

**Évolution de radiobiologie  
et de radiopathologie :  
répercussions sur la  
radioprotection**

**COMITÉ DE PROTECTION RADIOLOGIQUE  
ET DE SANTÉ PUBLIQUE**

Rapport du  
Groupe de travail sur la science et la technologie  
affectant la protection radiologique (WGST)  
Sous-groupe sur la radiobiologie et santé (WGST-RHS)

AGENCE DE L' OCDE POUR L' ENERGIE NUCLEAIRE  
ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES

## ORGANISATION DE COOPÉRATION ET DE DÉVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES

En vertu de l'article 1<sup>er</sup> de la Convention signée le 14 décembre 1960, à Paris, et entrée en vigueur le 30 septembre 1961, l'Organisation de coopération et de développement économiques (OCDE) a pour objectif de promouvoir des politiques visant :

- à réaliser la plus forte expansion de l'économie et de l'emploi et une progression du niveau de vie dans les pays Membres, tout en maintenant la stabilité financière, et à contribuer ainsi au développement de l'économie mondiale ;
- à contribuer à une saine expansion économique dans les pays Membres, ainsi que les pays non membres, en voie de développement économique ;
- à contribuer à l'expansion du commerce mondial sur une base multilatérale et non discriminatoire conformément aux obligations internationales.

Les pays Membres originaires de l'OCDE sont : l'Allemagne, l'Autriche, la Belgique, le Canada, le Danemark, l'Espagne, les États-Unis, la France, la Grèce, l'Irlande, l'Islande, l'Italie, le Luxembourg, la Norvège, les Pays-Bas, le Portugal, le Royaume-Uni, la Suède, la Suisse et la Turquie. Les pays suivants sont ultérieurement devenus Membres par adhésion aux dates indiquées ci-après : le Japon (28 avril 1964), la Finlande (28 janvier 1969), l'Australie (7 juin 1971), la Nouvelle-Zélande (29 mai 1973), le Mexique (18 mai 1994), la République tchèque (21 décembre 1995), la Hongrie (7 mai 1996), la Pologne (22 novembre 1996) et la Corée (12 décembre 1996). La Commission des Communautés européennes participe aux travaux de l'OCDE (article 13 de la Convention de l'OCDE).

### *L'AGENCE DE L'OCDE POUR L'ÉNERGIE NUCLÉAIRE*

*L'Agence de l'OCDE pour l'énergie nucléaire (AEN) a été créée le 1<sup>er</sup> février 1958 sous le nom d'Agence européenne pour l'énergie nucléaire de l'OECE. Elle a pris sa dénomination actuelle le 20 avril 1972, lorsque le Japon est devenu son premier pays Membre de plein exercice non européen. L'Agence groupe aujourd'hui tous les pays Membres de l'OCDE, à l'exception de la Nouvelle-Zélande et de la Pologne. La Commission des Communautés européennes participe à ses travaux.*

*L'AEN a pour principal objectif de promouvoir la coopération entre les gouvernements de ses pays participants pour le développement de l'énergie nucléaire en tant que source d'énergie sûre, acceptable du point de vue de l'environnement et économique.*

*Pour atteindre cet objectif, l'AEN :*

- *encourage l'harmonisation des politiques et pratiques réglementaires notamment en ce qui concerne la sûreté des installations nucléaires, la protection de l'homme contre les rayonnements ionisants et la préservation de l'environnement, la gestion des déchets radioactifs, ainsi que la responsabilité civile et l'assurance en matière nucléaire ;*
- *évalue la contribution de l'électronucléaire aux approvisionnements en énergie, en examinant régulièrement les aspects économiques et techniques de la croissance de l'énergie nucléaire et en établissant des prévisions concernant l'offre et la demande de services pour les différentes phases du cycle du combustible nucléaire ;*
- *développe les échanges d'information scientifiques et techniques notamment par l'intermédiaire de services commun ;*
- *met sur pied des programmes internationaux de recherche et développement, et des entreprises communes.*

*Pour ces activités, ainsi que pour d'autres travaux connexes, l'AEN collabore étroitement avec l'Agence internationale de l'énergie atomique de Vienne, avec laquelle elle a conclu un Accord de coopération, ainsi qu'avec d'autres organisations internationales opérant dans le domaine nucléaire.*

Also available in English under the title:  
**DEVELOPMENTS IN RADIATION HEALTH SCIENCE  
AND THEIR IMPACT ON RADIATION PROTECTION**

## TABLE DES MATIÈRES

1. Introduction .....	5
2. État des connaissances .....	7
3. Les inconnues .....	9
4. La relation dose-effet : état de la science et conséquences pratiques .....	11
Autres études .....	15
Incidences sur la radioprotection.....	16
Conclusions et recommandations .....	17
5. Causalité : état de la science et conséquences pratiques .....	19
Incidences sur la radioprotection.....	20
6. Predisposition génétique : état de la science et conséquences pratiques	
Importance de la radiosensibilité comme facteur de la	
cancérogenèse chez l'homme .....	23
Incidences sur la radioprotection.....	24
7. Quantification des effets combinés de différents agents sur la santé :	
état de la science et conséquences pratiques .....	27
Évaluation des interactions.....	28
Incidences sur la radioprotection.....	30
Références .....	33
ANNEXE	
Composition du WGST-RHS au moment de la préparation du rapport..	37



## 1. Introduction

À sa session de mars 1996, le Comité de protection radiologique et de santé publique (CRPPH) a décidé de mettre en œuvre les principales recommandations concernant son programme de travail qui avaient été formulées dans le droit fil de la publication en 1994 de son Opinion collective intitulée « La radioprotection aujourd'hui et demain ».

Cette Opinion collective faisait état de progrès scientifiques et technologiques de nature à bouleverser dans un futur proche les concepts et les pratiques de la radioprotection. Elle avait en particulier recensé quelques axes de recherche en radiobiologie et radiopathologie, notamment en biologie et épidémiologie moléculaires, dont les résultats pourraient modifier les fondements scientifiques du système de protection radiologique et son application pratique.

Le CRPPH a donc décidé de constituer un groupe de travail chargé d'établir un document de réflexion sur la relation entre les connaissances scientifiques que l'on possède concernant les effets des rayonnements sur la santé, y compris les incertitudes, et l'application du principe de précaution en radioprotection réglementaire.

Le présent rapport est le fruit de ce travail. Il commence par dresser un tableau du débat actuel sur l'utilisation de l'hypothèse de la relation dose-effet linéaire sans seuil comme modèle pratique pour la réglementation en radioprotection. Puis seront évoquées les grandes questions scientifiques sur lesquelles il y a consensus ou débat, les sujets d'incertitude et enfin les conséquences pratiques potentielles de progrès éventuels de la connaissance scientifique. L'état actuel des connaissances sera décrit pour les sujets de la radiobiologie et de la radiopathologie qui risquent de marquer de leur empreinte la radioprotection à savoir :

- la relation dose-effet ;
- la causalité ;
- la prédisposition génétique ;
- les effets combinés.

