

Effets biologiques des rayonnements de faible intensité

par Tamiko Iwasaki*

L'énergie nucléaire compte chaque jour des applications nouvelles dans l'industrie, en médecine et en agriculture. Actuellement, elle fournit près de 10% de l'électricité produite dans le monde et on s'attend à voir cette part augmenter dans les prochaines décennies. Il est probable, néanmoins, qu'une telle expansion de l'utilisation pacifique de l'énergie nucléaire n'ira pas sans un accroissement du risque d'exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants. On ne saurait passer sous silence les effets potentiels de ces rayonnements.

S'il est vrai qu'on dispose de données suffisantes concernant les effets de l'exposition à de fortes doses de rayonnements ionisants, des données fiables font en revanche relativement défaut en ce qui concerne les conséquences de l'exposition à de plus faibles doses. Aujourd'hui, lorsqu'on veut calculer la relation dose-effet pour l'homme, on est obligé de procéder par extrapolation à partir de données obtenues aux doses plus élevées, ou à partir de données expérimentales obtenues aux faibles doses ou à de faibles débits de dose. C'est pourquoi il importe au plus haut point, désormais, d'étudier les effets biologiques des rayonnements aux faibles doses ou à faible débit de dose en recourant à divers systèmes expérimentaux, et d'effectuer des études épidémiologiques sur les populations humaines exposées aux rayonnements ionisants.

De nombreux groupes font actuellement des recherches, tant au niveau expérimental qu'au niveau épidémiologique, notamment en ce qui concerne les relations dose-effet aux faibles doses et à faible débit de dose. Beaucoup d'incertitudes demeurent néanmoins quant aux effets génétiques et somatiques. L'AIEA a organisé deux colloques autour de ces deux thèmes. L'un a eu lieu en 1975 et l'autre en 1978; depuis lors, on a accumulé de nombreuses données d'expérience et mis au point des méthodes et des techniques nouvelles. C'est ainsi qu'on a reconsidéré, en particulier, les limitations de doses. En avril de cette année, l'AIEA et l'Organisation mondiale de la santé (OMS) ont organisé un autre colloque** afin de faire le point des connaissances sur les effets biologiques des rayonnements ionisants de faible intensité et à faibles débits de doses provenant de sources externes et internes. On attendait de ce colloque qu'il permette de mieux comprendre les mécanismes du dommage et de la réparation du matériel génétique, les courbes dose-effet, et qu'il permette aussi d'arriver à des estimations plus précises du risque encouru. Il devait également fournir l'occasion

d'élucider la question du lien existant entre la radiobiologie du dommage cellulaire et les formes possibles de préjudices qui pourraient en résulter. Lorsqu'on étudie le risque des effets des rayonnements ionisants à faibles doses, il est essentiel que les estimations relatives à ce risque se situent dans la perspective d'une vaste gamme d'applications possibles. C'est pourquoi la modification des effets des rayonnements ionisants par l'interaction avec d'autres agents (comme les agents chimiques) a aussi été à l'ordre du jour.

Réévaluation des doses

L'un des thèmes abordés lors du colloque a été la réévaluation des effets biologiques de l'irradiation subie par les survivants de la bombe atomique, compte tenu des révisions en cours des doses. Des études épidémiologiques sur les effets de la bombe A ont fourni des données quantitatives très précieuses pour l'évaluation du risque dû à l'exposition aux rayonnements ionisants. Récemment, la dose totale reçue par la population irradiée, ainsi que les proportions relatives des composantes neutronique et gamma dans la dose indicative de 1965 (T65D) qui sert actuellement de référence, ont été remises en question. Au cours du colloque, l'un des spécialistes invités a dressé un bilan de l'état actuel des recherches dans ce domaine.

Ces dernières années, des groupes de spécialistes ont procédé à une révision de la T65D, à l'Oak Ridge National Laboratory (ORNL) et au Lawrence Livermore National Laboratory (LLNL), en tenant compte des nouveaux spectres de rayonnement calculés pour les deux bombes. D'autre part, un groupe de savants japonais effectue actuellement de nouveaux calculs sur chacune des irradiations. Ils sont déjà arrivés à établir des nouvelles courbes dose-effet qui diffèrent de celles utilisées par le passé. Pour Hiroshima, la composante neutronique de la dose sera réduite et la composante gamma légèrement augmentée, tandis que pour Nagasaki la révision de la dose sera moins importante. Pour l'heure, il semble que les courbes dose-effet pour ces deux villes soient plus ressemblantes en ce qui concerne la leucémie et d'autres affections malignes que ne l'indiquait la T65D. Toute réévaluation du risque sur la base des données relatives à la bombe A devrait être suspendue jusqu'à ce que le groupe de travail mixte Japon/États-Unis qui procède actuellement à la réévaluation des doses ait annoncé ses résultats. De même, toutes les données présentées jusqu'ici doivent être considérées comme très approximatives et très spéculatives tant que certains paramètres dosimétriques n'auront pas fait l'objet de recherches plus approfondies.

