


UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE
ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

Les activités de l' UNSCEAR

les résultats scientifiques et l'évolution du mode de gestion de la radioprotection

GT CIPR -15 juin 07
La délégation française à l'UNSCEAR
J-F Lacronique / A.Flüry-Herard, D Averbeck, M Bourguignon,
J.Lallemand, J-J Leguay, R Maximilien, A Rannou, M Tirmarche

Avec les remerciements à Malcolm Crick, Secrétaire scientifique de l'UNSCEAR




Mandat de L'UNSCEAR

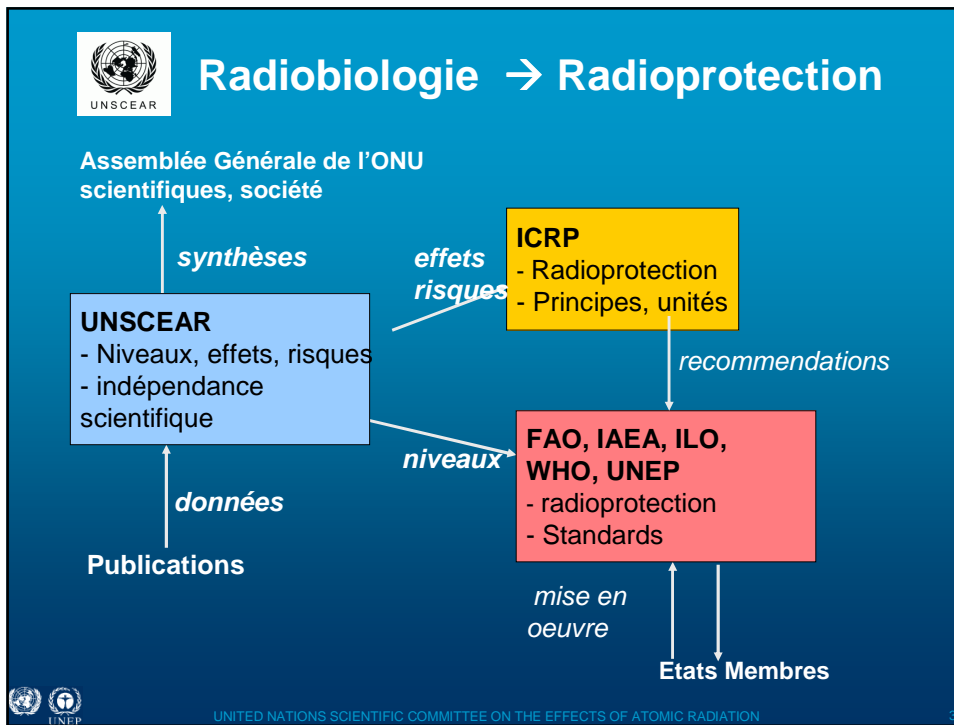


- Créé par une résolution de l'Assemblée Générale des Nations Unies en 1955
- Mandat renouvelé chaque année
- Evalue les **niveaux, effets & risques des rayonnements**
- Fait connaître les résultats de ses travaux à l'AG de l'ONU
- Approuve les "annexes" pour publication
- Introduit, modifie, ajuste les niveaux de risque



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

2



Les rapports récents (2000/1)

UNSCHEAR logo

SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION
United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
UNSCHEAR 2000 Report to the General Assembly
with Scientific Annexes
VOLUME 1: SOURCES

SOURCES

SOURCES AND EFFECTS OF IONIZING RADIATION
United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
UNSCHEAR 2000 Report to the General Assembly
with Scientific Annexes
VOLUME 1: EFFECTS

EFFECTS

HEREDITARY EFFECTS OF RADIATION
United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
UNSCHEAR 2001 Report to the General Assembly
with Scientific Annexes

HEREDITARY EFFECTS

UNEP logo

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

Issued every 5-6 years

4



UNSCEAR Etats Membres

- Argentina
- Brazil
- Mexico
- Peru
- Australia
- China
- India
- Indonesia
- Japan
- Canada
- USA

- Egypt
- Sudan
- Belgium
- France
- Germany
- Poland
- Russia
- Slovakia
- Sweden
- UK




**Belarus
Finland
Korea, Rep. of
Pakistan
Spain
Ukraine**
ont exprimé leur intérêt à rejoindre
l'UNSCEAR ;
Décision fin 2007 (AG de l'ONU)

Scientifiques de 21 Etats Membres de l'ONU

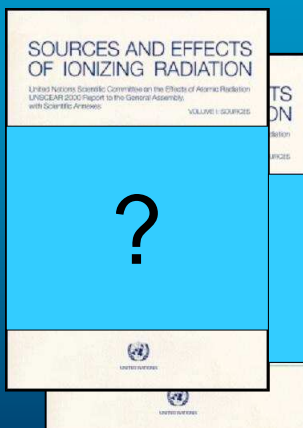


UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

5



Les rapports à paraître (2007)



Epidémiologie
cancers (A)
affections cardiovasculaires (E)


Effets biologiques
non ciblés et retardés (C)
système immunitaire (D)

Radon: évaluation
expositions et effets (E)




UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

6



Publication

- L'UNSCEAR a demandé de compléter les rapports avant publication, d'inclure la revue des références récentes
- 5 rapports :
 - publication en 2 volumes au 3^e et 4^e trimestre 2007
 - Documents de travail en préparation : approbation prévue en 2008



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 7



55^e session du 21-25 mai 2007

- **Approbation envisagée en 2008**
 - **Chernobyl radiation levels and effects**
 - Actualisation des données sur :
 - Estimation des doses
 - Cancer de la Thyroïde
 - Cataractes, leucémies
 - Travailleurs d'urgence et liquidateurs
 - Discussion sur les modèles de projection de risque
 - **Accidents**
 - **Exposition du Public et des travailleurs**
 - **Expositions médicales**
 - **Effets sur le biota non-humain**
- Futur programme de travail
- Rapport à AG de l'ONU (2007)




UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 8




UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE
ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

Epidémiologie, radiations et


- **cancers**
- **affections non cancéreuses**
- **sources et effets du radon**

Colloque UNSCEAR 2 –Ministère de la Recherche
23 Avril 2007

Epidémiologie des cancers (1)

- Analyse des études épidémiologiques pertinentes
- Evaluation en fonction de critères de qualité
- Estimation avec prise en compte des incertitudes
- Base : suivi des survivants d'Hiroshima-Nagasaki
 - Nouvelle dosimétrie ⇒ diminution des risques de ~8%
 - Localisations cancéreuses supplémentaires
 - Ajustement relation D-E : linéaire ou linéaire-quadratique
 - Modèles complexes d'application à d'autres populations



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

10



Epidémiologie des cancers (2)

- Risque vie entière à 1 Sv
 - Cancers solides = 4.3 à 7.2 % (linéaire / linéaire-quadratique)
 - Leucémies = 0.6 à 1.0 % (linéaire-quadratique)
 - Enfants = 2 à 3 fois plus élevé
- Risques un peu plus faibles que dans l'UNSCEAR 2000
- Implique aussi un DDREF (modèle linéaire) plus faible
- Pas de changement significatif pour les faibles doses



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

11



Epidémiologie des affections non cancéreuses : cardio-vasculaires

- “affections CV post-radiation” bien connue après radiothérapie (fortes doses)
- La seule évidence d'une association entre affections CV et doses 1 – 2 Gy provient des survivants d'Hiroshima-Nagasaki
- Données insuffisantes pour établir des modèles de risque ou une relation de cause à effet à ces niveaux de dose
- Influence de facteurs confondants
- Mécanismes insuffisamment connus