Nous analyserons dans ce rapport les aspects de ces questions ainsi que leurs implications éventuelles sur les choix d'orientation et les applications dont débattent actuellement les communautés des radioprotectionnistes et des scientifiques (UNSCEAR 93 ; UNSCEAR 94). Ce rapport a pour objet d'éclairer les décideurs et les profanes sur les points critiques de la discussion. Notre ambition est d'expliquer les problèmes scientifiques et de fournir quelques éléments pour pouvoir apprécier des évolutions possibles de la pratique et de la réglementation de la radioprotection à la lumière du débat scientifique, sans toutefois ouvrir le débat lui-même.

## 2. État des connaissances

On peut résumer comme suit l'état actuel de la recherche en radioprotection :

- Aux faibles doses, le principal effet somatique des rayonnements ionisant est l'induction de cancers. Aux fortes doses, supérieures à 500 mGy, on sait qu'interviennent des effets déterministes (érythème, cataracte et stérilité, par exemple).
- Les rayonnements ionisants sont considérés comme ayant un faible pouvoir cancérogène aux niveaux de doses intéressant la radioprotection.
- Il a été prouvé que les doses d'irradiation aiguë supérieures à 200 mGy présentent un risque de cancer radio-induit chez les humains.
- Sur l'homme, on n'a observé aucun effet biologique bénéfique d'une exposition aiguë aux rayonnements ionisants.
- La sensibilité aux cancers radio-induits varie considérablement en fonction des tissus et des organes exposés.
- Les cancers solides radio-induits ont une longue période de latence, en général supérieure à dix ans. La leucémie et le cancer de la thyroïde peuvent apparaître chez l'enfant quelques années seulement après l'exposition.
- Divers facteurs propres à l'hôte (comme l'âge de l'individu au moment de l'exposition, le temps écoulé depuis l'exposition, le sexe, la prédisposition génétique) et des facteurs environnementaux (le tabagisme, les agents infectieux, etc.) influent sur le risque de cancer aux niveaux d'exposition auxquels des effets de l'irradiation ont été observés.

- On sait qu'il existe des mécanismes de réparation cellulaire. Toutefois, la réparation peut être fautive et il peut subsister un dommage résiduel de l'ADN.
- Le nombre d'événements moléculaires et cellulaires primaires varie parfois linéairement avec l'énergie absorbée. Cependant, de nombreux processus biologiques à plusieurs étapes sont non linéaires.
- Les études épidémiologiques ne pourront à elles seules démontrer l'existence ou l'absence d'effets cancérogènes des faibles doses ou débits de dose de rayonnement. L'absence de données épidémiologiques démontrant les effets radio-induits des faibles doses ou débits de dose ne prouve pas que ces effets n'existent pas.
- L'embryon ou le fœtus en développement sont plus sensibles à une exposition aux rayonnements ionisants que les enfants et les adultes.
- Les études épidémiologiques n'ont pas permis de mettre en évidence des effets héréditaires des rayonnements sur l'homme avec un degré de confiance qui soit statistiquement significatif.



### 3. Les inconnues

Voici les points qui restent à éclaircir concernant les faibles doses et débits de doses qui intéressent la radioprotection :

- Pour la cancérogenèse chez l'homme, la forme de la relation dose-effet aux faibles doses reste à établir.
- La part des facteurs individuels (comme l'âge de l'individu au moment de l'exposition, le temps écoulé après l'exposition, le sexe, la prédisposition génétique, etc.) ainsi que des facteurs environnementaux (tabagisme, agents infectieux, etc.) dans le risque radiologique est mal connue.
- À dose absorbée identique, les différents types de rayonnement (alpha, bêta, gamma, neutrons) produisent des effets biologiques avec une efficacité variable ; il nous reste encore beaucoup à apprendre sur l'efficacité avec laquelle les différents types de rayonnement produisent des effets tardifs sur les humains aux faibles doses ou débits de dose.
- Le mécanisme de la cancérogenèse, induite par les rayonnements ou par d'autres agents, est considéré comme un processus comportant plusieurs étapes que l'on ne connaît pas parfaitement. L'origine du cancer est attribuée à des mutations sur des locus critiques des gènes et à d'autres facteurs comme le statut hormonal, l'âge, la fonction immunitaire, etc. On connaît mal également les effets des rayonnements sur des étapes particulières de la cancérogenèse.
- Bien que les lésions de l'ADN soient supposées être une phase déterminante de la cancérogenèse radio-induite, on ignore quelles sont les lésions critiques de l'ADN qui sont responsables des mutations génétique ou ponctuelles et d'aberrations chromosomiques conduisant au cancer. La cause d'un cancer particulier

ne peut pas être précisément attribuée à une agression particulière comme la radioexposition.

- On ignore le nombre de cellules tumorales nécessaires pour engendrer un cancer *in vivo*.
- On n'explique pas encore pourquoi les organes et les tissus ont une radiosensibilité variable. Nous ne savons pas non plus aujourd'hui si la sensibilité au rayonnement peut être déduite de l'incidence spontanée de la plupart des cancers.
- Nous ne disposons par de méthode permettant de mesurer la sensibilité d'un individu aux rayonnements.
- L'influence des mécanismes de réparation sur le risque de cancer pour l'homme des faibles doses et débits de doses de rayonnement n'est pas parfaitement connu ; cependant, on sait que des mécanismes de réparation biologique et chimique des lésions radio-induites se produisent dans les cellules. D'où les incertitudes qui existent au niveau des facteurs de correction des doses et débits de dose utilisés pour estimer le risque de cancer radio-induit.
- On ignore si la réponse adaptative observée sur des cellules individuelles dans certaines conditions, influe sur le risque de cancer radio-induit chez l'homme.
- Il n'est pas prouvé que les faibles doses de rayonnement aient des effets biologiques positifs sur la santé humaine.

Nous nous proposons d'approfondir dans le chapitre qui suit certains aspects de ces questions en suspens ainsi que leurs conséquences et implications en radioprotection.

#### **4. La relation dose-effet : état de la science et conséquences pratiques**

Comme nous pouvons le constater, le débat sur la relation dose-effet, qui remonte à plusieurs décennies déjà, n'est toujours pas clos. On trouvera ci-dessous une transcription du paragraphe (7) de la Publication 9 de la CIPR (1965) :

*Le mécanisme de l'induction de la leucémie et d'autres affections malignes par les rayonnements n'est pas connu. Jusqu'à présent cette induction a été nettement établie pour des doses supérieures à 100 rads, mais l'on ignore s'il existe une dose seuil au-dessous de laquelle aucune affection maligne ne serait produite. Si une telle dose seuil existait, il n'y aurait aucun risque d'induction d'une affection maligne aussi longtemps que le seuil ne serait pas dépassé. L'existence d'une dose seuil étant incertaine, on a admis que même les doses les plus faibles présentent un risque, proportionnellement faible, d'induction d'affections malignes. De plus, en raison du manque de connaissances sur la nature de la relation dose-effet dans l'induction des affections malignes chez l'homme – en particulier aux niveaux de dose que l'on rencontre en protection radiologique – la Commission ne voit pas, pour la protection contre les rayonnements, d'autre solution pratique que d'admettre une relation linéaire entre la dose et l'effet ainsi qu'une action cumulative des doses. La Commission sait que les hypothèses d'une absence de seuil et d'une complète additivité de toutes les doses sont peut-être inexactes, mais elle estime satisfaisant qu'elles ne puissent conduire à une sous-estimation des risques. On ne dispose pas, actuellement, de renseignements qui permettraient d'adopter une autre hypothèse.*

Bien que l'on ait beaucoup appris sur les cancers radio-induits depuis qu'est parue la Publication 9 de la CIPR, on se pose encore des questions à propos de la forme de la relation dose-effet aux faibles doses et débit de doses et de l'existence d'une dose seuil (UNSCEAR 93, UNSCEAR 94). En d'autres

termes, la radioprotection repose depuis plus de trente ans sur ces hypothèses prudentes et raisonnables mais non vérifiées.