À la Fondation pour la recherche sur les rayonnements d'Hiroshima, un groupe de chercheurs a essayé de recalculer les relations dose-effet, sur la base d'évaluations de doses faites par l'ORNL en se fondant sur les cas

* Mme Iwasaki a travaillé à la Section de radiobiologie de la Division de sciences biologiques de l'AIEA.

** Colloque international sur les effets biologiques, notamment stochastiques et non stochastiques, des rayonnements de faible intensité, tenu du 11 au 15 avril 1983 à Venise (Italie).

de décès par leucémie et sur les aberrations chromosomiques constatées parmi les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki. Ses conclusions ont été les suivantes:

1. Les doses kerma moyennes de rayons gamma et de neutrons sont inférieures pour l'ORNL à celles de la T65D, bien que les doses de neutrons à Hiroshima calculées par l'ORNL soient encore plus importantes que celles de Nagasaki;
2. Les différences dose-effet constatées entre Hiroshima et Nagasaki sont moindres pour l'ORNL, mais le risque est encore supérieur pour Hiroshima;
3. Les coefficients estimatifs de risque pour les rayonnements gamma, calculés sur un modèle linéaire, sont supérieurs pour l'ORNL et les rapports entre les coefficients (ORNL/T65D) se situent dans une fourchette comprise entre 1,2 et 1,7; et
4. Comme la dose de neutrons calculée par l'ORNL devient très faible même à Hiroshima, les estimations concernant les coefficients de risque pour les neutrons de l'ORNL risquent de ne pas être garanties. Toutefois, d'après des estimations analogues à celles des rayons gamma, il ya tout lieu de penser que les coefficients de risque sont plus importants pour l'ORNL que pour la T65D, et que les rapports ORNL/T65D se situent dans une fourchette comprise entre 4 et 6. En conclusion, le groupe a indiqué que les valeurs concernant l'efficacité biologique relative des neutrons sont supérieures pour l'ORNL à celles de la T65D.

A cet égard, on a analysé la fréquence des décès par cancer pour le groupe dont l'exposition était comprise entre 0 et 9 rad (0 à 90 mGy) selon la T65D et pour la population «non présente dans les villes», par comparaison avec les taux nationaux de décès par cancer considérés comme «témoins». L'élévation des taux de fréquence qui en est résultée pour la leucémie, le cancer du poumon et la néoplasie thyroïdienne dans ce groupe 0 à 9 rad et dans le groupe «non présent dans les villes», a été imputable à une irradiation possible de ces populations par des retombées atomiques. Il n'a cependant pas encore été possible d'évaluer ces doses d'irradiation; de même, les conditions locales concernant des facteurs favorables au développement de la néoplasie sont également aléatoires, de sorte que les conclusions de ce document restent à confirmer.

Irradiation professionnelle

Outre les données humaines relatives aux survivants de la bombe A, on a présenté un certain nombre de documents sur des études épidémiologiques concernant les populations soumises à des irradiations professionnelles. Une étude détaillée de la mortalité parmi les radiologistes japonais dont on pensait qu'ils avaient été irradiés à de fortes doses avant 1955 a fait apparaître un taux légèrement excessif des décès dus à des tumeurs malignes; on a également noté que plus l'irradiation augmentait, plus le risque relatif augmentait lui aussi. Il faut cependant indiquer que le rapport entre le risque de décès par cancer et la dose reçue ne s'était pas avéré significatif d'un point de vue statistique. Par ailleurs, une étude comparative des modifications de la structure osseuse observée par radiographie pour deux groupes d'anciens travailleurs sur horloges au radium qui avaient été exposés principalement avant 1926 a fait apparaître

de graves modifications non stochastiques parmi ceux de ces travailleurs dont les incorporations avaient été de 100 microcuries ($3,7 \cdot 10^6$ Bq) et au-delà. Les données laissent entendre par ailleurs que des changements cliniquement importants dans la structure osseuse ne se produisent jamais aux incorporations inférieures à 1 microcurie ($3,7 \cdot 10^4$ Bq), qu'il s'agisse du radium 226 ou du radium 228. D'autre part, des études épidémiologiques préliminaires dans trois sociétés couvrant la totalité du cycle du combustible nucléaire au Canada ont fait ressortir un taux excessif de décès par cancer du poumon, dans les exploitations d'uranium, pour les mineurs de fond qui avaient été exposés à de fortes concentrations de produits de filiation du radon dans les premières années; aucun taux excessif de décès par cancer n'a été enregistré parmi les travailleurs de l'industrie nucléaire exposés principalement aux rayonnements gamma à des niveaux inférieurs à l'irradiation maximale recommandée par la Commission internationale de protection radiologique (CIPR). D'après les informations, une autre analyse des risques professionnels pour les travailleurs de Hanford serait en cours, mais on a néanmoins déjà conclu que l'irradiation de ces travailleurs entraînait un taux excessif de décès par cancer. L'analyse a donné lieu à un débat animé.