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

12



Effets après exposition au radon

- **Cancer du poumon**, risque principal
- **Deux approches d'estimation de risque** :
 - Dosimétrique
 - Epidémiologique
- Nouvelles données- mineurs et expo résidentielle
⇒ 2 approches cohérentes
- A développer : prise en compte du temps depuis l'exposition, l'âge atteint, débit de dose, tabac
- Compte tenu des incertitudes, pas de modification des estimations depuis l'UNSCEAR 2000
- **ERR à 100 Bq/m³ = 0.16**



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

13




UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE
ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

La radiobiologie à l' UNSCEAR

- effets non ciblés et retardés
- système immunitaire


Colloque UNSCEAR 2 –Ministère de la Recherche
23 Avril 2007





Effets 'Non-ciblés' et retardés

- Instabilité génétique
- Effets Bystander
- Effets Abscopaux
- Effets clastogènes
- Effets transgénérationnels



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

15



Effets non ciblés et retardés

- Nombreuses informations nouvelles
- Identification d'**association** avec des affections mais **pas de relation de cause à effet**
- Important pour les choix de modèles de risques aux doses inférieures à 200 mGy
- il est peu probable que la simple extrapolation des fortes aux faibles doses reflète la réalité
- Nécessité
 - de disposer de résultats reproductibles aux faibles doses
 - d'établir une relation de causalité pour des effets sur la santé



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

16



Système immunitaire

- Revue des études d'Hiroshima-Nagasaki, de Tchernobyl, des riverains de la Tcha, autour de Hanford et de patients après radiothérapie
- Revue des études animales et cellulaires
- Effet **Suppresseur** des fortes doses
- Incertitudes aux **faibles doses – à la fois effets stimulants et supresseurs**



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

17




Conclusions (rapports approuvés en 2006)

- Analyse de très nombreux résultats nouveaux : biologie, épidémiologie, dosimétrie
- Analyse d'hypothèses nouvelles :
 - Effets non cancérogènes aux faibles doses
 - Influence d'effets non directement mutagènes sur le risque
- Évaluations de risque globalement inchangées :
 - sur cancers et leucémies
 - Pas d'indication de risque d'affections CV aux faibles doses
- Veille scientifique recommandant le développement
 - Mécanismes biologiques cellulaires et tissulaires
 - Epidémiologie : recueil exhaustif des effets



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION



18



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE
ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

Epidemiological studies of radiation and cancer
Etudes épidémiologiques sur risque de cancer et radiations


Version-Draft December 4, 2006 ; suite du rapport 2000
analyse M.Tirmarche

Structure du rapport

1. Discussion des éléments principaux à considérer dans les études épidémiologiques
2. Bilan des études récentes ou mises à jour récemment
3. Synthèse spécifique par type de cancer (n=24)
 - rappel du contexte,
 - de la synthèse réalisée par l'UNSCEAR en 2000
 - Résultats nouveaux
 - Résumé de synthèse
4. Risque vie entière (tous cancers)
 - Méthode et hypothèses de calcul
 - Estimations
5. Conclusion

M Tirmarche



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 20




Éléments principaux à considérer dans les études épidémiologiques:

- Critères de qualité, puissance statistique d'une étude,
- Impact de la dose sur la précision du coefficient de risque, apport de la dosimétrie biologique
- Impact des erreurs de mesure et d'autres incertitudes
- Interprétation des résultats dans les cas de comparaisons multiples
- Mesure du risque, y compris du risque vie entière
- Transposition du risque observé sur d'autres populations, interactions avec d'autres cancérigènes

M Tirmarche



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 21




Éléments principaux à considérer dans les études épidémiologiques : suite

- Prise en compte des variables dépendant du temps :
 - latence
 - fonction de la dose ? latence minimum ou moyenne ? tumeurs solides-leucémies
 - diminution du risque avec temps depuis l'exposition, ou ERR (excès de risque relatif) constant ?
- Prise en compte du débit de dose :
 - exposition chronique sur longue durée : milieu professionnel
 - ou dose fractionnée après traitement médical
 - dose flash : HN
- Prise en compte de l'âge à l'exposition :
 - Exposition *in utero* (Oxford Childhood study): risque de cancer pendant l'enfance
 - Risque de cancer du sein après exposition aux jeunes âges : HN , fluoroscopies
 - Risque de cancer de la thyroïde après Tchernobyl

• Parfois renvoi à travaux récents de la CIPR: notamment pour discuter le choix du DDREF:
 • l'incertitude autour d'un possible seuil, qui serait probablement différent d'un organe à l'autre est du même ordre que celle liée à la valeur de DDREF aux faibles doses
 • Ici les auteurs utilisent beaucoup de conditionnel, le discours est plus à visée réglementaire qu'une analyse scientifique pure telle qu'on pourrait l'attendre ici.

M Tirmarche



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 22



Données récentes (1)

- Survivants de Hiroshima et Nagasaki : nouveau suivi jusqu'en 2000 :
 - nombre de décès de tumeurs solides : 10127, soit augmentation de 8 %,
 - mais seulement 5 % attribuable aux radiations
 - Dosimétrie DS02 : peu d'influence : faible diminution du risque (8%) pour tumeurs solides et leucémies
 - Pour les tumeurs solides, l'excès de risque (ERR) par unité de dose obéit à une relation linéaire, même dans les zones à faibles doses (0-150mSv); cet ERR dépend de l'âge à l'exposition et à une moindre mesure de l'âge atteint :
 - ERR diminue avec l'âge à l'exposition
 - ERR et ERA sont plus élevés pour les femmes que pour les hommes
 - Globalement : ERR = 0,47 par Sv; il est plus élevé pour le cancer du sein et le cancer du poumon (influence du taux de base japonais ?)

M Tirmarche



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

23



Données récentes (2)

Travailleurs de MAYAK :

- exposition modérée à élevée au Pu (et irradiation externe) : risque de cancer du poumon et cancer du foie
- Suivi de bonne qualité: 10% de perdus de vue et 97 % des causes de décès identifiées
- Suivi moyen : 40 ans
- Dosimétrie, réévaluation en cours
- Excès de décès par leucémie : 40 %
- Les coefficients de risque , calculés avec dosimétrie « ancienne » sont plus faibles que ceux provenant de HN.....*discussion faible*

Habitants autour de la rivière TECHA, ou en SEMIPALATINSK

Discussion du fait que la dose n'a pas été « individuelle » mais estimée à partir des habitudes de vie par village :

Analyse très prudente sur l'interprétation des résultats observés :

ERR tumeurs solides augmente avec âge à l'exposition (l'inverse de ce qui était attendu d'après données HN ???)

M Tirmarche



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

24



Données récentes (3)

- Etude internationale des travailleurs du nucléaire
 - n= 407391 de 154 sites nucléaires ayant eu exclusivement une irradiation externe
 - exclus 190677 pour suspicion de neutrons ou contamination interne
 - ERR tumeurs solides est élevé : x 4 / estimation HN, mais IC large;
 - cet excès est fortement dépendant d'un excès de cancer du poumon : facteur confondant : tabac ? Contamination interne? Autre ?
 - Globalement, et tenant compte des incertitudes, cette estimation n'est pas statistiquement différente de l'estimation venant de HN
 - N'est pas en faveur d'un DDREF
 - Influence de l'étude canadienne, ou du fait d'avoir exclu certaines sous-cohortes ?