Depuis la publication 9 jusqu'à la publication 60 de la CIPR, en passant par la publication 26, (qui datent respectivement de 1965, 1990 et 1977), les buts et objectifs de la protection radiologique ont été élargis, développés et clarifiés. Les limites de doses recommandées ont cependant été abaissées en raison d'une augmentation des coefficients de risque déduits de l'hypothèse de la relation linéaire sans seuil.

Tous les radiobiologistes ne sont pas convaincus de la validité de l'hypothèse de la relation dose-effet linéaire sans seuil, et l'on ne compte plus les tentatives effectuées pour la confirmer ou, au contraire, l'infirmier. Or, jusqu'à présent, les résultats ne permettent pas de conclure dans un sens ou dans l'autre. On trouve là l'une des principales raisons de la poursuite du débat ces dernières années. À l'heure actuelle, l'hypothèse linéaire sans seuil reste le fondement philosophique de la radioprotection.

Toutefois, les questions scientifiques ne sont pas les seules à alimenter le débat concernant l'hypothèse d'une relation linéaire sans seuil. Interviennent aussi d'importants facteurs sociaux, politiques et économiques, notamment la peur des rayonnements chez le public qui estime qu'il existe un risque quelle que soit la dose, les coûts de la mise en œuvre des politiques de radioprotection, etc.

Les facteurs de correction numérique (comme les facteurs d'efficacité du débit de dose, les facteurs de pondération radiologique) sont déduits des résultats d'études biologiques et épidémiologiques. Ils sont utilisés dans les définitions des grandeurs et des unités de doses, pour tenir compte des différences de radiosensibilité en fonction des doses et débits de dose, ainsi que des effets des différents types de rayonnement. L'utilité de la dose absorbée, et de ces facteurs de correction, pour prévoir les effets biologiques des divers types et intensités de rayonnement est l'objet d'un débat. Dans l'exemple important des risques de cancer du poumon liés à l'exposition au radon et à ses descendants, les conclusions tirées du suivi des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki en appliquant le concept de dose équivalente ne concordent pas avec les résultats de l'étude épidémiologique des mineurs d'uranium et de la population en général. Pour y remédier, la Publication 65 de la CIPR a introduit un coefficient de « conversion de dose ». Il n'empêche que ce problème théorique majeur appelle de nouveaux travaux.

Malgré les affirmations des défenseurs des deux thèses et l'absence d'explication claire et décisive des mécanismes d'induction du cancer, il nous faut reconnaître que certaines données font pencher la balance en faveur du modèle linéaire sans seuil tandis que d'autres prouvent clairement l'existence d'un seuil. Dans le cas de la contamination interne, on note un seuil apparent, notamment pour l'ostéosarcome chez les utilisateurs de peintures au radium (Rowland, 1994, Thomas, 1994), le cancer des os chez les chiens (Griffith, 1995) et le cancer du poumon chez des rats et des beagles après des expériences d'inhalation de dioxyde de plutonium (Sanders, 1993, Park, 1991). S'agissant de l'irradiation externe, des effets non linéaires avec seuil apparent ont été constatés lors d'expérimentations sur des animaux et d'études épidémiologiques sur l'homme réalisées pour des issues spécifiques. On peut citer la réponse non linéaire pour différents cancers solides sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki (Kellerer et Nekolla, 1997). De plus, il est clair que la conception des expériences peut influencer sur la forme de la relation. Plus la cible est petite et plus la relation linéaire semble parfois évidente, probablement parce que les événements moléculaires primaires sont souvent linéaires (et pourraient servir de dosimètre) ; tandis que, si l'on s'intéresse à des niveaux d'organisation biologique supérieurs (tissus, organes et organismes), les processus fortement non linéaires sont probables et parfois observés (Thomas, 1995). La relation dose-effet de transformation des cellules hématopoïétiques observée *in vitro* ne présente pas de seuil. Cependant, en ce qui concerne les cas de leucémie chez les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, il apparaît clairement que les modèles curviligne, linéaire quadratique à seuil et linéaire quadratique décrivent mieux les données que la relation linéaire sans seuil (Muirhead, Little, 1997). La biologie et l'épidémiologie moléculaires et la modélisation de systèmes complexes, disciplines importantes en plein développement, devraient faire progresser à grands pas notre connaissance et notre compréhension du processus de la cancérogenèse.

Cette observation revêt une importance réelle pour l'évolution future de la science dans le domaine de la radioprotection. En effet, il faut être conscient que les autorités devront se garder de considérer la biologie moléculaire, dont on perçoit aujourd'hui toute la puissance et l'utilité en biologie, comme la seule méthodologie de recherche permettant de comprendre la relation dose-effet, alors que d'autres approches (comme l'expérimentation animale, la cytogénétique, l'immunologie, et d'autres encore), qui analysent les effets surtout au niveau des tissus, des organes et des organismes, restent indispensables.

La publication en 1996 des dernières données d'analyse sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki (Pierce D. *et al.*, Radiat. Res. 1996, 146,

1-27) a marqué le monde de la radioprotection. Ce document ne contredit pas les estimations des coefficients de risque utilisées dans la Publication CIPR 60 de même qu'il ne remet pas en cause le « principe de précaution » sur lequel reposent les dernières recommandations de la CIPR. Rappelons également que ces données s'appliquent aux conditions d'exposition des survivants de la bombe atomique suivis par la Life Span Study (LLS).

L'article de Pierce évoque un risque de mortalité par cancer solide statistiquement significatif à des doses de 50 mSv, à savoir très basses (Pierce *et al.*, 1996). Même si cette hypothèse se vérifie, elle ne prouverait pas la validité du modèle linéaire pour évaluer les risques de cancer résultant d'une exposition à de faibles doses de rayonnement, mais suggérerait seulement que le seuil, si seuil il y a, se situe à une valeur inférieure. Analysant les mêmes données, Heidenreich *et al.* (Heidenreich, 1997) ne détectent cependant aucun signe d'une augmentation de la fréquence des tumeurs en-dessous de 200 mS chez les survivants de la bombe atomique. De plus, Kellerer et Nekolla (Kellerer, 1997) concluent que même une relation dose-effet purement quadratique, dans le cas d'un rayonnement gamma inférieur ou égal à 2 Gy, et une relation linéaire, dans le cas des neutrons, sont statistiquement compatibles avec les données sur Hiroshima. Pierce et Preston confirment que « compte tenu des complications liées à l'existence possible de biais aux très faibles doses, il est probablement exclu de pouvoir acquérir la certitude absolue qu'il existe un effet statistiquement significatif en dessous de 200 mSv » (Heidenreich, 1997).