Au cours du colloque, on a également fait état des progrès accomplis dans une étude en cours sur la mortalité parmi les travailleurs sous rayonnement employés par le Central Electricity Generating Board au Royaume-Uni. Les irradiations constatées, tant cumulatives qu'annuelles, sont faibles et on ne prévoit aucun effet détectable à moins que les estimations de la CIPR au sujet des risques ne soient trop faibles d'un ordre de grandeur ou plus. On a également examiné plusieurs études épidémiologiques sur les travailleurs sous rayonnement au Royaume-Uni. Comme toutes ces études ont pour but de déceler un très faible pourcentage d'excès de mortalité par cancer, il convient de faire preuve de beaucoup de discernement dans la collecte et l'analyse des données afin d'éviter que des facteurs non identifiés ne viennent fausser les résultats. Même dans ce cas, les variations aléatoires peuvent jouer un rôle prépondérant dans le nombre de décès par cancer enregistré, quel que soit le groupe donné.

Un autre sujet de discussion intéressant a été abordé lors du colloque: celui de l'exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène, exprimée en rad-équivalents. Si les facteurs de conversion sont corrects, il semble que cette exposition professionnelle à l'oxyde d'éthylène soit très élevée et qu'elle approche même plusieurs dizaines de rad-équivalents par an dans quelques cas.

Sources de rayonnement naturel

Des groupes de spécialistes de l'OMS ont par ailleurs examiné une étude intéressante consistant à évaluer l'effet qu'un rayonnement naturel plus élevé que la normale a pu avoir sur des populations humaines en Inde, au Brésil et en Chine. Il s'avère en outre que des matières d'usage courant telles que matériaux de construction, eau potable et gaz à usage domestique font apparaître des variations notables de concentrations de radioactivité sous différentes conditions et différents

modes de vie. Quelques cas ont été cités où l'on a jugé bon de prendre des mesures adéquates pour éviter toute exposition inutile à de fortes doses du fait d'une augmentation des concentrations d'activité liée à certaines technologies ou certaines façons d'utiliser les ressources naturelles comme c'est le cas, notamment, des matériaux de construction. Dans ces conditions, on comprend parfaitement qu'il ait été demandé à des organisations internationales comme l'OMS d'envisager le problème d'une manière globale et de faire éventuellement des recommandations appropriées. On a reconnu, certes, que la tâche n'était pas facile en raison du rapport coûts-avantages, ce dernier étant influencé par les décisions concernant le niveau auquel il faudrait procéder à des études épidémiologiques et les stades finaux qu'il conviendrait d'examiner.

Certaines études effectuées au Japon montreraient que sur un grand nombre d'indicateurs potentiels, seuls quelques-uns ont fait apparaître une corrélation notable avec des variations dans l'intensité des rayonnements naturels. Il reste à voir, maintenant, si quelques unes des corrélations positives enregistrées ne seraient pas uniquement le fruit du hasard (compte tenu des nombreux facteurs, autres que les rayonnements, qui interviennent dans la carcinogénèse).

Recherche fondamentale

Les participants au colloque ont également examiné deux documents présentant de nouveaux stades finaux au niveau expérimental pour l'étude des cellules irradiées: l'un d'eux indiquait que lorsqu'on injecte un certain nombre de nucléides radioactifs à des rats, on observe que leurs lymphocytes devenaient plus fluorescents sous excitation à la lumière ultraviolette. Cela pourrait traduire des changements dans certains acides aminés tels que le tryptophane, la tyrosine ou la phénylalanine des protéines cellulaires, mais il convient de poursuivre les études sur la chimie physique de cette fluorescence induite avant d'en tirer des conclusions définitives. Une augmentation de la fluorescence des protéines cellulaires est également observée au terme d'une irradiation externe chronique. Comme les changements de fluorescence s'atténuent au bout de plusieurs jours, il se pourrait bien qu'ils constituent un signal pour le renouvellement de quelques populations de lymphocytes, mais ces relations ainsi que la portée des changements induits de fluorescence doivent encore faire l'objet d'études approfondies. L'autre rapport concernait les changements survenant dans les membranes des cellules irradiées et les changements dans la capacité de liaison des membranes présentée par la concanavaleine A. On a en effet observé des changements dans les membranes de transit après de faibles doses d'irradiation X ou à la suite de divers traitements à l'aide de ³H-thymidine ou en milieu aqueux tritié. Dans ces deux documents, les auteurs ont insisté sur le fait qu'il importait d'envisager la radiobiologie cellulaire sous l'angle de méthodes permettant l'étude des constituants cellulaires ou organites qui, jusqu'ici, n'ont peut-être pas reçu toute l'attention qu'il méritaient.