M Tirmarche



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

25



Données récentes (4)

Techniciens en radiologie aux USA, en Chine

- effectif de plus de 100 000 femmes américaines, mais pas de dose individuelle à ce stade de l'étude : risque de cancer du sein, et de leucémie lié au nombre d'années de travail avant 1950, mais âge atteint peut jouer
- Résultats comparables (sein, poumon) dans étude chinoise, mais quelques problèmes méthodologiques

Personnel navigant :

- excès de décès par mélanome, chez les hommes uniquement, mais pas de relation avec durée d'emploi

Travailleurs (autres que mineurs) ou public exposés à l'uranium:

- 14 études, 120000 travailleurs : pas de risque élevé, SMR proche de 1;
- étude sur 800 cancers du poumon, pas de relation évidente avec dose au poumon
- Pas d'excès de cancer non plus dans les populations ayant eu de l'eau potable riche en uranium

Risque mineurs d'uranium :


- cancer du poumon lié au radon, part du risque lié à poussières d'uranium ? *Renvoi à rapport R654 car approche plus détaillée*

M Tirmarche



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

26




Données récentes (5)

Risque second cancer après radiothérapie


- du cancer du col de l'utérus: risque de leucémie
- de la maladie de Hodgkin:
 - risque de cancer du sein, dépendant de la dose, pas d'influence sur relation dose-effet si antécédent familial
 - risque de cancer du poumon
- pendant l'enfance:
 - plusieurs types de second cancers observés,
 - un suivi à long terme est recommandé (cell killing aux fortes doses et peut-être prédisposition aux faibles doses : à vérifier)

M Tirmarche



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION


27



Bilan global du rapport : Radiation et Cancer


- Catalogue des études épidémiologiques les plus importantes
- Avec un jugement de qualité, et en discutant l'incertitude inhérente
- Les survivants de HN constituent la source d'information principale, mais autres études présentes
 - Nouvelle dosimétrie ⇒ facteurs de risque diminués de 8% (pour tumeurs solides et leucémies)
 - Tum solides : modèle linéaire colle avec les données;
 - Leucémies : linéaire-quadratique
 - Mais ajustement plus complexe (âge atteint, temps depuis expo...)
 - Modèles également plus complexes pour le transport du risque à d'autres populations
- Liste des sites de cancers est plus importante que dans le rapport 2000
- Point fort : tableaux très synthétiques, références importantes

M Tirmarche



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

28




Lifelong risk of solid cancer death, per Sv

- 5 modèles testés , à partir de coeff sur HN pour tum solides,
- application pop UK , dose aigue , pop tous âges

| | 0,1 Sv | 1 Sv |
|---|--------|------|
| – ERR linéaire, âge expo : | 11,5% | 9,7% |
| – ERR linéaire âge et temps depuis expo : | 7,4% | 6,9% |
| – ERR linéaire-quadratique, âge et temps depuis expo : | 5,3% | 6,2% |
| – EAR, linéaire, âge et temps depuis expo : | 6,9% | 6,5% |
| – EAR, linéaire-quadratique, âge et temps depuis expo : | 4,5% | 5,8% |

M Tirmarche



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

29




UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE
ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

Sources to effects assessment for radon in homes and workplaces

De la source aux effets: évaluation après exposition au radon dans les habitations et en milieu professionnel

Rapport R.654- par Chambers (Canada)
Synthèse par Alain Rannou – Margot Tirmarche et Jean François Lacronique Avril 2007







Sommaire du document « radon »

- Introduction
- Sources et niveaux d'exposition
- Dosimétrie
- Etudes expérimentales
- Etudes épidémiologiques des mineurs
- Etudes épidémiologiques des expositions résidentielles
- Effets du radon sur les organes et les tissus autres que le poumon
- Implications pour l'évaluation du risque
- Conclusions générales

A Rannou, M Tirmarche, J-F Lacronique



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 31



Sources et niveaux d'exposition

A l'extérieur


- peu de données nouvelles par rapport à UNSCEAR 2000
- Concentrations moyennes radon et thoron ≈ 10 Bq.m⁻³

A l'intérieur (habitations)

- Beaucoup de données nouvelles dans de nombreux pays
- Facteur d'équilibre variable (0,1 - 0,9) ; valeur moyenne de l'UNSCEAR 2000 confirmée = 0,4
- Grandes variations selon les pays : < 10 Bq.m⁻³ (Egypte) à > 100 Bq.m⁻³ dans plusieurs pays européens (pour mémoire : France = 63 Bq.m⁻³)

Dose annuelle
thoron 0,1 mSv
radon 1,15 mSv

A Rannou, M Tirmarche, J-F Lacronique



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 32



Dosimétrie


- Calcul de la dose absorbée aux cellules critiques de l'arbre respiratoire par unité d'exposition au radon
- à partir de :
 - Distribution granulométrique des descendants
 - Pourcentage de fraction libre
 - Débit respiratoire
 - Fractions déposées dans les différentes régions
 - Taux de clairance (remontée muco-ciliaire)
 - Localisation des cellules cibles
- De multiples incertitudes existent sur les paramètres des modèles

A Rannou, M Tirmarche, J-F Lacronique



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

33




DOSIMETRIE

Un facteur de conversion de dose (FCD) peut être calculé pour chaque valeur de paramètre

For unattached fraction of 0.05
Breathing rate:
1.2 m³ h⁻¹ (dashed)
1.1 m³ h⁻¹ (solid)
0.6 m³ h⁻¹ (dotted)
0.3 m³ h⁻¹ (dash-dot)

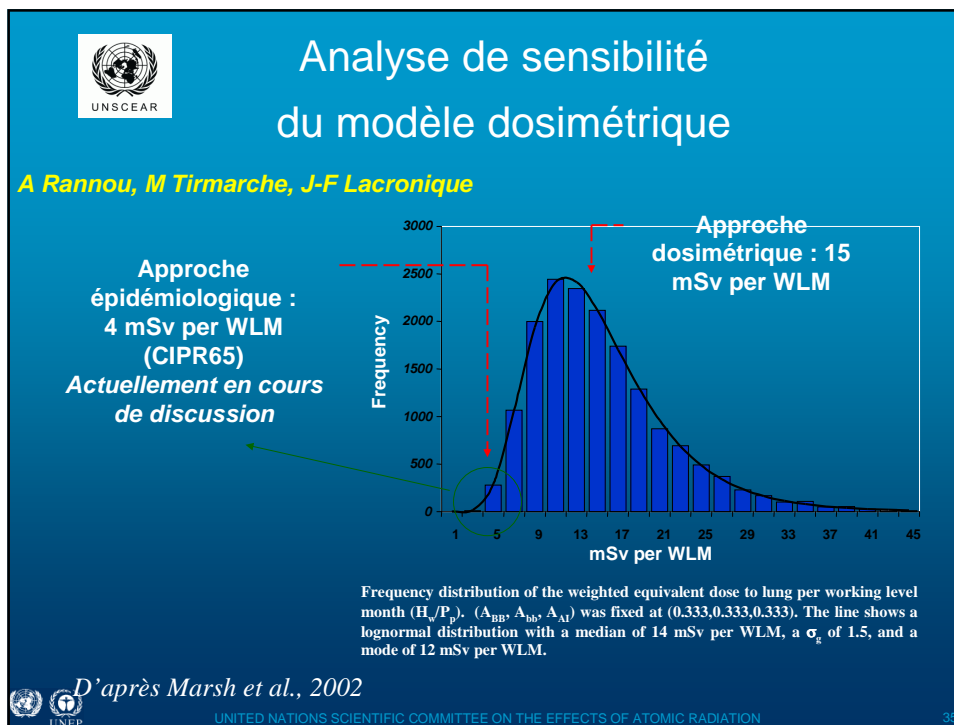
For breathing rate 0.6 m³ h⁻¹
Unattached fraction f_{ua}:
0.21 (dashed)
0.11 (solid)
0.05 (dotted)