Voici les principales conclusions que l'on peut tirer des communications mentionnées ci-dessus :

- On a détecté un pourcentage important (25%) de cancers solides, toutes formes confondues, dans les études sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki au cours des cinq dernières années de la période d'observation (1985-1990). Par conséquent, le modèle actuellement en vigueur qui repose sur des projections dans le temps, mériterait d'être revu minutieusement. Les données relatives aux cinq dernières années de suivi plaident en outre en faveur d'un modèle du risque relatif avec des coefficients de risque indépendants du temps écoulé depuis l'exposition. Cependant, ce sera seulement avec les observations après 1990 que l'on pourra détecter une fraction importante de tous les cancers solides prévus chez les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki. Il faudra donc attendre les nouvelles données

issues du suivi des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki pour confirmer la validité du modèle du risque relatif.

- Entre 1985 et 1990, l'excès de leucémies semble négligeable, ce qui vient confirmer le fait que le risque de développer cette maladie diminue avec le temps écoulé depuis l'exposition. Pour ce qui est de la leucémie, la relation linéaire quadratique concorde bien avec les données sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki (Little, 1996, Muirhead, 1997).
- Les nouvelles données concernant la période 1985-1990 ne suggèrent pas de modification importante du coefficient de risque par unité de dose si l'on adopte l'hypothèse de la relation dose-effet linéaire sans seuil.

Dans la Life Span Study, la dose de 200 mSv marque le niveau le plus bas auquel on ait observé un risque radiologique statistiquement significatif.

- L'article de Pierce *et al.* contient une analyse extrêmement utile des données recueillies pendant cinq années supplémentaires dans le cadre de la Life Span Study. Elle ne nous permet cependant pas d'affiner l'extrapolation de la forme de la relation dose-effet aux faibles débits de dose (continus/chroniques) les plus intéressants en radioprotection.

### **Autres études**

Outre les travaux mentionnés ci-dessus, les études des populations d'enfants exposés ont révélé un risque de cancer radio-induit statistiquement significatif à des niveaux de dose inférieurs aux 200 mSv observés sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki.

- Shore *et al.*, (Shore, 1993) ont dépouillé les études relatives à l'incidence du cancer de la thyroïde chez les enfants après une radiothérapie. De plus, Ron *et al.* (Ron, 1995) ont récemment effectué une analyse combinée de ces études. Ces auteurs en ont conclu que les études disponibles suggèrent toutes l'existence d'un risque de cancer de la thyroïde aux faibles doses et d'une augmentation du risque aux alentours de 0.1 Gy.

- La corrélation entre les cancers de l'enfant et l'exposition de la femme en état de grossesse lors de radiodiagnostic de l'abdomen présentée dans l'Oxford Survey of Childhood Cancers (OSCC) a révélé une augmentation du risque de cancer de l'enfant avec une incidence statistiquement significative à partir de doses situées autour de 10 à 20 mGy (Bithell, 1989).

### **Incidences sur la radioprotection**

Étant donné l'état actuel de nos connaissances et compte tenu du principe de précaution, l'utilisation de l'hypothèse de la relation dose-effet linéaire sans seuil et du Système de protection actuel se justifie dès lors que la même approche doit être appliquée à toutes les sources et les pratiques, notamment à l'utilisation du concept de dose et d'équivalent de dose.

En revanche, cette méthode de réduction du risque radiologique ne doit pas être systématiquement utilisée par les experts pour estimer le risque dans certaines circonstances, si ces derniers ont les moyens d'identifier la population concernée ou un individu particulièrement touché et s'ils connaissent ou peuvent évaluer la nature de l'exposition aux rayonnements et les risques de cancer correspondants. Dans tous les cas, il est préférable d'exploiter les meilleures informations scientifiques disponibles sur une situation d'exposition donnée. Les experts peuvent choisir de ne pas se servir, pour leur évaluation, de l'hypothèse linéaire sans seuil ni d'autres concepts dosimétriques et d'opter pour une utilisation réaliste des données spécifiques concernant la situation particulière qu'ils étudient.

C'est l'attitude adoptée pour 1) l'application d'une convention de doses pour l'exposition professionnelle et non professionnelle au radon ; 2) la mise au point de pratiques (critères) de libération inconditionnelle des sites contaminés ; et 3) l'évacuation à long terme des déchets radioactifs :

- 1) Le risque lié à l'exposition au radon peut être estimé de deux manières : à partir des études épidémiologiques (sur les mineurs d'uranium par exemple) ou d'un modèle biocinétique pour le système respiratoire pour estimer la dose (Publication 65 de la CIPR) utilisée en conjonction avec des estimations de risque tirées de la Publication 60 de la CIPR. Ces dernières estimations du risque sont trois fois supérieures à celles données par les études épidémiologiques. Pourtant les enquêtes épidémiologiques, qui fournissent des informations spécifiques,



peuvent représenter une approche du risque plus raisonnable dans les cas évoqués que les estimations génériques de la Publication CIPR 60 qui reposent sur le concept de dose, sur les risques observés après exposition externe aiguë et sur l'hypothèse de la relation non linéaire sans seuil.

- 2) Lorsque l'on procède à la libération inconditionnelle d'un site, le type et la combinaison des radionucléides présents devraient entrer en ligne de compte. Dès lors que l'on connaît dans le détail les effets de l'ingestion et de l'inhalation de ces radionucléides, il faut les utiliser plutôt que les valeurs « moyennes » génériques.
- 3) Lorsqu'il s'agit de radionucléides à vie longue spécifiques et que les voies d'exposition sont essentiellement l'ingestion, on recommande d'utiliser, si possible, des fonctions de conversion de dose et de risque spécifiques.

En conclusion, il faudrait lancer un débat sur le rôle et la possibilité d'utiliser l'approche générale ou, au contraire, des connaissances spécifiques dans les évaluations et décisions relatives à des situations d'exposition particulières.

## Conclusions et recommandations

*En conclusion, les données les plus récentes sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki confirment le bien-fondé de l'utilisation des estimations de risque actuelles pour l'irradiation aiguë. Elle viennent donc renforcer les fondements des limites de dose recommandées dans la Publication 60 de la CIPR. Pour autant, ces nouvelles données ne permettent pas de trancher le débat sur l'hypothèse linéaire sans seuil. Du point de vue de la radioprotection, il faut se résoudre à l'idée que les données que l'on recueillera dans le cadre de la Life Span Study sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki ont peu de chances de bouleverser les bases sur lesquelles repose le système actuel de protection radiologique et les valeurs numériques des limites de dose.*

*Cette conclusion ne doit nullement être interprétée comme niant l'importance vitale de la recherche fondamentale sur*

*les mécanismes d'induction du cancer et ne devrait pas remettre en cause les fondements scientifiques du système de protection radiologique.*

*Pour l'analyse et la gestion, du point de vue de la radioprotection, des situations où cette démarche se justifie, il serait possible de prendre en compte les informations sur l'existence de seuils ou de seuils apparents dans des cas particuliers, notamment celui de l'irradiation interne provoquée par des radionucléides. Le CRPPH devrait engager une réflexion approfondie sur les possibilités d'utiliser des connaissances spécifiques dans des cas particuliers, sachant que cette démarche n'est pas incompatible avec le système actuel de protection radiologique. Cette réflexion porterait sur la faisabilité et, notamment, l'importance de l'application pratique et des erreurs éventuelles d'utilisation de la démarche, et pourrait s'appuyer sur quelques études de cas où la démarche semble justifiée pour éclairer la question.*

