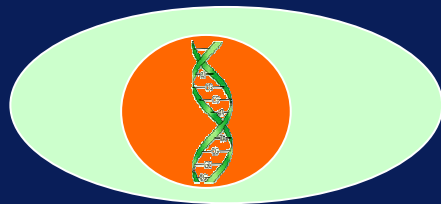


réparation
fidèle

pas de
réparation

réparation
fautive

mutations



intégrité
génomique

mort
mitotique

apoptose

cancer
radioinduit

cancérogenèse thyroïdienne



ret



**micro-cancer
papillaire**

p16



**cancer
papillaire**

p53



**cancer
indifférencié**

cancer thyroïdien radioinduit



proto-oncogène ret
réarrangement + PTC
oncogène ret-PTC1..7

inactif
activité tyrosine-kinase
prolifération limitée

gène suppresseur de tumeur p16^{ink4a}

inhibe l'activité kinase nécessaire au cycle cellulaire

perte de fonction
prolifération illimitée

les données des études épidémiologiques

études épidémiologiques de cohorte

- **population exposée**
dose
pathologie
10 000 personnes x 10 ans
250 mSv + irradiation naturelle
2200 cancers
- **population témoin**
dose
pathologie
10 000 personnes (âge, sexe)
irradiation naturelle
2000 cancers
- **cancers en excès**
 $2200 - 2000 = 200$ cancers
- **Risque Relatif**
 $RR = 2200 / 2000 = 1,1$
- **Excès de Risque Relatif**
 $ERR = 200 / 2000 = 10\%$
- **Intervalle de Confiance**
IC [3% - 16%] significatif !

études épidémiologiques cas - témoins

- **N personnes malades**
exposés M^+ / non exposés M^- : estimation rétrospective
- **N témoins bien portants (âge, sexe)**
exposés B^+ / non exposés B^- : estimation rétrospective

	exposés	non exposés
malades	M^+	M^-
bien portants	B^+	B^-

odd ratio $OR = (M^+ / M^-) / (B^+ / B^-)$

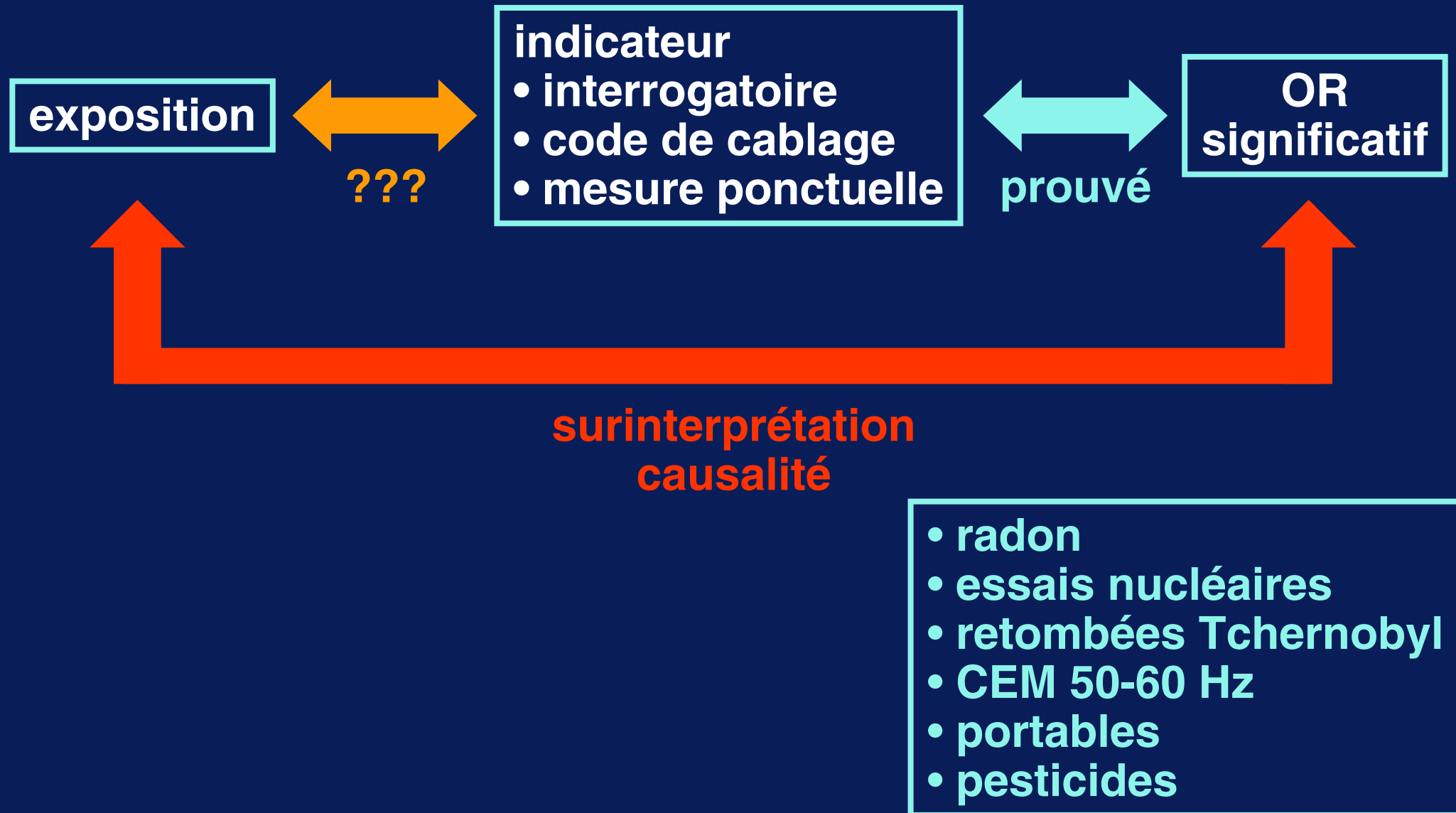
OR $\neq$ RR

IC comparé à 1

les études cas-témoins

- les plus nombreuses
- faiblesses
 - estimation rétrospective de l'exposition
 - facteurs de confusion
 - incertitudes
 - biais d'anamnèse
 - amalgame exposition / indicateur d'exposition
 - surinterprétation de la causalité
- avantages
 - pathologies rares
 - durée raisonnable
 - publiables quelles que soient leurs faiblesses