A Rannou, M Tirmarche, J-F Lacronique



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

34



-
- EXPERIMENTATION ANIMALE**
- Le document 2007 fait une revue des travaux nombreux réalisés depuis les années 60.
 - Ces travaux conduisent à des conclusions jugées solides :
 - Le radon et ses descendants sont cancérogènes
 - Le rat est un bon modèle pour l'étude du cancer induit par le radon
 - Les risques d'exposition augmentent avec l'augmentation de l'exposition cumulée, y compris pour des doses prolongées à de faibles niveaux d'exposition
- A Rannou, M Tirmarche, J-F Lacronique*
- UNEP UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 36



Marqueurs biologiques

- Le document 2007 fait le constat qu'en dehors de l'interaction bien connue des rayonnements avec l'ADN, des dommages fonctionnels et structurels peuvent se produire au niveau cellulaire.
- Il discute l'interprétation de l'effet : débit de dose inverse, l'influence de la chronicité de l'exposition au niveau de la réaction cellulaire, de l'effet bystander établi après exposition de type alpha et cite les études ayant établi des aberrations chromosomiques chez des mineurs exposés à différents niveaux aux descendants du radon
- Le constat principal est que ces événements peuvent jouer un rôle à différentes étapes du développement d'un cancer mais ne peuvent pas remettre en cause les effets observés chez l'homme.
- Pour une discussion plus détaillée sur les biomarqueurs il renvoie au rapport R659 effets non ciblés ou différés.
- En fin de rapport il y a également une discussion sur la part liée à l'initiation, la promotion et la transformation : modèles mécanistiques appliqués à la fois aux données animales et données épidémiologiques des mineurs.

A Rannou, M Tirmarche, J-F Lacronique



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

37



DOSIMETRIE: conclusion

- ✓ L'approche dosimétrique a ses incertitudes. La modélisation ne permet pas de prendre en compte des effets biologiques éventuels tels que l'effet *by-stander*, qui sont implicitement inclus dans les résultats des études épidémiologiques.
- ✓ Le rapport UNSCEAR 2000 concluait à un écart d'un facteur 2 environ entre les facteurs de conversion de dose établis selon l'approche dosimétrique d'une part et l'approche épidémiologique d'autre part. Les dernières données des études épidémiologiques chez les mineurs indiquent que cet écart est plus faible que pensé initialement. L'UNSCEAR recommande de conserver la valeur de 9 nSv par Bq.h.m⁻³ (habitat) (ou 15 mSv par WLM) figurant dans son rapport publiée en 2000. **A Rannou, M Tirmarche, J-F Lacronique**



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

38



Synthèse des effets observés (1)

- Principal risque : cancer du poumon,
 - observé aussi bien en milieu professionnel qu'après exposition dans les habitations
- Deux approches pour estimer le risque:
 - À partir des calculs dosimétriques
 - À partir des résultats épidémiologiques
- Les nouvelles données sur les cohortes des mineurs et les données venant des études épidémiologiques après exposition dans l'habitat donnent des approches plus concordantes que dans le passé
- → l'évaluation du risque aux faibles expositions peut se faire directement à partir des études de terrain

A Rannou, M Tirmarche, J-F Lacronique



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

39



Synthèse des effets observés (2)

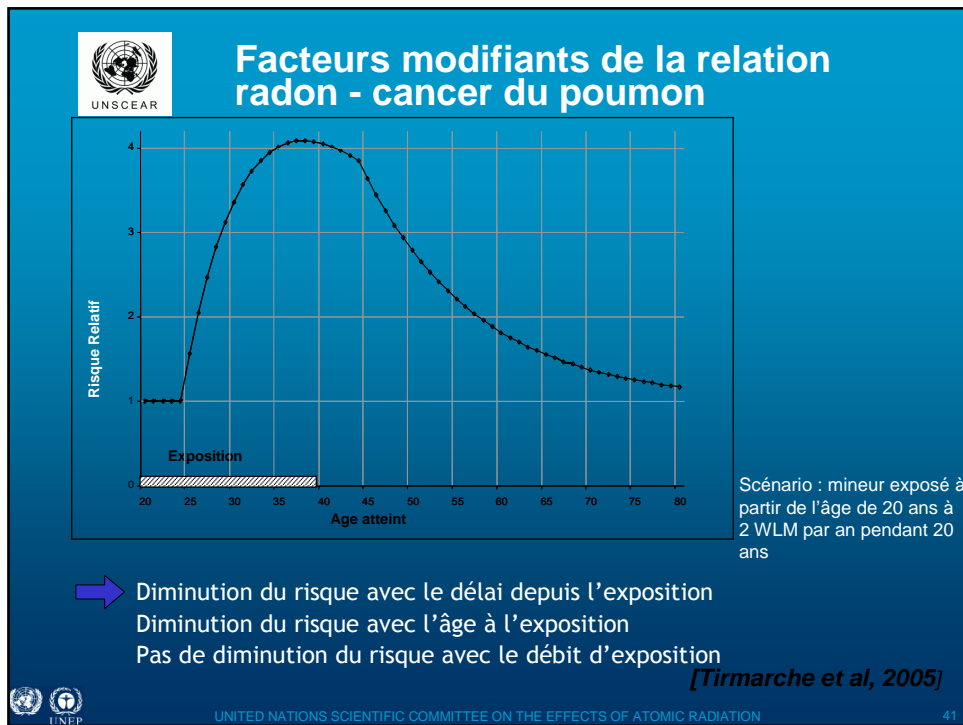
- Les études doivent continuer !
 - La relation linéaire entre exposition cumulée et risque de cancer du poumon existe
 - mais il faut mieux évaluer l'influence du temps depuis l'exposition, de l'âge atteint, du débit de dose et de l'interaction entre tabagisme et descendants du radon inhalés
 - Risque autre que poumon ?
- Pour l'habitat, le rapport indique comme meilleur estimateur à ce stade: ERR at 100 Bq/m³ = 0.16 (analyse conj.européenne)
- → Donc une augmentation de 16 % du risque pour chaque augmentation de 100 Bq par m³ (exposition considérée comme une exposition moyenne pondérée sur les 25 à 30 années précédant la maladie)
- → il s'agit donc bien d'un risque calculé pour une exposition cumulée et non pour une concentration ponctuelle

A Rannou, M Tirmarche, J-F Lacronique



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

40



UNSCHEAR

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

Epidemiological evaluation of cardiovascular disease and other non-cancer diseases following radiation exposure

Analyse réalisée par *R. Maximilien* - avril 2007

UNEP

Contexte et objectif

Séries japonaises (LSS) depuis 1990 : excès d'affections non cancéreuses (cardiovasculaires, respiratoire, digestives) pour doses < 4-5 Gy