## **5. Causalité : état de la science et conséquences pratiques**

Depuis quelque temps, les spécialistes de radioprotection cherchent à établir si l'origine d'un cas particulier de tumeur solide ou de leucémie pourrait en fin de compte être attribuée à la radioactivité. Divers aspects de cette question font l'objet de recherches. On peut résumer comme suit l'état actuel de la connaissance :

- On n'est pas capable aujourd'hui de reconnaître des marqueurs biologiques qui permettraient d'associer des tumeurs solides ou des leucémies à des modifications cellulaires induites par les rayonnements.
- Le risque pour un individu de développer un cancer dépend de son âge, de son sexe, du temps écoulé depuis le moment où il a été exposé ainsi que de facteurs endogènes et exogènes, soit autant d'interdépendances qui doivent être prises en compte dans les études des causes.
- En général, on suppose que la plupart des types de tumeur qui se développent spontanément, à l'exception de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), par exemple, peuvent être induites par les rayonnements.
- On n'a pas encore découvert de dosimètre biologique capable d'enregistrer de façon fiable les expositions aux faibles doses et débits de doses qui intéressent normalement la radioprotection.
- La présence de marqueurs biologiques d'effets radio-induits, les aberrations chromosomiques par exemple, pourrait en fait n'avoir aucune conséquence et se contenter de signifier que l'individu a été exposé sans pour autant dénoter un risque radiologique pour la santé.

Pour le cas où l'on identifierait un jour des marqueurs biologiques des effets des rayonnements, il serait judicieux aujourd'hui de conserver des échantillons biologiques prélevés sur des cohortes de personnes exposées bien caractérisées (celles d'Hiroshima et de Nagasaki ; de Tcheliabinsk, de Tchernobyl, par exemple) de façon à pouvoir procéder à des études épidémiologiques rétrospectives.

Aujourd'hui, faute d'instruments permettant d'établir l'origine de cas individuels de cancer, les questions d'assurance, d'employabilité et d'indemnisation des travailleurs doivent être résolues sur la base d'évaluations des risques attribuables (comme des estimations de la probabilité d'existence d'une relation de cause à effet tirée de données épidémiologiques).

### **Incidences sur la radioprotection**

À supposer que l'on identifie un jour des marqueurs biologiques d'une exposition à de faibles doses d'irradiation, l'impact sur les critères d'indemnisation des travailleurs serait considérable. En revanche, cette découverte n'aurait vraisemblablement pas, dans un premier temps, de répercussion sur la réglementation et la pratique de la radioprotection. Cependant, l'identification de marqueurs biologiques stimulerait probablement l'étude des relations dose-temps-effet en épidémiologie moléculaire, notamment en ce qui concerne les effets des faibles doses et débits de dose. À plus long terme, les résultats de ces études pourraient modifier profondément le système de protection radiologique, notamment la perception que le public a des risques radiologiques.

Même si l'on parvenait à identifier un marqueur biologique « parfait », il serait impossible d'attribuer avec une certitude absolue un effet radio-induit particulier à une radioexposition à des sources naturelles, professionnelles ou médicales.

D'autres types de marqueurs biologiques pourraient servir d'indicateurs précoces du développement d'une tumeur, ce qui permettrait d'entreprendre une thérapie dans les meilleurs délais. Toutefois, cette identification précoce pourrait aussi poser des questions éthiques qu'il s'agira de prendre en compte (voir également le Chapitre 6 sur la prédisposition génétique).

*À l'heure actuelle, on ignore si les cellules tumorales portent la signature de l'agent causal. Il n'existe pas de*

*marqueurs ni de dosimètres biologiques pour les niveaux de dose intéressant la radioprotection. Cependant, des progrès dans ce domaine pourraient fortement stimuler les études d'épidémiologie moléculaire lesquelles ont à leur tour des chances de profondément influencer la radioprotection. Il reviendra au CRPPH de suivre les progrès de la recherche sur les marqueurs biologiques. Dans ce cadre, les membres du CRPPH pourront encourager la coopération internationale et la collaboration entre les programmes de recherche nationaux dans ce domaine. Ces développements auront des conséquences sur l'évaluation des causes de cancer chez l'homme, mais aussi sur les programmes nationaux relatifs à l'emploi/employabilité, à l'assurance maladie et à l'indemnisation des travailleurs.*

Les méthodes choisies par les pouvoirs publics pour déterminer les causes de cancer et décider des prestations attribuées aux travailleurs sont multiples. Le CRPPH devrait envisager d'établir un document comparant les divers programmes nationaux dans ce domaine.



## **6. Prédisposition génétique : état de la science et conséquences pratiques**

Certaines maladies génétiques dont l'ataxie-télangiectasie(AT), le xeroderma pigmentosum et le déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X sont connues pour prédisposer les individus au cancer. Les désordres primaires caractéristiques de ces maladies ont des effets soit sur le maintien et la stabilité du matériel génétique soit sur la fonction du système immunitaire. L'augmentation caractéristique du risque de cancer associée à ces conditions héréditaires pourrait ne pas se limiter aux individus chez qui la maladie s'est déclarée. On a constaté que des hétéozygotes de personnes souffrant d'ataxie télangiectasie par exemple (qui représentent 1% de la population) ont une plus forte probabilité de développer des affections malignes, notamment le cancer du sein (Swift, 1991).

L'ataxie télangiectasie est particulièrement intéressante en radioprotection. Des individus porteurs de cette maladie ont également une sensibilité aiguë aux rayonnements ionisants. Par conséquent, un test génétique décelant cette anomalie présente un intérêt particulier en radioprotection. Le dépistage génétique autoriserait l'identification des personnes radiosensibles mais normales par ailleurs. En juin 1995, Savitsky *et al.* ont découvert le gène responsable de l'ataxie télangiectasie. Depuis, un test génétique permettant de le détecter a été mis au point (Telatar *et al.*, 1996). Reste à prouver la fiabilité du test comme moyen de dépistage d'une prédisposition au cancer du sein.

### **Importance de la radiosensibilité comme facteur de la cancérogenèse chez l'homme**

Comparée à l'alimentation et au tabagisme, la radiosensibilité compterait pour peu de chose dans la cancérogenèse. Le tabagisme et l'alimentation sont à l'origine des deux tiers des cancers environ (Doll et Pet, 1981). L'âge est également un facteur de risque déterminant pour la presque totalité des cancers, et son influence varie considérablement avec le type de

cancer. L'âge importe surtout dans le cas des cancers des poumons, de la prostate et du colon, les individus âgés étant plus exposés que les jeunes.

La prédisposition génétique pourrait jouer un rôle important dans le risque de développer un cancer majeur chez l'homme. Une forte proportion des cancers du poumon, du colon et du sein ont une composante génétique. Près de 14% des cas de cancer du colon observés chaque année touchent des individus génétiquement prédisposés. Les mutations associées à une polypose adéno-mateuse familiale ou au cancer rectocolique sans polypose se traduisent par une augmentation du risque de cancer colorectal dans la population (UNSCEAR 1993). Un pourcentage similaire (15%) des cancers du poumon pourrait également résulter d'une prédisposition génétique. Le tabagisme semble accroître le risque de cancer du poumon chez des individus génétiquement prédisposés. La prédisposition génétique interviendrait dans 5 à 10% des cancers du sein. Notons par ailleurs que 9 à 18% des femmes atteintes de cancer du sein sont porteuses du gène de l'ataxie télangiectasie (Swift *et al*, 1991). Bien que les doses élevées de rayonnements ionisants (supérieures à 1 Gy) soient un facteur de risque connu pour le cancer du sein, il n'est pas prouvé que la mammographie augmente les risques, même chez des femmes hétérozygotes pour l'ataxie télangiectasie.