les indicateurs d'exposition



puissance des études épidémiologiques

dose	effectif
1000 mSv	500 personnes
100 mSv	50.000 personnes
10 mSv	5.000.000 personnes

rayons cosmiques

- niveau de la mer 0,25 mSv / an
- Mexico (2240 m) 0,80 mSv / an

exposition externe aux rayonnements terrestres

- moyenne 0,9 mSv / an
- Espirito Santo (Brésil) 35 mSv / an
- Limousin 1,20 mSv / an

exposition interne liée aux eaux de boisson

- eau de St Alban 1,25 mSv / an

études épidémiologiques sur les faibles doses

amalgame des expositions à faibles et fortes doses

hypothèse implicite : défenses d'efficacité comparable

hypothèse infirmée par les données biologiques récentes

« raisonnement » circulaire

postulat : RLSS

$ERR = k.D$

fortes expositions

=> k significativement > 0

=> toute dose a un ERR significativement > 0

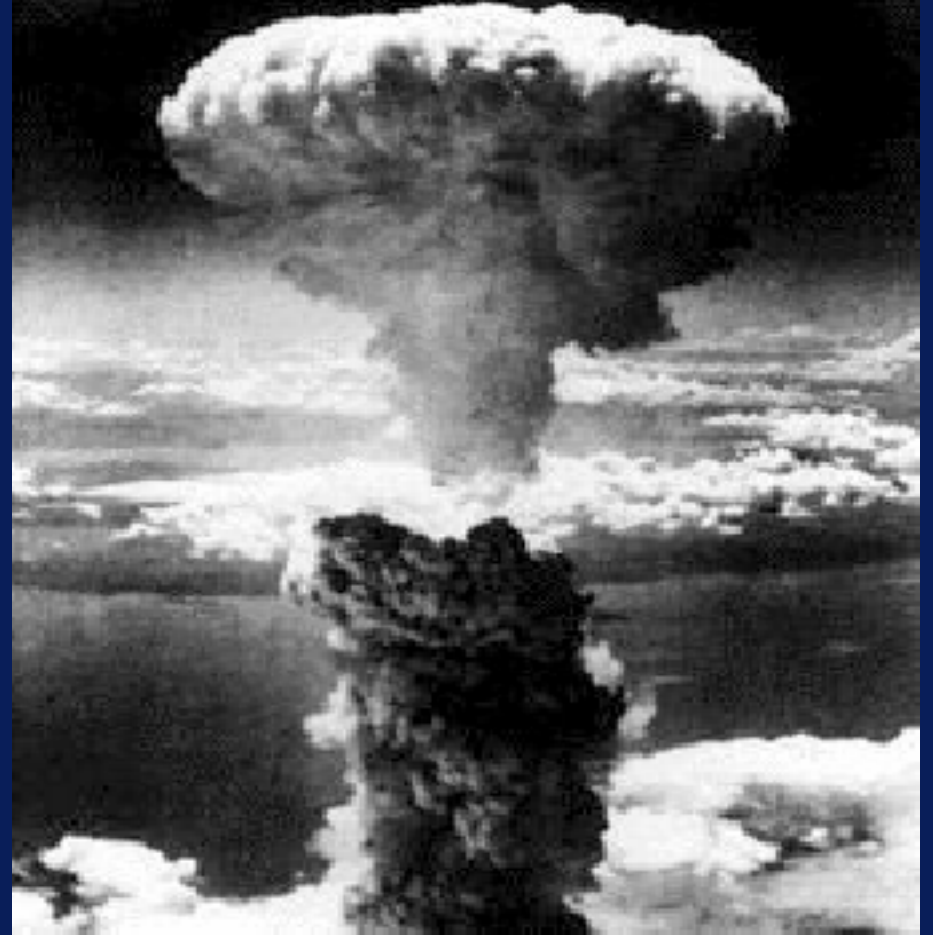
=> RLSS justifiée !