- ↳ **surestimation des seuils des effets déterministes ?**
- ↳ **comportement d'effets stochastiques ???**

Autres données épidémiologiques contradictoires

- ↳ **nouvelle revue critique du risque non cancérogène**

- **Sélection des cohortes**
 - comparaison externes / internes (facteurs de prédisposition)
 - healthy worker effect, worker healthier effect, healthy worker survivor effect
 - healthy survivor effect
- **Qualité des données de mortalité**
 - erreurs de classification des causes de mortalité
- **Facteurs confondants**
 - étiologies multifactorielles des pathologies non cancéreuses : +++ car risque non cancérogène ≈ 1/3 risque cancérogène (japon)
- **Biais de publication**
 - enquêtes focalisées sur la cancérogenèse
 - pathologies non cancéreuses inconstamment rapportées

R. Maximilien

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

43

Bases de données épidémiologiques examinées

45 cohortes (critères = effectifs, dosimétrie)

- LSS
- RI pour cancer
- RI pour pathologies bénignes
- RI professionnelle et Rxdg

Fortes doses

↓

Faibles doses

Lien RI – effets non K (+, ns, ?) : décrits pour **effets** CV dans 2/3 des études

Analyse RDR ou tendance

Comparaison interne

Comparaison externe

Nomenclatures variables

↳ Difficulté d'analyse des concordances et du lien avec RI

Significatif pour 9 cohortes

- Japon
- Ulcères, scoliose
- 6 cohortes de travailleurs (IARC, Sellafield, Springfield, Registre CDN, liquidateurs Tchernobyl)


Non significatif pour 8 cohortes

- 2 affections gynécologiques
- 6 cohortes de travailleurs (Registre UK, Capenhurst, ONRL, Rocky flats, Handford, Mayak)

R. Maximilien

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

44



Lésions japonaises (LSS)

pour « maladies cardiaques et infarctus »

Analyse des sources d'incertitudes

1. Sélection de la cohorte (construite en 1950)

Écart de \ddagger non cancer entre non exposés proximaux (3km) & distaux (3-10 km) : 15% en 1950
 → 2% en 1960

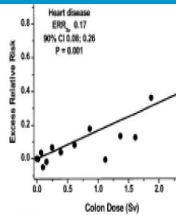
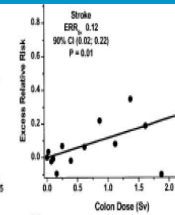
- ↳ Healthy survivor effect ?
- ↳ Facteurs CSE (éducation, profession, habitat, régime....) +++ pour mortalité non cancéreuse *mais sans impact appréciable sur le risque*


2. Erreurs de classification des causes de mortalité

- ↳ Corrections (autopsies) : cancer → non cancer (20%); non cancer → cancer (3.5%)
mais RDR reste très significative

3. RDR et estimation du risque


- ↳ ERR mortalité non cancer <<< ERR mortalité cancer
- ↳ taux spontané non K >>> taux spontané cancer
 → incertitude considérable sur existence d'un risque en dessous de 0.5 Gy



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

R.Maximilien




Radiothérapie pour affections malignes (1)

• MALADIE D'HODGKIN


| Stanford N= 2232 | Infarctus | Autres affections cardiaques |
|----------------------------|----------------------|---------------------------------|
| | RR (95% CI) | RR (95% CI) |
| Tous patients | 3.2 (2.3-4.0) | 2.9 (1.9-3.9) |
| R.I. seuls | 4.1 (1.2-5.5) | 3.2 (1.9-4.0) |
| R.I. + chimio | 2.7 (1.5-3.8) | 3.6 (2.0-6.1) |
| Doses | | |
| 0-30 Gy | 4.2 (0.7-13.8) | - |
| > 30 Gy | 3.5 (2.5-4.5) | 3.5 (2.2-4.7) |
| Age à l'irradiation | | |
| < 20 | 44.1 (17.8 – 91.6) | 21.5 (6.8-52) |
| > 50 | 1.8 (1.0-3.0) | 1.7 (0.8-3.3) |

- Excès significatif pour D ≥ 30 Gy
- Risque accru
 - pour jeune âge à l'exposition
 - avec temps écoulé
- Autres études
 - résultats concordants
- maismajorité = comparaisons externes
- Protocoles actuels (D inférieures)
 - peu de données
 - pb d'exploitation (chimiothérapie associée)



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

R.Maximilien



Radiothérapie pour affections malignes (2)

• CANCERS DU SEIN

| Series | RI et dose (Gy) | RR |
|--|--|---|
| Essais cliniques randomisés (EBCTCG) : méta- analyses | | |
| N = 19583 | Site et dose ? | Ratio \uparrow vasculaire : 1.30 |
| N = 42000 | | Ratio \uparrow cardiaque = 1.27 |
| Etudes de latéralité | | |
| USA (6 ans) N = 206 523 | RI (\rightarrow 1982) Post opératoire (1982 \rightarrow) | 1.98 (20-60 ans avant 1982) 1.17 (> 60 ans avant 1982) ns (> 60 ans après 82) |
| Suède (9 ans) N= 54 617 | Megavoltage | 1.09 |
| Suède N= 89407 | - | 1.10 (ensemble mal. CV) |
| Canada (9 ans) N = 3000 | Post opératoire (43) | 2.10 (tous âges) 8.76 (> 60 ans / 20-59 ans) |

Doses cœur importantes
(anciens protocoles : 40-50 Gy)


Autres études : résultats variables (mais petites séries)

Techniques modernes :

- doses cœur réduites ?
- risque < (à préciser)


Reconstitutions dosimétriques (sein et Hodgkin) : RDR identique pour différents volumes cardiaques irradiés

R.Maximilien



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

47




Radiothérapie pour affections bénignes

| Séries | Doses moy. (Gy) | Résultats (O/A) |
|------------------------------|-----------------|---|
| SPA N = 14 000 | Coeur :2.5 | AVC = 1.14 Autres CV = 1.25 |
| Ulcères N= 1800 | Cœur : 2.1 | Mal. Syst. Circul. = 1.20 |
| Métropathies hem. N= 2000 | Moelle : 1.34 | < 1.25 Gy : 0.7 > 1.25 Gy : 1.17 – 1.27) |
| Ménopause (N = 300) | Bassin : 7-10 | Mal. Coronaire: 1.65 |
| Tuberculose N = 3300 | Poumon : 0.91 | Mal. Circulation : 0.9 |

Essentiellement comparaisons externes


Susceptibilité des populations . ?