### **Incidences sur la radioprotection**

Les limites d'exposition en vigueur pour la population en général et les travailleurs sont établies en fonction d'une radiosensibilité « moyenne » des individus appartenant à la population exposée. Font exception à cette règle les limites supplémentaires d'équivalent de dose appliquées aux femmes enceintes qui travaillent, en raison de la radiosensibilité accrue de l'embryon et du fœtus en développement.

L'abaissement éventuel des limites d'exposition et la modification des pratiques actuelles de radioprotection pour tenir compte des sous-populations radiosensibles méritent une attention particulière en raison de l'importance du sujet. Le choix à faire entre abaisser les limites d'exposition pour les individus radiosensibles ou pour l'ensemble de la population de façon à tenir compte des sous-groupes les plus sensibles risque d'être difficile. Cependant, on est en droit de s'interroger sur l'effet net de tels changements sur la santé publique. Les estimations actuelles des risques de cancer radio-induit reflètent déjà peut-être les réponses des composantes les plus sensibles de la population si nous avons raison de supposer que la prévalence de la sensibilité génétique qui



ressort des études radioépidémiologiques majeures est identique à celle observée pour l'ensemble de la population (Mossman, 1997).

Dans une première étape, cette réflexion devrait consister à identifier clairement les individus « à haut risque ». Si, dans la philosophie actuelle, il est possible d'opter pour une attitude prudente prenant en compte les incertitudes sur les résultats scientifiques, la sélection d'individus à risque à qui seraient appliquées des limites de doses spécifiques ne pourrait, elle, tolérer une grande incertitude.

**Pour les travailleurs**, la mise au point de tests de sensibilité génétique qui seraient pratiqués avant l'embauche pourrait se révéler intéressante. Il serait temps, par conséquent, d'examiner les résultats potentiels de la science dans ce domaine.

Partant de ces considérations, il faudrait se demander si les tests pour détecter une radiosensibilité élevée devraient être effectués sur une base volontaire ou sur un échantillon établi par l'employeur. En toute logique, les informations concernant la radiosensibilité de chaque travailleur doivent être personnelles et confidentielles. Les employés particulièrement radiosensibles devraient recevoir des informations supplémentaires quant aux stratégies propres à leur poste qui leur permettront d'être exposés à de plus faibles doses. Si possible, les employeurs pourraient offrir à ces employés des postes présentant un risque moindre d'exposition au rayonnement.

Ces recommandations paraissent cependant difficiles à appliquer, notamment dans les entreprises où il n'existe pas de possibilité de changer de poste.

À l'exception des individus ayant de forts antécédents familiaux de cancer, le dépistage génétique pourrait être déconseillé dans certains cas. Les tests génétiques sont encore peu sûrs, et la corrélation entre les mutations détectées lors d'un test de ce type et une augmentation du risque de cancer n'est pas prouvée. Les résultats des tests risquent ainsi de susciter, à tort, un sentiment de fausse sécurité, qu'ils soient positifs ou négatifs. Il conviendrait donc de s'interroger sur les dangers et avantages de ces tests génétiques, surtout pour les individus dont les résultats sont positifs. En particulier, l'impact psychologique des résultats, s'ils sont positifs, doit être étudié avec soin.

Ces questions, de nature à soulever d'importants problèmes éthiques et sociaux, devraient être abordées hors de la sphère restreinte de la

radioprotection, par des philosophes, des sociologues, des employeurs, des syndicalistes et des politiciens à qui revient en dernière instance, la responsabilité de décider et de contrôler. Les chercheurs en radioprotection devraient participer à dialogue dans ce domaine à titre d'experts.

**Pour le public**, on ignore encore ce que signifierait une augmentation de la radiosensibilité dans l'ensemble de la population. On peut redouter les effets des mammographies sur des femmes génétiquement prédisposées à avoir un cancer du sein. Swift *et al.* (1987, 1991) ont avancé que les femmes hétérozygotes pour l'ataxie télangiectasie devraient éviter la mammographie parce qu'elles sont davantage sensibles au risque radio-induit. Cependant, il n'a pas été encore prouvé que la faible dose reçue lors d'une mammographie pouvait accroître le risque de cancer du sein chez des femmes prédisposées (Mossman, 1997).

*En conclusion, la question de la prédisposition génétique et, en particulier, celle des travailleurs, risque de devenir un des grands sujets de la radioprotection, dans la mesure où elle peut avoir un impact sur les politiques nationales en matière d'emploi/d'employabilité, d'assurance et d'indemnisation. Cependant, si la science est à même de fournir des informations utiles un jour, l'exploitation qui sera faite de ces données doit être décidée en dehors du monde restreint de la radioprotection car elle relève de la responsabilité d'autres segments de la société. Toutefois, si les questions d'employabilité, d'assurance et d'indemnisation des individus les plus sensibles sortent, à proprement parler, du domaine restreint de la radioprotection, les spécialistes auront leur mot à dire. C'est pourquoi le CRPPH ne semble pas être le lieu approprié d'un débat sur ce sujet. Le Comité devrait néanmoins étudier les aspects radiologiques de ces questions afin d'être prêt à informer les décideurs de l'éventualité de cette évolution et de ses conséquences sur la radioprotection et, vraisemblablement aussi, sur bien d'autres domaines des activités industrielles.*

## **7. Quantification des effets combinés de différents agents sur la santé : état de la science et conséquences pratiques**

La vie nous expose à des risques multiples et simultanés. Il existe une multitude d'agents naturels et artificiels susceptibles d'interférer avec le matériel biologique et, de cette manière, de provoquer des changements irréversibles ou des dérèglements réversibles des mécanismes homéostatiques. Par ailleurs, les études épidémiologiques et toxicologiques ont révélé l'existence d'interactions entre différents agents toxiques à des niveaux de doses moyens à élevés (Burkart *et al.*, 1997). Certaines de ces interactions produisent des effets qui peuvent être supérieurs, voire inférieurs, à ce que permettrait de prévoir la simple addition des effets de l'exposition à chacun des agents.

Les exemples d'interactions entre les rayonnements ionisants et d'autres agents toxiques sont nombreux. Les documents de l'UNSCEAR les passent en revue. Chez l'homme, on observe tous les cas de figure allant de réactions antagonistes à des synergies. Les données disponibles sont incomplètes et, en général, plutôt de l'ordre de l'observation ou de la description que de nature mécanistes. Dans la plupart des cas, les résultats des études dont on dispose concernent des niveaux d'exposition élevés qui ne peuvent survenir que des circonstances précises, par exemple l'association de plusieurs thérapies pour réduire des tumeurs. Il est donc difficile aujourd'hui de les extrapoler aux expositions professionnelles et environnementales.