incertitudes sur les expositions non prises en compte

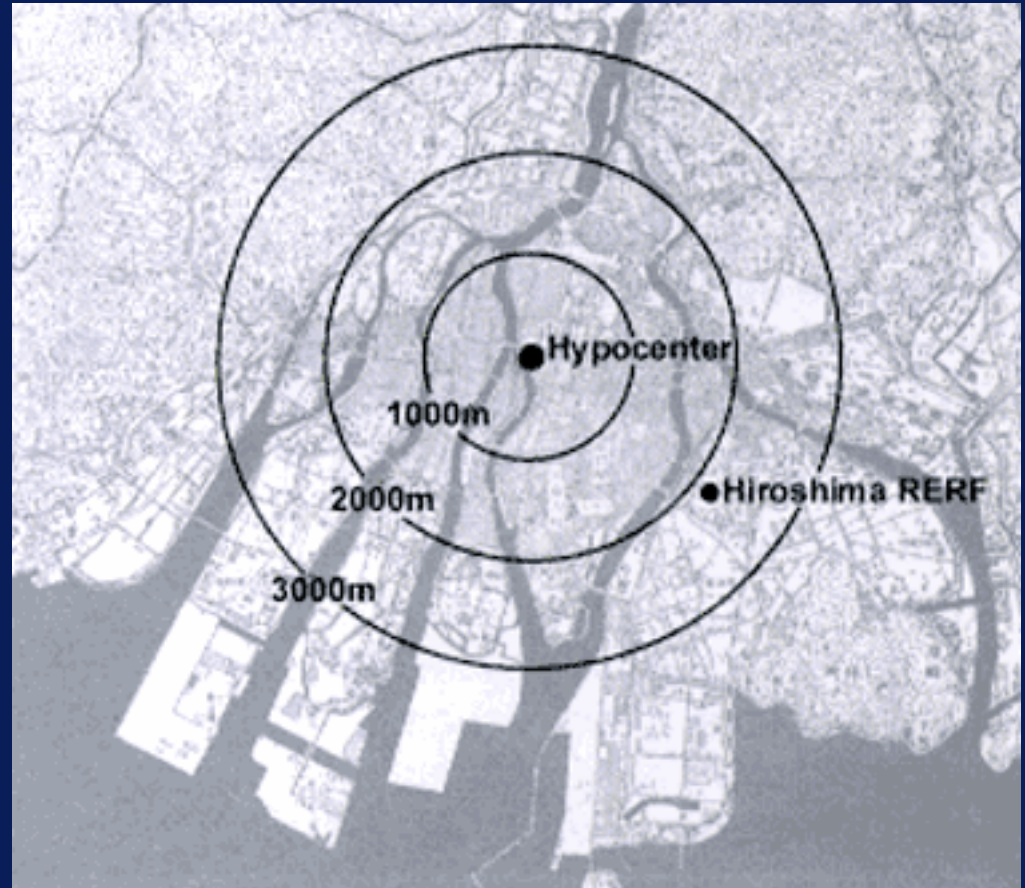
Hiroshima 6 août 1945

Nagasaki 9 août 1945

- **240 000 morts**



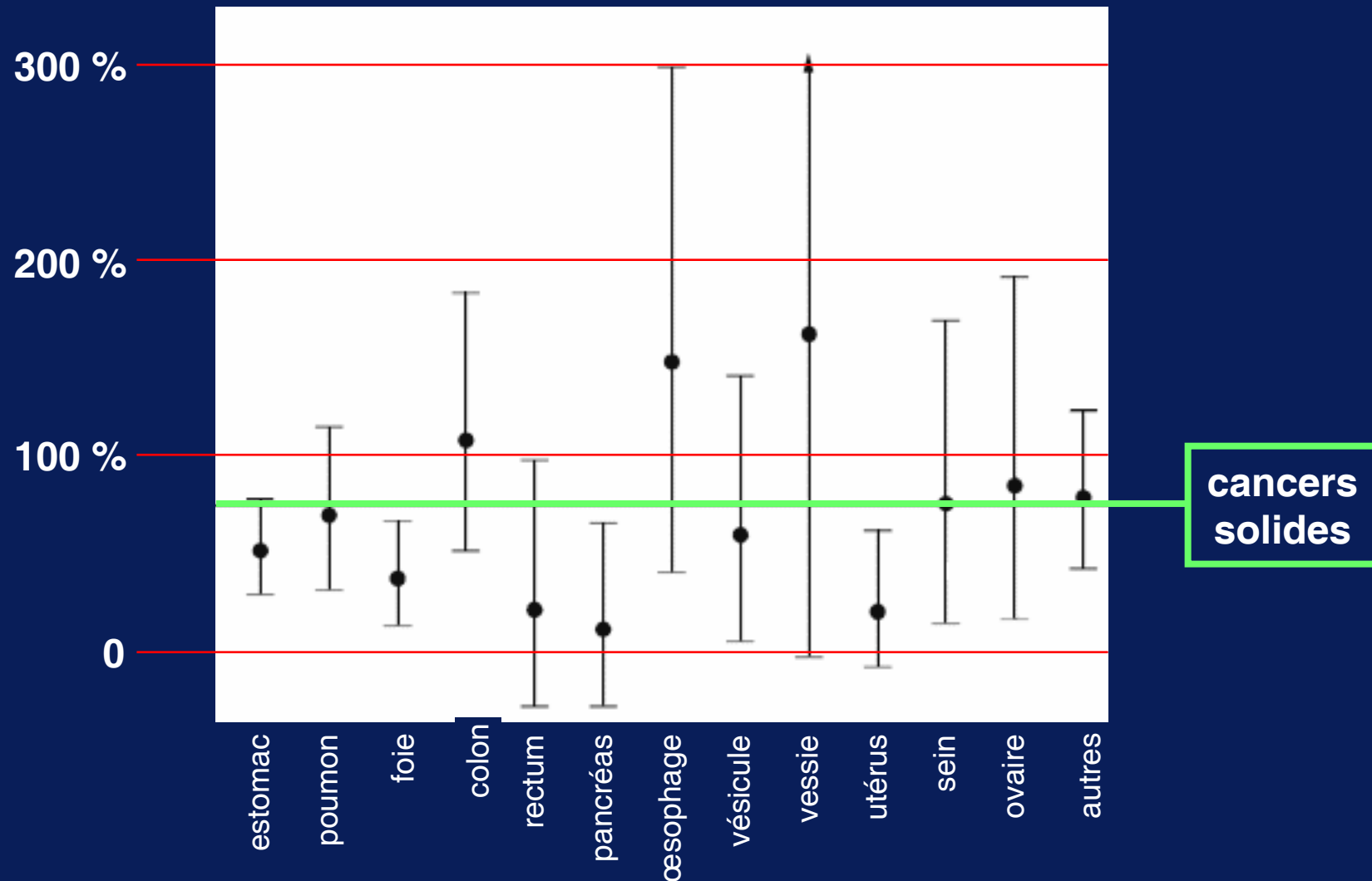
Radiation Effects Research Foundation Hiroshima



- Life Span Study (LSS) : 120 000 survivors

cancers solides

excès de risque relatif de décès par sievert



études épidémiologiques

Hiroshima-Nagasaki
76.000 ; M 200 mSv

leucémies seuil # 150 mSv
cancers solides NS < 100 mSv

CIRC 1995
96.000 T. nucléaire

leucémies NS < 400 mSv
cancers solides NS

CIRC 2005 (BMJ)
600.000 T. Nucléaire

leucémies et cancers solides
NS < 100 mSv

radiologues > 1960
220.000 ; 10 - 50 mSv / an

leucémies NS
cancers solides NS

navigants
47.000 ; 1,5 - 6 mSv / an

leucémies NS
cancers solides NS
(mélanomes)