R.Maximilien



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

48




Irradiations professionnelles

| Séries | Effets |
|--|--|
| Radiologues et techniciens (8 cohortes) | |
| UK N= 2700 | SMR mal. Circulation : < 1920 : 0.79 / 1936-54 : 0.98 / 1955-79 : 0.59 |
| US N = 90 000 | RR mal. Ischémique : < 1940 : 1.22 / > 1940 : 0.98 - 1.00 RR AVC : < 1940 : 2.40 / 1940-49 : 1.54 / > 1960 : 1.00 |
| Travailleurs du nucléaire (extraits) | |
| CDN-UK- US | Lien + RI (0-0.4Gy) avec \uparrow circulatoire.. (tabac ?) |
| Registre UK | Relation inverse (NS) RI – pathologie coronaire |
| Sellafield | ratio interne \uparrow : 0.96 (cœur), 1.28 (cérébrovascul) |
| Sprinfild U | tendance + pour cérébrovascul en f (cumul dose) |
| Capenhurst U | pas de tendance |
| Handford, Oak Ridge, Rocky flats, Mayak | |


- Facteur limitant +++ : excès risque <<< bruit de fond
- Données contradictoires
- Pas de preuves évidentes d'un risque CV
- Pratiquement pas de contrôle des facteurs confondants

R. Maximilien



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

49




R. Maximilien

- **Radiation-induced heart disease" long recognized after radiotherapy at high doses**
- **Only real evidence for an association between cardiovascular disease and doses 1 – 2 Gy come from atomic bombings survivors**
- **Not sufficient to determine risk models or to conclude causal relationship at these levels**
- **Confounding factors at lower doses**
- **Mechanisms unclear**

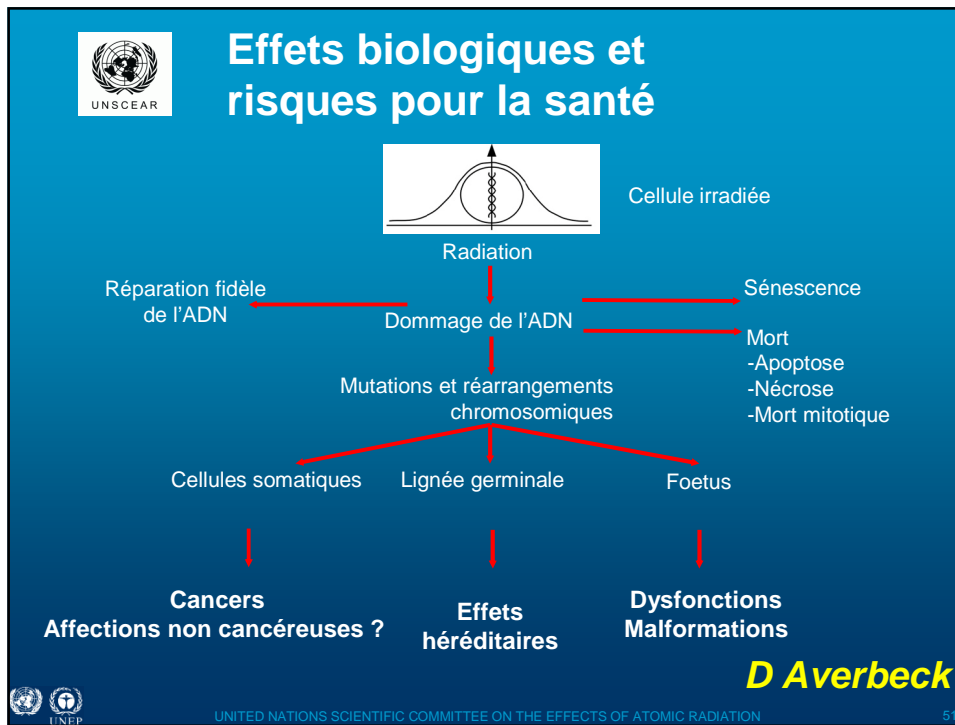
Recommandations :

- méthodologiques : privilégier analyse RDR, comparaisons internes
- consolider dosimétrie
- encourager les études de morbidité
- développer des modèles mécanistes



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

50



UNSCÉAR

Colloque UNSCEAR 2


Ministère délégué à l'Enseignement supérieur et à la recherche

Les mécanismes biologiques impliqués dans la réponse aux radiations : le rôle du système immunitaire

Professeur Michel Bourguignon
Commissaire de l'Autorité de Sûreté Nucléaire

michel.bourguignon@asn.fr - www.asn.fr


UNEP




Document UNSCEAR

- Effets des radiations ionisantes sur le système immunitaire
- 4 parties
 - Description générale du SI
 - Altérations du SI induites par les RI
 - Études épidémiologiques concernant les RI
 - Mécanismes possibles des effets des RI sur le SI

M Bourguignon




UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 53




Sources de données

- Etudes concernant les survivants de Hiroshima et Nagasaki, travailleurs et résidents de Tchernobyl, résidents de la rivière Techa, population du site Hanford et les patients exposés par radiothérapie ...
- Etudes chez l'animal et sur cultures cellulaires
- Données aux faibles doses (< 200 mGy) / fortes doses (classification délicate)
- Prise en compte du débit de dose ?
- Plus de 500 références

M Bourguignon




UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 54




Altérations du SI induites par les RI

- Immunosuppression à fortes doses
- Immunosuppression ou immunostimulation à faibles doses
- Observations portant sur :
 - nombre de progéniteurs
 - nombre de cellules circulantes (lymphocytes T ou B, macrophages)
 - production de cytokines
 - activité “natural killer”
 - expression des CD

M Bourguignon




UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 55




Mécanismes possibles des effets des RI sur le SI

- Apoptose lymphocytaire
- Mutation des récepteurs des lymphocytes T
- Modification de la balance Th1/Th2
- Effets non ciblés
- Déviation vers un profil inflammatoire
- Accélération du vieillissement cellulaire
- Modification de la présentation de l'antigène
- Réactions auto-immunes
- Perturbation de l'homéostasie immunologique
- Immunomodulation et cancer

M Bourguignon




UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 56



Mécanismes possibles des effets des RI sur le SI


- Déviation vers un profil inflammatoire
 - Dys-régulation de la production de cytokines sous l'effet des RI : TNF- α , IFN- γ , IL-6 et IL-10
 - Augmentation de la protéine C-réactive, VS, α_1 et α_2 globuline, acide sialique
 - Fibrose tardive (collagène): implication probable de TGF- β_1 sécrétée par les cellules inflammatoires et les myofibroblastes

M Bourguignon



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION


57



Mécanismes possibles des effets des RI sur le SI


- Accélération du vieillissement
 - Diminution des lymphocytes T-CD4+
 - Vieillesse normal : 4% tous les 10 ans
 - Après RI : 2% / Gy soit 1Gy = 5 ans
 - Augmentation des marqueurs de l'inflammation (TNF- α ; IL-6, IL-10, Protéine C réactive, IgA, VS) de 6-39% par Gy soit une vieillissement moyen de 10 ans / Gy

M Bourguignon



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION


58



Mécanismes possibles des effets des RI sur le SI


- Réactions auto-immunes
 - Via l'augmentation des infections due à la dépression de l'immunité (augmentation des molécules voisines)
 - Via une altération du contrôle des lymphocytes T
 - Pathogénie des maladies thyroïdiennes : non pour les survivants de HN, oui pour les enfants de Tchernobyl

M Bourguignon



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION


59



Mécanismes possibles des effets des RI sur le SI


- Perturbation de l'homéostasie immunologique
 - Réponse aux Ag étrangers, retour à l'état normal avec conservation de la mémoire de l'événement
 - Sous RI, diminution de la production de nouveaux lymphocytes T et altération de la maintenance des lymphocytes T à mémoire

M Bourguignon



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION


60



Mécanismes possibles des effets des RI sur le SI


- Immunomodulation et cancer
 - Tumeur cancéreuse : organe constitué, incluant des cellules immunocompétentes
 - Théorie de la surveillance immunitaire : réponse immunitaire contre les tumeurs
 - Promotion immunitaire des tumeurs du fait
 - d'une inflammation chronique liée aux RI, via la production d'espèces oxygénées, de cytokines inflammatoires et l'induction d'une instabilité génétique
 - d'une immunisation active par des Ag tumoraux spécifiques ou passive par des Ac tumoraux spécifiques par exemple par blocage de la reconnaissance de l'Ag par les lymphocytes T cytotoxiques