Comme nous l'avons vu au Chapitre 3, la relation dose-effet est encore incertaine pour les faibles doses et débits de dose. En outre, l'évaluation des effets sur la santé d'agents chimiques isolés présents en faibles quantités dans l'environnement et sur les lieux de travail comporte des incertitudes substantielles. Concernant les effets combinés de différents agents nocifs (rayonnements, produits chimiques, etc.), les données expérimentales et épidémiologiques sont rares et, qui plus est, on manque de modèles capables de les expliquer et de les prévoir. Il convient cependant de noter que ces incertitudes importantes résultent essentiellement du fait que l'exposition au

rayonnement, seule ou en association avec d'autres agents, n'a pas d'effet significatif sur la santé aux faibles doses et débits de doses caractéristiques de l'environnement et des lieux de travail. De la même manière, il faut rappeler que les effets des rayonnements ionisants sont observés sur des populations (par exemple, les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki) qui vivent dans l'environnement actuel, où les polluants sont omniprésents. Il est donc clair que les études effectuées sur l'homme ne se limitent pas à des agents nocifs isolés.

À l'exception de l'exposition au rayonnement ultraviolet, à l'amiante et, éventuellement, aux descendants du radon, l'excès de risque relatif dû aux expositions environnementales pour un effet spécifique, et même pour le risque sur la durée de vie, est généralement trop faible pour être directement prévu à partir d'études épidémiologiques. Il existe pourtant des exemples d'interactions ayant des effets plus qu'additifs avec le tabagisme. On a démontré que, pour les fumeurs, l'exposition à l'amiante (Selikoff, 1979) et aux descendants du radon (Lubin, 1994) dans le cadre d'activités professionnelles a pour effet d'augmenter la mortalité par cancer du poumon d'un facteur nettement supérieur à ce que l'on peut attendre en calculant la somme de l'action indépendante des deux agents.

Dans un autre domaine, il a été dit que des personnes porteuses du virus d'immunodéficience humaine pourraient avoir une sensibilité accrue aux rayonnements ionisants dont l'origine serait la diminution, induite par le HIV, du pool de lymphocytes CD4+ et l'hyperactivation du système immunitaire liée à la maladie qui pourrait le rendre plus sensible aux dommages radio-induits. En outre, la reconstitution du compartiment lymphocytaire après immunosuppression consécutive à une exposition aux rayonnements ionisants peut stimuler la réplication du HIV, car l'on sait que la prolifération des lymphocytes renforce l'expression du provirus et entraîne une augmentation du nombre de cellules infectées (Dormont, 1998). Cependant, il existe peu de données scientifiques permettant de quantifier ce phénomène. Il faudrait, par conséquent, évaluer avec soin et analyser la radiosensibilité de ces individus en fonction de l'immunosuppression consécutive à une exposition aux rayonnements.

### **Évaluation des interactions**

Pour commencer, on peut s'intéresser à l'interaction de deux agents ayant chacun des effets stochastiques typiques comme la destruction de cellules et l'induction d'un cancer. Ce qui peut se révéler aisé pour le cas simple où

deux agents se caractérisent par une relation dose-effet linéaire pourrait devenir plus ambigu si la relation est non linéaire et/ou dans le cas de phénomènes à seuil.

Si l'on adopte la relation dose-effet quadratique, on peut considérer que des augmentations supplémentaires d'un agent isolé interagissent avec les incréments antérieurs, puisque leur effet par unité de dose est supérieur et donc dépend des expositions antérieures. On a parfois employé le terme synergie pour décrire ces situations. Bien que mathématiquement correcte, cette notion suppose que même des agents différents ayant le même mode d'action produisent des synergies quelle que soit la combinaison de concentrations considérée dès lors que leur relation dose-effet est non linéaire et convexe. D'un point de vue mécaniste, la synergie devrait être définie d'une manière plus restrictive. La synergie suppose que l'effet combiné de différents agents résulte d'une action sur différentes étapes limitantes d'un processus à plusieurs étapes, sur différents sites d'une molécule ou par différents mécanismes moléculaires.

Dans le cas des relations dose-effet non linéaires, il y a hétéro-additivité lorsque deux agents interviennent sur des voies d'exposition différentes, c'est-à-dire véritablement indépendantes, et lorsque les effets isolés peuvent être ajoutés indépendamment de la forme de leurs courbes dose-effet respectives. On parlera au contraire d'isoadditivité lorsque le mécanisme d'action des agents A et B est identique. Dans ce cas, les doses imputables à l'agent B doivent être considérées comme des incréments supplémentaires de doses dues à l'agent A. Seules l'identification et la détermination quantitative de tous les événements, mutations ou autres, qui provoquent une évolution maligne de la cellule procureront les informations nécessaires pour effectuer des prévisions spécifiques des risques liés aux effets combinés.

De toute évidence, les effets directement nocifs pour le génome (génétoxicité) revêtent une importance primordiale pour l'étude de la cancérogenèse radio-induite et l'analyse des modes d'action du rayonnement en conjonction avec d'autres agents. De plus, il est apparu de plus en plus nettement au cours des dernières années qu'une grande diversité d'agents peuvent intervenir par des mécanismes non génotoxiques. Théoriquement, il faudrait donc considérer une multitude de mécanismes par lesquels les rayonnements peuvent interagir avec des agents génotoxiques et non génotoxiques.

La combinaison d'agents pourrait faire intervenir des facteurs affectant différentes étapes (lésion de l'ADN et sécrétion d'un facteur de croissance) ou différentes voies contribuant aux mêmes étapes (différents

facteurs de croissance). Pour les besoins de la protection, la classe d'effets combinés à étudier dans le détail est le résultat d'effets interactifs d'agents dont les spectres d'action varient. La prédisposition opérée due à un agent, par exemple, une altération de la susceptibilité, pourrait entraîner une modification du mode d'interaction, qui d'additif deviendrait synergique voire antagonique. Théoriquement les interactions les plus critiques interviendront dans les mécanismes à plusieurs étapes pour lesquels deux agents différents auront un effet promoteur sur différentes étapes qui normalement ont une faible probabilité d'occurrence. Dans cette situation, les expositions combinées pourraient produire des effets hautement synergiques. Cependant, en dehors du cas du radon (initiation) et du tabagisme (promotion), il existe peu de données expérimentales ou humaines prouvant l'existence de telles combinaisons dangereuses sur le lieu de travail ou dans l'environnement.

### **Incidences sur la radioprotection**

Pour les expositions combinées d'agents génotoxiques non spécifiques, dont les relations dose-effet peuvent être non linéaires, il faut envisager une supra-additivité. Ce phénomène a été détecté dans d'importantes associations telles que le tabagisme et des rayonnements de TLE élevé. L'influence totale de facteurs multiples, notamment le tabagisme, renforce encore l'incertitude qui existe dans les estimations du risque que présentent les faibles doses de rayonnements ionisants pour les populations. L'épidémiologie attire l'attention sur l'exposition au radon à l'intérieur des bâtiments et sur la cigarette en raison de la forte proportion de la population mondiale qui est exposée à des niveaux élevés de ces deux agents toxiques. Des résultats bien établis dans ce domaine pourraient avoir des répercussions importantes sur les stratégies de réglementation et de réduction des risques.