études épidémiologiques

examens médicaux

leucémies NS
cancers sein >> 100 mSv

radiothérapie

7.700 cancer du sein

NS si séances ≤ 150 mSv
cancers solides NS

Kerala

100.000 ; ...70 mSv / an

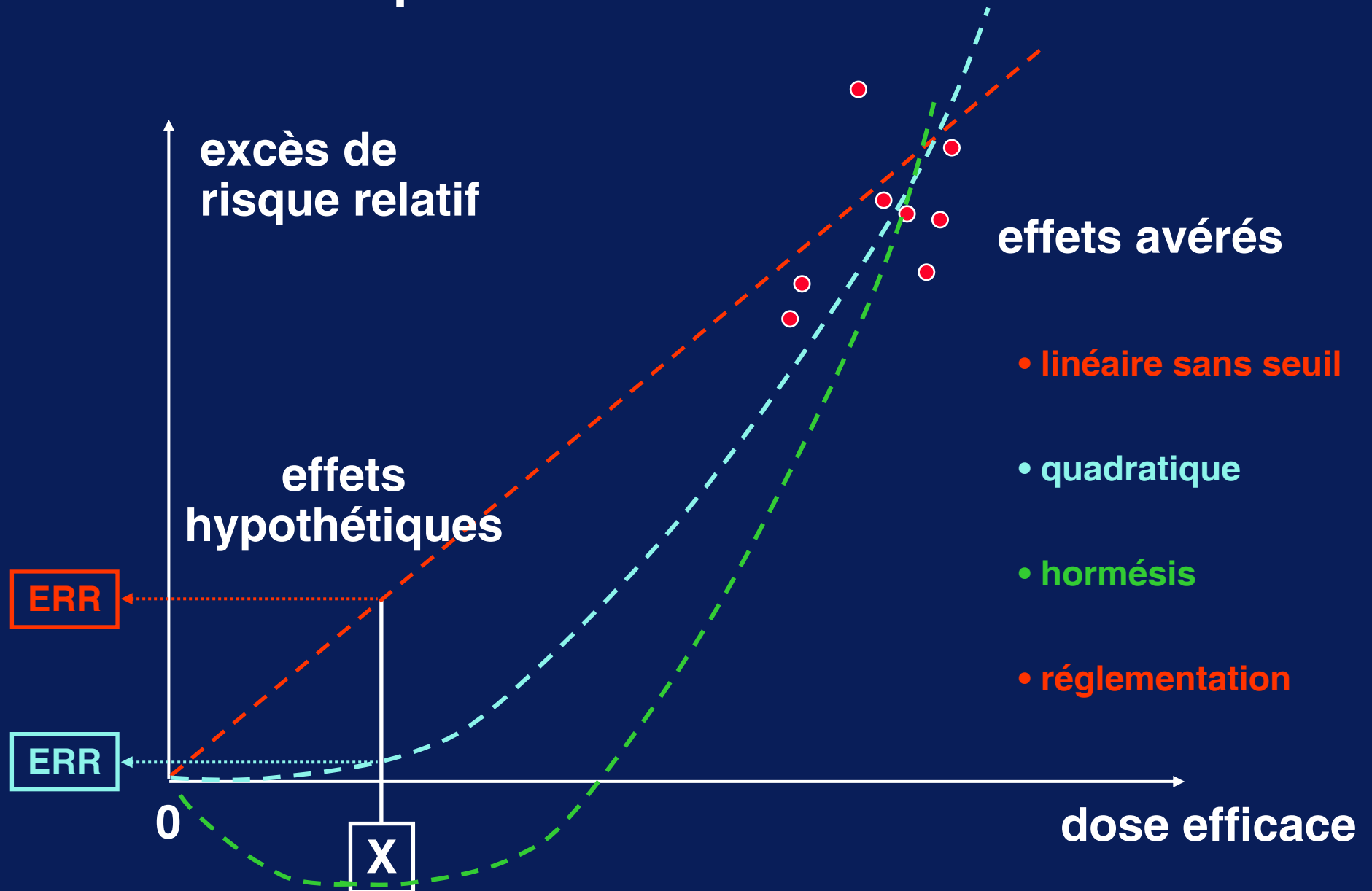
leucémies NS
cancers solides NS

Yangjiang

100.000 ; 2 - 6 mSv / an

leucémies NS
cancers solides NS

évaluation du risque des faibles doses



F. de Vathaire

Etudes de cohorte sur les faibles doses de RI
Doses < 100 mSv

Effectif	415.000
Suivi	18 ans
Cancers solides	ERR = - 0,012 [-0,041 / +0,017]
Leucémies	ERR = +0,032 [-0,011 / +0,019]

existence hormesis

P. Duport. *Int J Low Rad.* 2003

méta-analyse sur ensemble expériences publiées

60 000 souris

hormesis : 40 % des séries expérimentales

pour des doses # 200-250 mSv

Portess D. *Cancer Res.* 2007

**Low-dose irradiation of nontransformed cells stimulate
the selective removal of precancerous cells via intercellular
induction of apoptosis**