M Bourguignon




UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

61




Les effets des radiations ionisantes sur le système immunitaire

- Les effets des radiations ionisantes sur le système immunitaire
 - Les effets supprimeurs des fortes doses sont bien documentés
 - Des incertitudes aux faibles doses, et l'observation d'effets stimulateurs et d'effets supprimeurs
 - Des observations concernant les mécanismes cellulaires fondamentaux : apoptose, effet "bystander", instabilité génomique... et leur implication dans la théorie des cancers



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

62





UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE
ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

**Non targeted and delayed effects of exposure
to ionizing radiation**
**effets non ciblés et différés après exposition
aux rayonnements ionisants**

Annex C

Consultant: W Morgan

Analyse *D Averbeck*


Les thèmes scientifiques

couvre les phénomènes suivants:


- l'instabilité génomique radioinduite,
- les effets de voisinage ou bystander,
- les effets abscopaux, ou à distance
- l'induction de facteurs clastogènes,
- les effets transgénérationnels
et leur éventuel impact sur les mesures en
radioprotection.

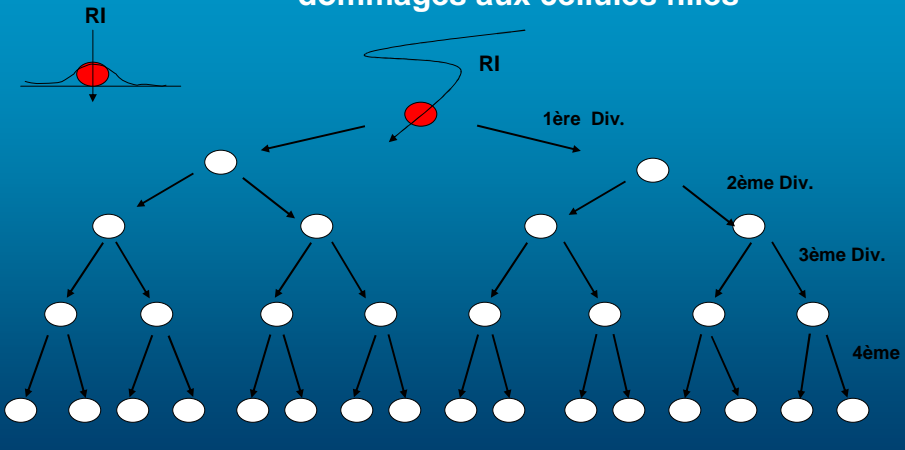
----> La plupart de ces phénomènes sont
particulièrement observables
aux faibles doses (< 100 mGy) et
aux faibles débits de dose (<100 mGy/h).

D Averbeck




UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 64


 **Paradigme conventionnel: Induction ciblée de dommages dans les cellules par le rayonnement ionisant (RI) et transmission des dommages aux cellules filles**



A partir d'une cellule irradiée (●) production d'une population de cellules mutées (○)

D Averbek


 UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 65

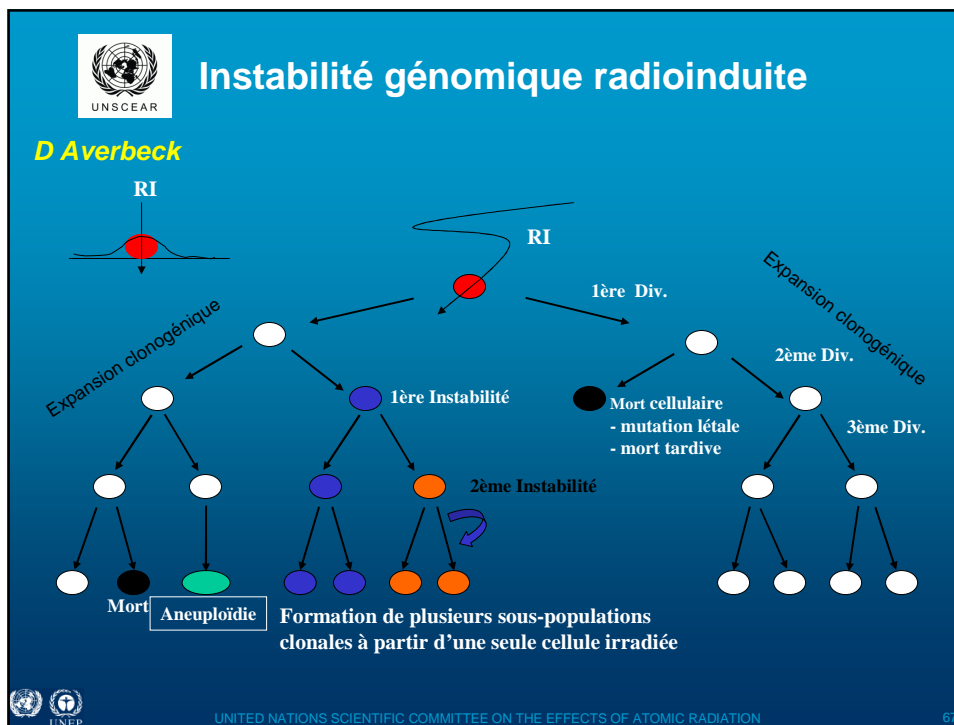
 **En plus des effets ciblés il existe des effets non ciblés des rayonnements ionisants**

- **Instabilité génomique radioinduite:** observée dans la progénie des cellules irradiées qui ont ou n'ont pas été directement touchées par un dépôt d'énergie du rayonnement
- **Effet "bystander" ou effet de voisinage:** observé dans les cellules non directement touchées ou non traversées par le rayonnement et impliquant l'émission de signaux par les cellules irradiées

Volume à risque > volume irradié

D Averbek

 UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 66



L'instabilité génomique radio-induite peut apparaître dans des cellules « bystander »

- L'instabilité est observée dans les cellules non traversées par des particules alpha
(voir Kadhim et al. *Nature* 1992; 355: 738-40)
- Expériences avec des grilles protectrices
(voir Lorrimore et al. *PNAS* 1998;95: 5730-3)
→ sécrétion de facteurs
→ communication intercellulaire par des jonctions entre cellules irradiées (cellules mourantes) et non irradiées

D Averbeck

UNEP

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

68

Des expériences avec microfaisceaux de particules alpha révèlent des effets dans les cellules « bystander »

D Averbek

Effet bystander

Cellule avec noyau

ADN

Communication intercellulaire

Milieu

Facteurs solubles
TNF alpha, IL1.?

ADN

Espèces réactives de l'oxygène

Particule alpha

Cellule lésée

Cellule fortement lésée

Cellule lésée

Survie cellulaire avec mutations ponctuelles

Mort cellulaire ou survie avec mutations par délétion

Survie cellulaire avec mutations ponctuelles

UNEP

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

69

Effet « bystander » par transfert de milieu de kératinocytes humains (immortalisés) irradiés à faible TEL

Seymour CB, C. Mothersill Radiat Res. 2000;153(5):508-511

Filter

Transfer Media

Irradiated flask of cells

Determine plating efficiency in non-irradiated cells

| Radiation Dose (Gy) | % Cell Survival |
|---------------------|-----------------|
| 0 | 100 |
| 0.01 | ~70 |
| 0.03 | ~75 |
| 0.05 | ~65 |
| 0.1 | ~60 |
| 0.3 | ~50 |
| 0.5 | ~65 |
| 2.5 | ~55 |
| 5 | ~50 |

D Averbek


Réduction de l'efficacité de clonage par l'effet bystander

Peu d'influence de la dose ?