Les risques radio-induits ne doivent pas être étudiés isolément, notamment aux expositions intéressant la radioprotection. Les profils de risque peuvent se compliquer, et les individus subissent de multiples agressions différentes. Il n'est pas toujours bon de transposer, par delà les frontières culturelles et ethniques, des estimations de risque établies pour les populations à partir d'études épidémiologiques. Cette transposition mériterait une analyse approfondie.

*En résumé, on peut dire que les interactions entre les rayonnements et d'autres agents physiques, chimiques et biologiques modifient substantiellement de nombreux processus et événements biologiques. Il convient d'en*

*analyser avec soin les implications dans une approche généraliste de réduction des risques individuels et collectifs pour la santé, recouvrant les expositions dues à tous les agents importants. Pour ce faire, la recherche fondamentale et le développement de modèles théoriques sont essentiels. Ensuite, il faudrait réévaluer les données épidémiologiques en fonction de ces interactions et concevoir de nouvelles études destinées spécifiquement à l'analyse des effets d'agents combinés. Cependant, dans un cas particulier, à savoir l'exposition au radon et le tabagisme, de nouveaux résultats probants pourraient avoir, dans les années qui viennent, des conséquences sur les politiques de santé publique, les stratégies de réduction du risque et la réglementation. Le CRPPH devrait rester attentif aux progrès de la recherche sur les effets combinés. À travers ce suivi, les membres du CRPPH auront l'occasion de stimuler la coopération internationale et la collaboration entre les programmes de recherche nationaux.*





## Références

1. BITHELL, J.F., (1989), *Epidemiological studies of children irradiated in utero*, dans *Low Dose Radiation: Biological Bases of Risk Assessment* (K.F. Baverstock and J.W. Stather, Eds), Taylor and Francis, Londres, pp. 77-87.
2. BOND, V.P. *et al.*, (1996), *Current Misinterpretation of the Linear No-Threshold Hypothesis*, dans *Health Physics*, Vol. 70, No. 2, pp. 877-882.
3. DOLL, R. et R. Peto, (1981), *The Causes of Cancer: Quantitative Estimates of Avoidable Risks of Cancer in the United States Today*, dans *J. Nat. Cancer Inst.*, Vol. 66, pp. 1191-1308.
4. DORMONT, D., (1998), Communication personnelle.
5. GRIFFITH, W.C. *et al.*, (1995), *Comparison of Bone Cancer Risks in Beagle Dogs for Inhaled Plutonium-238 Dioxide, Inhaled Strontium 90 Chloride, and Injected Strontium 90*, Annual Report of the Inhalation Toxicology Research Institute, pp. 159-161.
6. HEIDENREICH, W.F., H.G. Paretzke et P. Jacob, (1997), *No Evidence for Increased Tumor Rates below 200 mSv in Atomic Bomb Survivors Data*, dans *Radiat. Environ. Biophys.*, Vol. 36, No. 3, pp. 205-207.
7. KELLERER, A.M. et E. Nekolla, (1997), *Neutron Versus  $\alpha$  Risk Estimates – Inferences from the Cancer Incidence and Mortality Data in Hiroshima*, dans *Radiat. Environ. Biophys.*, Vol. 36, No. 2, pp. 73-83.
8. LITTLE, M.P. et C.R. Muirhead, (1996), *Evidence for Curvilinearity in the Cancer Incidence Dose-Response in the Japanese Atomic Bomb Survivors*, dans *Int. J. Radiat. Biol.*, Vol. 70, pp. 83-94.

9. LUBIN, J.H. *et al.*, (1994), *Lung Cancer and Radon: A Joint Analysis of 11 Underground Miners Studies*, Publication N° 94-3644, US National Institute of Health, Bethesda, MD.
10. MOSSMAN, K.L., (1997), *Radiation protection of radiosensitive populations*, dans *Health Physics*, Vol. 72, pp. 519 - 523.
11. PARK, J.F. *et al.*, (1991), *Inhaled Plutonium Oxide in Dogs*, Pacific Northwest Laboratory Annual Report for 1990, PNL-7600, Part I, pp. 13-23, Battelle, Richland, WA.
12. PIERCE, D.A. *et al.*, (1996a), *Studies of the Mortality of Atomic Bomb Survivors*, Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990., dans *Radiat. Res.*, Vol. 146, No. 1, pp. 1-27.
13. PIERCE, D.A. *et al.*, (1996b), *A Quick Look at Life Span*, Study Report 12, Part I, *REREF Update*, pp. 10-16.
14. RON, E. *et al.*, (1995), *Thyroid cancer after exposure to external radiation: A pooled analysis of seven studies*, dans *Radiat. Res.*, Vol. 141, pp. 259-77.
15. ROWLAND, R.E., (1994), *Radium in Humans, a Review of U.S. Studies*, Argonne National Laboratory Report ANL/ER-3, US DOE, Office of Scientific and Technical Information, Oak Ridge, TN.
16. SANDERS, C.L. *et al.*, (1993), *Lifespan Studies in Rats Exposed to <sup>239</sup>PuO<sub>2</sub>.III, Survival and Lung Tumors*, dans *Int. J. Radiat. Biol.*, Vol. 64, pp. 417-430.
17. SELIKOFF, I. *et al.*, (1979), *Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada*, dans *NY Acad Sci*, Vol. 330, pp. 91-116.
18. SHORE, R.E. *et al.*, (1993), *Thyroid cancer among people given x-ray treatment in infancy for an enlarged thymus gland*, dans *Am. J. Epidemiol.*, Vol. 137, pp. 1068-80.
19. STUBBS, J., (1996), Communication personnelle.

20. SWIFT, M. *et al.*, (1987), *Breast and other cancers in families with ataxia-telangiectasia*, dans *N. Engl. J. Med.*, Vol. 316, pp. 1289-1294.
21. SWIFT, M. *et al.*, (1991), *Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia*, dans *N. Engl. J. Med.*, Vol. 325, pp. 1831-1836.
22. TELATAR, M. *et al.*, (1996), *Ataxia-telangiectasia: Mutations in ATM cDNA detected by protein-truncation screening*, dans *Am. J. Hum Genet.*, Vol. 59, pp. 40-44.
23. THOMAS, R.G., (1995), *Changes in an Isolated Molecule Versus Human Health Effects*, *HPS Newsletter*, Vol XXIII, No. 6, p. 4.
24. THOMAS, R.G., (1994), *The U.S. radium luminisers: a case for a policy of below regulatory concern*, dans *J. Radiol. Protc.*, Vol. 14, No. 2, pp. 141-153.
25. UNSCEAR 1993, *Sources et effets des rayonnements ionisants*, (1993), Rapport à l'Assemblée générale des Nations Unies avec annexes scientifiques, Nations Unies, New York.
26. UNSCEAR 1994, *Sources and effects of ionizing radiation*, (1994), Report to the General Assembly with Scientific Annexes, Nations Unies, New York.



## **ANNEXE**

### **Composition du WGST-RHS au moment de la préparation du rapport**

Dr. H. Métivier, IPSN, France (Président)

Pr. W. Burkart, BfS, Allemagne

Dr. O. Ilari, OCDE/AEN

Dr. E. Lazo, OCDE/AEN

Pr. P. Metalli, ENEA, Italie

Pr. K. L. Mossma, Arizona State University, États-Unis

Dr. H. Paretzke, GSF, Allemagne