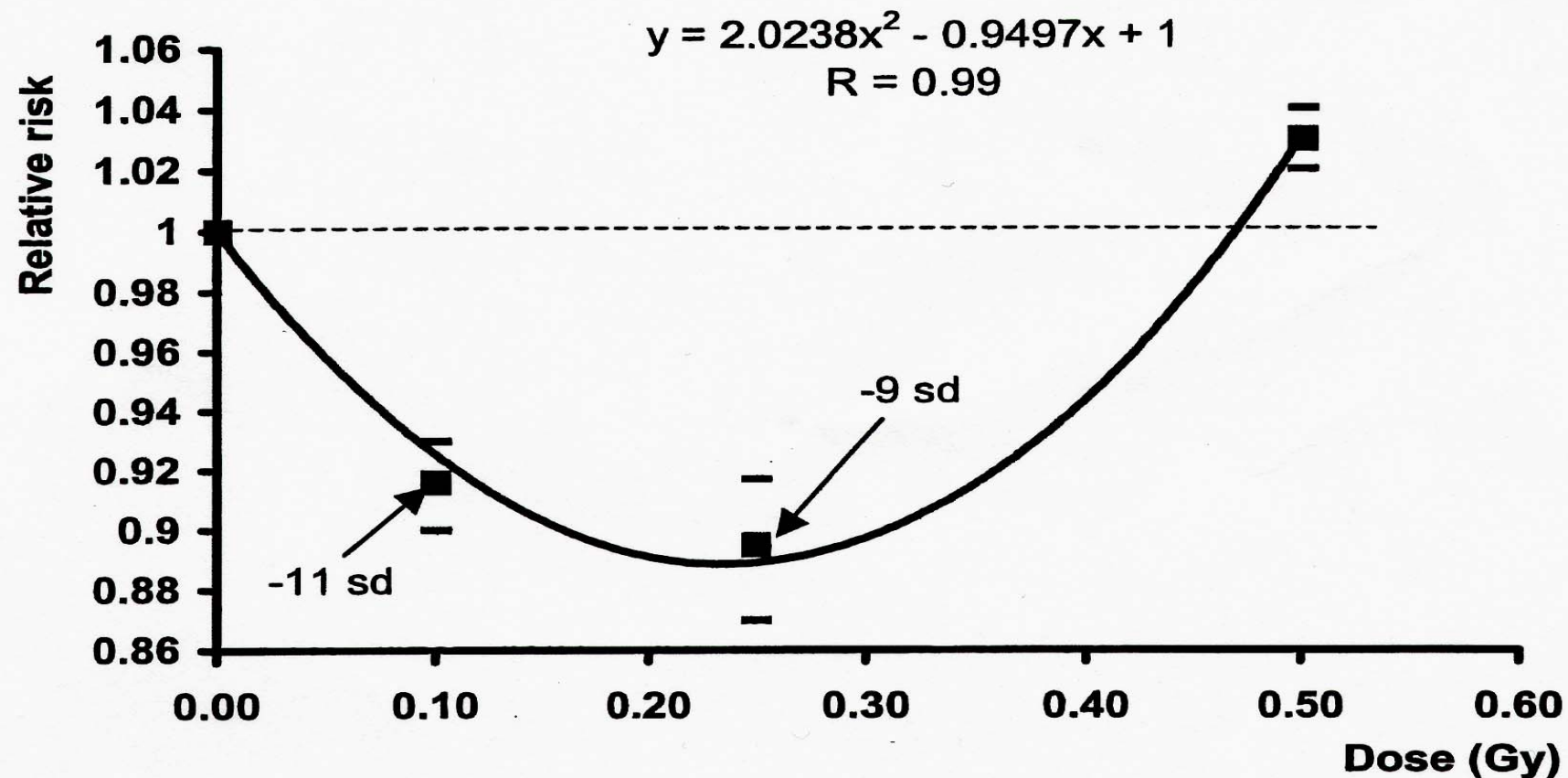
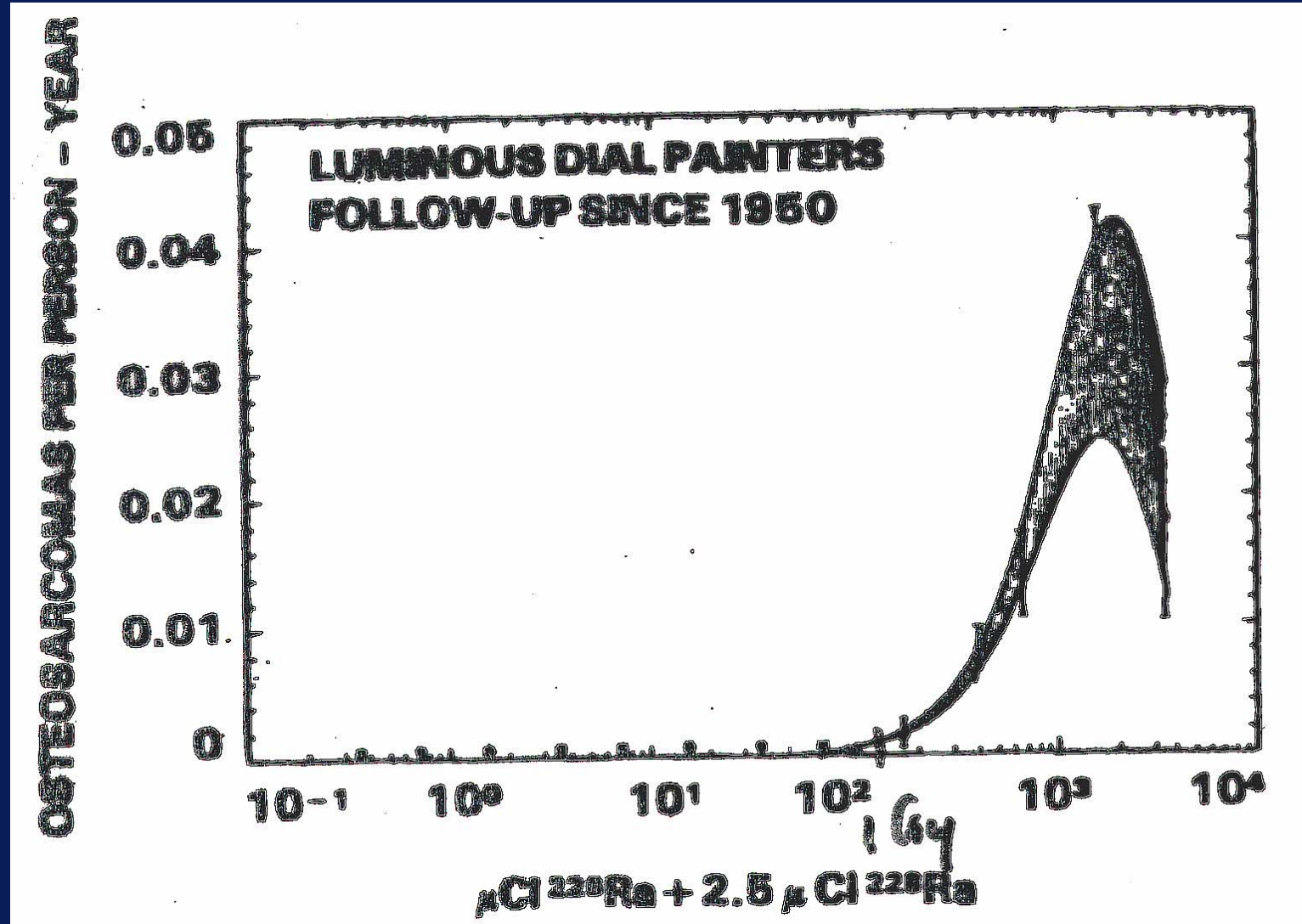
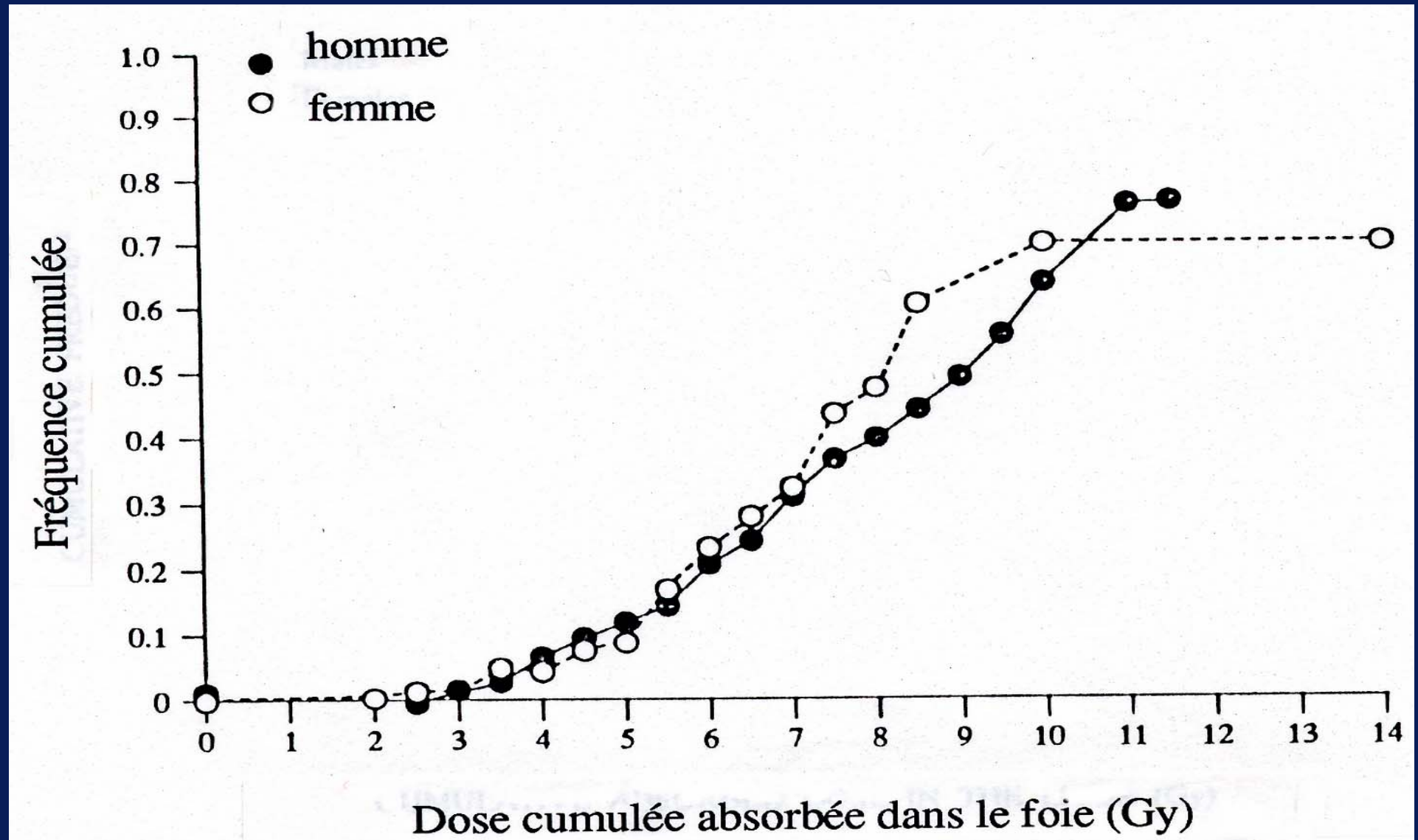