UNEP

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION


70



Effet « bystander » : Résultats in vitro (1)


- **Les cellules irradiées peuvent produire des signaux** tels que les espèces actives de l'oxygène et de l'oxyde d'azote (NO) ainsi que des cytokines (TNF-beta, IL 1, 6..)
- **Les cellules non irradiées peuvent être réceptives à ces signaux** : induction de cassures double brin dans l'ADN, aberrations chromosomiques, micronoyaux, apoptose
- Toutefois, **les cellules ne produisent pas toutes ou ne sont pas toutes réceptives à ces signaux.**
- **Les résultats obtenus après irradiation à haut TEL sont assez clairs mais encore ambigus après faible TEL.**

D Averbeck



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

71



Effet « bystander » : Résultats in vivo (3b)

Effets "bystander" dans un modèle 3D de peau humaine
(Belyakov et al. PNAS 102, 14203-7 (2005))


A

| Distance (microns) | Unirradiated Bystanders | Controls |
|--------------------|-------------------------|----------|
| 100 | 0.038 | 0.014 |
| 300 | 0.038 | 0.018 |
| 500 | 0.042 | 0.011 |
| 700 | 0.041 | 0.010 |
| 900 | 0.038 | 0.013 |
| 1100 | 0.018 | 0.013 |

B


| Distance (microns) | Unirradiated Bystanders | Controls |
|--------------------|-------------------------|----------|
| 100 | 0.031 | 0.016 |
| 300 | 0.027 | 0.018 |
| 500 | 0.029 | 0.017 |
| 700 | 0.020 | 0.015 |
| 900 | 0.019 | 0.013 |
| 1100 | 0.015 | 0.015 |

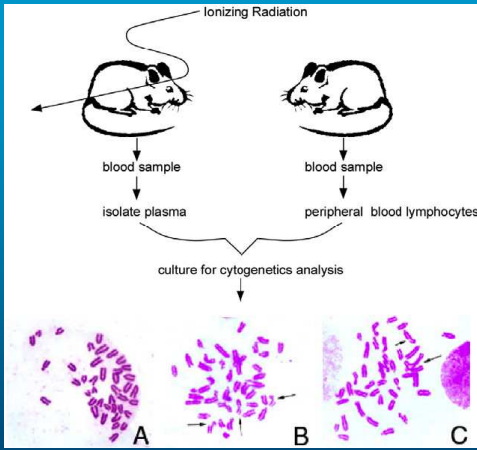
D Averbeck



UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION

72


 **Facteurs clastogènes**




Analyse de métaphase:
 A) Métaphase normale
 B) Délétions chromatidiennes
 C) Echange de chromatides

Apparition d'aberrations chromosomiques dans les lymphocytes d'une souris non irradiée cultivés avec le plasma de la souris irradiée


D Averbeck

 UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 73


 **Facteurs clastogènes (2)** **D Averbeck**

Des facteurs clastogènes ont été trouvés chez:

- les individus irradiés accidentellement
Goh & Sumner, Radiation Res. 35, 171-181 (1968)
- les individus irradiés en radiothérapie
Hollowell & Littlefield, PSEBM. 129, 240-244 (1968)
- les survivants de Hiroshima et Nagasaki
Pant & Kamada, Hiroshima J. Med. Sci. 26, 149-154 (1977)
- les liquidateurs à Tchernobyl
Emerit et al., J. Cancer Res. Clin. Oncol. 120, 558-561 (1994)
- les enfants de Tchernobyl
Emerit et al., Mutation Res. 373, 47-54 (1997)
- le sang humain irradié *in vitro*
Scott, Cell Tissue Kinet. 2, 295-305 (1969)
- rats Nelson-CF
Fagnet et al., Cancer Genet. Cytogenet. 12, 73-83 (1984)
- les patients atteints de syndromes prédisposant au cancer
Syndrome de Bloom, Anémie de Fanconi, xeroderma pigmentosum

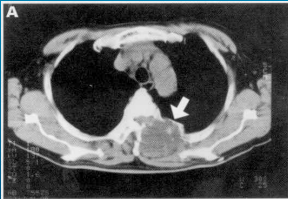
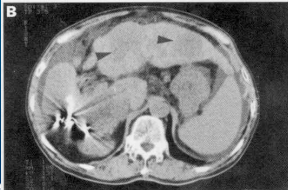
 UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 74

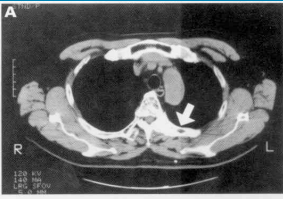
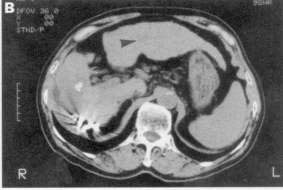
D Averbek

 **Effet abscopal chez l'homme (?)**
Ohba et al. Gut 43, 575-577, (1998)

Chez un homme de 76 ans avec des douleurs thoraciques et abdominales un CT scan montre des métastases vertébrales d'un hépatocarcinome.

Dose de 36 Gy sur l'os suivie de la régression des lésions hépatiques.





Analyses rétrospectives: les concentrations des facteurs IL-1 beta, IL-2, IL-4, IL-6, HGF, et TNF-alpha dans le serum sont augmentées.

UNEP UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 75

D Averbek

 **A de faibles doses plusieurs phénomènes d'effets non ciblés de l'irradiation ionisante ont été mis en évidence:**

- L'effet **bystander** qui repose sur une signalisation intercellulaire
- Le relargage de **facteurs dits clastogènes** (c'est-à-dire cassant les chromosomes) observé au niveau **cellulaire** (lymphocytes) ainsi que les **effets abscopaux** observés à distance de certains tissus d'individus irradiés
- **L'instabilité génomique cellulaire**, caractérisée par l'apparition différée de clones instables dans la descendance **pourrait jouer un rôle important dans la cancérogenèse radioinduite.**
- La signification des **effets transgénérationnels** n'est pas encore très claire car aucun phénotype ne s'y trouve associé.
- Manifestations biologiques variées :
 - **traduisant la complexité de la réponse biologique au stress radiatif : nature des interactions biologiques, délai, durée**
 - **Observations similaires avec d'autres types de stress**
 - **Relations dose-effet inconstantes**
 - **Relation de causalité avec des effets sur la santé à rechercher**
 - **Influence des prédispositions génétiques à déterminer**

UNEP UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION 76



Conclusions UNSCEAR

- Analyse de très nombreux résultats nouveaux : biologie, épidémiologie, dosimétrie
- Analyse d'hypothèses nouvelles :
 - Effets non cancérogènes aux faibles doses ?
 - Influence d'effets non directement mutagènes sur le risque : évolution des théories des affections tardives
- Évaluations de risque globalement inchangées :
 - sur cancers et leucémies
 - Pas d'indication de risque d'affections CV aux faibles doses
- Axes de recherche
 - Des mécanismes aux effets grâce aux outils bio : approche globale, imagerie cellulaire, "traceurs", ...
 - Epidémiologie : recueil exhaustif des effets ++
 - Rediscuter des grandeurs dosimétriques