Figure 2: Relative risk for all cancers in mice exposed to gamma radiation (reticular tissue and solid cancers) (Ullrich and Storer 1979, 1979a)

peintres des cadrans lumineux ^{226}Ra ^{228}Ra *Rowland*



cancer du foie et Thorotrast



les données récentes de la radiobiologie

la cellule n'est pas isolée et se défend

modèle classique : évolution linéaire

- mutations indépendantes

événements physiques initiaux proportionnels à la dose

- indépendants
- $1 \text{ CDB} \neq 1 \text{ CSB} + 1 \text{ CSB}$
- 1 mGy entraîne
 - 1 CSB / cellule
 - 1 CDB / 25 cellules
 - 1 aberration chromosomique / 10.000 cellules

mécanismes de défense fortement non linéaires

- leur mise en œuvre successive dépend
 - de la dose
 - du débit de dose (nombre de lésions simultanées)
 - des cellules voisines
 - de la surveillance immunitaire

une défense au moindre coût

état basal : métabolisme oxydatif / irradiation naturelle

- 3000 à 10 000 CSB / cellule / jour
- 8 à 50 CDB / cellule / jour
- systèmes de réparation basal activés

très faible dose (qq mGy) et débit de dose (< 5 mGy / min)

- pas de signalisation supplémentaire
- les lésions complexes ne sont pas réparées
- mort cellulaire

Rothkamm - Lobrich. *PNAS* 2003 ; Collis. *J Biol Chem* 2004

et pour quelques mGy de plus

- signalisation
- sans induction de systèmes de réparation
- les lésions simples sont réparées
- les lésions complexes conduisent à l'apoptose

une défense au moindre coût ...

de quelques mGy à # 100 - 200 mGy

- signalisation
- induction de systèmes de réparation
- leur efficacité diminue avec la dose
- apoptose / réparation

au delà de 100 - 200 mGy

- la réparation est impérative pour la fonction tissulaire
- les lésions complexes sont réparées avec risque d'erreur
- la cancérogénicité augmente
- le risque de cancer est le prix de la réparation

au delà de 500 mGy

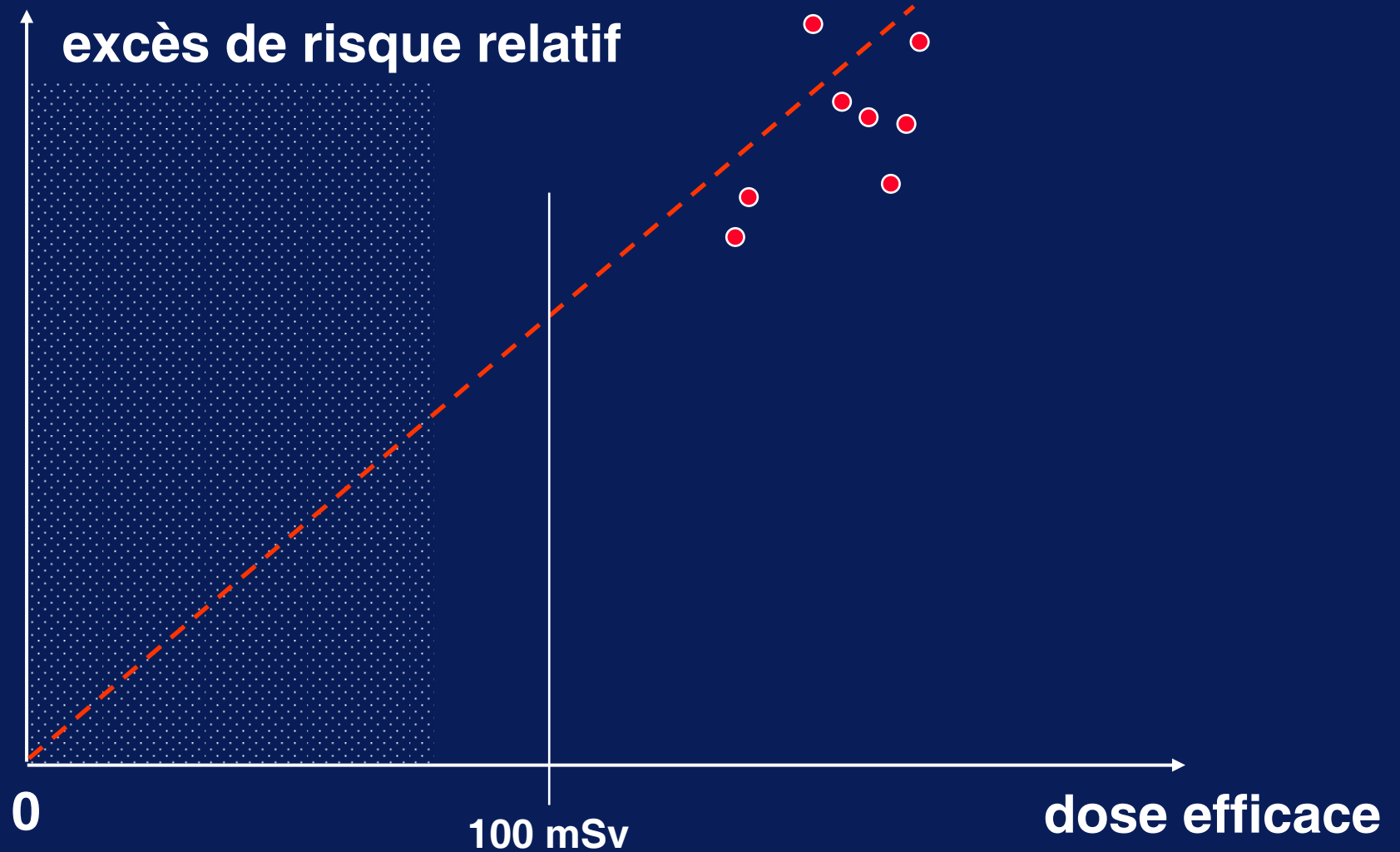
- stimulation de processus de prolifération
- facteur épigénétique

effet bystander - instabilité génétique

après irradiation

- effet mutagène cellules voisines
- instabilité génétique dans descendants cellulaires

malgré l'accumulation expériences effectuées
depuis 10 ans aucune preuve d'un effet
cancérogène à faible dose avec des radiations de
faible TEL (X, bêta, gamma)



élimination

réparation

prolifération

quels enjeux ?

protection des travailleurs
20 mSv / an

ALARA

radon
> 1000 Bq/m³

procédures diagnostiques

calcul d'impact

protection efficace
radiologie interventionnelle

bénéfice sanitaire ?
évaluation coût / bénéfice

Ile- de-France ?
Massif Central ?

évaluation bénéfice / risque
risque < 100 mSv hypothétique
problème du cumul

μ dose x grand effectif x RLSS
aucune justification

recherche

technique des examens radiologiques

réduire les doses chez l'enfant (EOS)

scanner (20 à 30 mSv), prématurés, sportifs

radiobiologie *in vitro* et *in vivo*

mécanismes influençant la réparation de l'ADN

effet bystander, instabilité génétique, hormésis

quantification (modélisation)

susceptibilité individuelle

épidémiologie

méta-analyse faibles doses

irradiation naturelle (Brésil - Iran)

expositions chroniques

généotoxiques chimiques

conclusion

une relation linéaire sans seuil ne peut pas être utilisée pour prévoir le nombre de cancers induits par les faibles doses de RI

cela ne remet en cause

- ni la réglementation
- ni les principes de la radioprotection médicale
 - justification et optimisation

les études épidémiologiques pour les faibles doses / DD

- donnent une borne supérieure du risque
- ne donnent pas de quantification directement utilisable

besoins de la radioprotection

- nécessitent une quantification précise des risques
- très faibles doses / très faibles débits de dose
- qui prenne en compte l'évolution des connaissances

la relation dose-effet et l'estimation des effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants

Maurice TUBIANA, André AURENGO, Dietrich AVERBECK
André BONNIN, Bernard LE GUEN, Roland MASSE, Roger MONIER
Alain-Jacques VALLERON, Florent de VATHAIRE



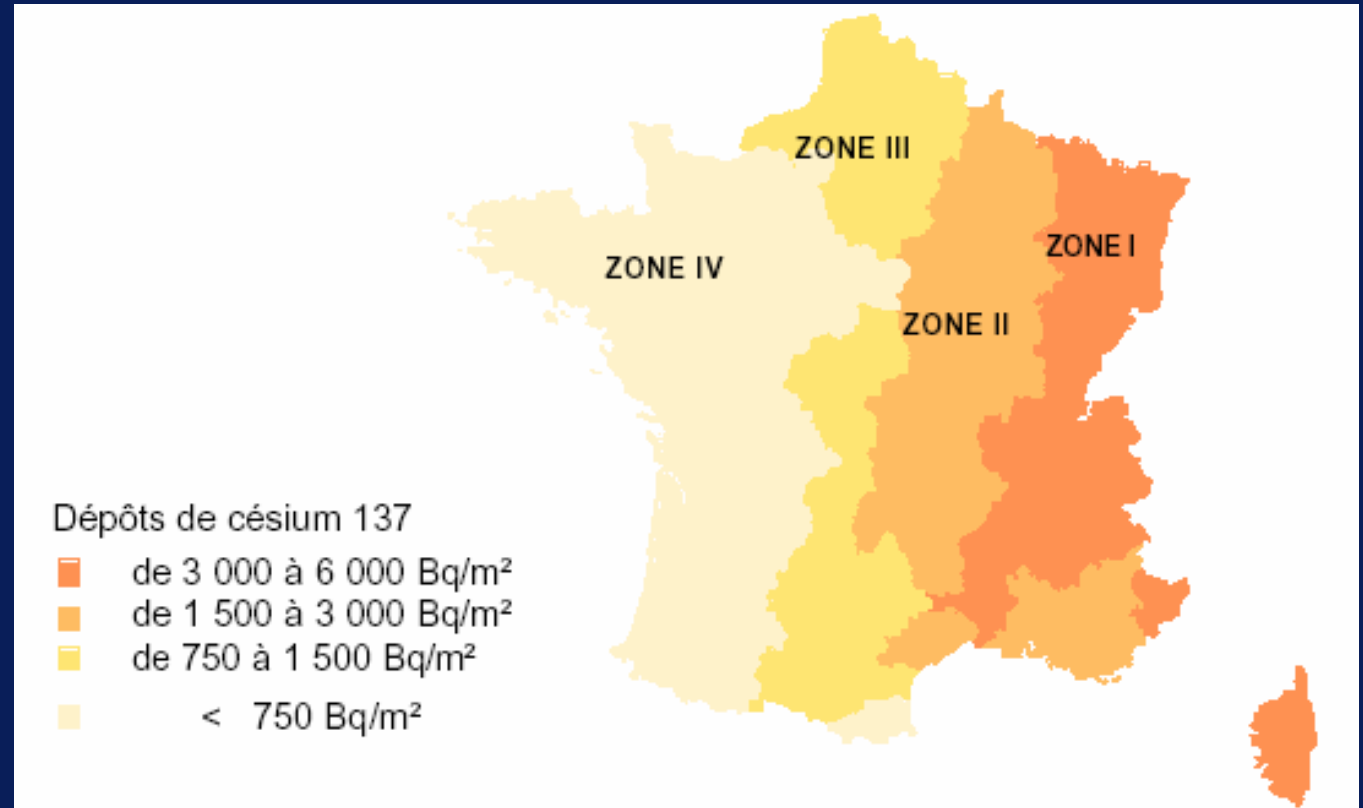
<http://www.academie-medecine.fr/>
<http://www.academie-sciences.fr/>

Examens radiologiques	Dose efficace moyenne (mSv)	Nombre équivalent de clichés thoraciques	Durée équivalente d'exposition naturelle
Membres et articulations	< 0,01	< 0,5	< 1,5 jour
Thorax (1 cliché postéro-antérieur)	0,02	1	3 jours
Crâne	0,07	3,5	11 jours
Rachis dorsal	0,7	35	4 mois
Rachis lombaire	1,3	65	7 mois
Hanche	0,3	15	7 semaines
Bassin	0,7	35	4 mois
Abdomen sans préparation	1,0	50	6 mois
Urographie intraveineuse	2,5	125	14 mois
Transit gastro-duodéal	3	150	16 mois
Lavement baryté	7	350	3,2 ans
Scanographie crânienne	2,3	115	1 <an
Scanographie thoracique	8	400	3,6 ans
Scanner abdomino-pelvien	10	500	4,5 ans

les retombées de Tchernobyl en France

modélisation IPSN 1997 : Astral

- fondé sur les produits alimentaires
- validé avec de nombreuses données
- dépôts « équivalents »
- biais de sélection des données



conséquences de l'accident de Tchernobyl en France

- dose efficace globale maximale

1986	0,4 mSv	(2,5 mSv*)
1987-1996	0,7 mSv	(25 mSv*)
1997-2046	0,4 mSv	(125 mSv*)

total / 60 ans	1,5 mSv	(150 mSv*)
----------------	---------	------------

- irradiation thyroïdienne maximale

adulte	0,5 - 2 mGy	(2,5 mGy*)
5 ans	6,5 - 16 mGy	(2,5 mGy*)

- autarcie ?

* irradiation naturelle à Paris



	< 0,2 mSv
	0,6 mSv
	0,8 mSv
	1,5 mSv

débits de dose

naturel	0,3 $\mu\text{Gy} / \text{h}$
1 mGy ^{131}I	5 $\mu\text{Gy} / \text{h}$
1 mGy ^{132}I	400 $\mu\text{Gy} / \text{h}$

rapport InVS - IPSN 2001

période	K spontanés	K en excès
1991-2000	97 ± 20	0,5 à 22
1991-2015	899 ± 60	7 à 55

« Compte tenu des limites méthodologiques indiquées ci-dessus et des incertitudes sur l'existence d'un risque aux faibles doses, il est aussi possible que l'excès réel de risque de cancer thyroïdien, aux niveaux de dose considérés ici, soit nul. »