Il est important également de procéder à une analyse théorique des problèmes radiologiques lorsqu'on fait des évaluations de risques. C'est ainsi qu'on a

proposé d'appliquer la microdosimétrie à la théorie des cibles pour expliquer les réactions des populations cellulaires exposées à des rayonnements d'énergie différentes. D'après cette méthode, tout effet observé dépend d'un transfert stochastique d'énergie vers un volume critique à l'intérieur de la cellule. Si une énergie suffisante est transférée ou si un certain «volume cible» est atteint, il en résulte un effet biologique. Il n'est pas nécessaire d'émettre une hypothèse préalable sur les événements moléculaires qui se produisent entre le moment du dépôt d'énergie dans le volume critique et les effets finaux considérés (effets carcinogéniques, effets de mutation, etc.). On a utilisé les rayonnements à plusieurs niveaux de transfert linéique d'énergie (TLE) pour déclencher des fonctions-réponses du type volume cible dans des cellules isolées, fonctions qui en principe remplacent l'efficacité biologique relative (EBR) et permettent de prédire, à partir des spectres microdosimétriques relatifs aux volumes cibles, l'effet quantique incident dans des cellules exposées à toute qualité de rayonnement ou à tout mélange de qualités de rayonnements. Cette méthode s'est révélée excellente lorsqu'il s'est agi de traiter les résultats obtenus sur des mutations vers le rose dans des cellules de poils staminaux du tradescantia. Des traitements analogues peuvent être appliqués à la mort cellulaire et à la déficience organique sous certaines conditions d'irradiation. L'avantage de ce traitement, en tenant simplement compte de l'énergie transférée, est qu'il évite de recourir à l'EBR comme on le fait habituellement dans ce type de calcul et permet de faire des prévisions sur l'effet de rayonnements à intensité d'énergie différente. Les effets non stochastiques «classiques» tels que la mort animale peuvent être traités mathématiquement de la même façon que les effets stochastiques tels que la mort d'une seule cellule. On suppose pour cela qu'une rupture des deux chaînes constituant l'ADN peut entraîner la mort cellulaire, une transformation maligne ou une mutation. Lorsqu'on considère l'organisme tout entier, on est en droit de supposer qu'il ne peut survivre à la dégénérescence d'un organe vital, elle-même due à une perte excessive de cellules de cet organe. Le traitement actuel fait en tout cas ressortir que quelques effets non stochastiques peuvent être expliqués et exprimés d'une manière comparable aux effets stochastiques, et qu'ils peuvent être étroitement liés aux effets cellulaires observés. En tout état de cause, les présentes observations suggèrent qu'une terminologie telle que «effets mono- et multicellulaires» serait moins ambiguë qu'avec les adjectifs «stochastiques» et «non stochastiques».

Effets cytogénétiques

Les aberrations chromosomiques dans les lymphocytes périphériques du sang sont très sensibles aux rayonnements ionisants et constituent un excellent indicateur dans l'étude de la relation dose-effet aux faibles doses.

On a indiqué, au cours du colloque, que des aberrations chromosomiques mesurables auraient été constatées dans les lymphocytes périphériques de patients exposés à des rayonnements X de très faible intensité à des fins de diagnostic, et qu'il se produisait une augmentation mesurable, et même considérable, de la fréquence des aberrations chromosomiques lorsqu'on utilisait le

diatrizoate-méthylglucamine de sodium comme milieu contrastant chez des individus subissant un cathétérisme cardiaque. La fréquence plus élevée que prévue des aberrations peut être attribuée à une synergie entre le rayonnement et les fortes concentrations d'iode dans le sang au moment de l'irradiation.

On a également fait état d'une importante étude interlaboratoire consistant à examiner les effets des irradiations gamma et neutroniques de faible intensité sur les lymphocytes périphériques humains. Cette étude a été menée dans le cadre d'un programme de recherche coordonnée, lancé par l'Agence, à propos de la fréquence des aberrations chromosomiques induites par des rayonnements à faible dose et à TLE élevé. On a bien pris soin, pour cette étude, de faire en sorte que les échantillons soient irradiés de manière uniforme et que la dosimétrie soit excellente. Des clichés ont été codés et envoyés pour analyse à des autorités reconnues. Le volume considérable de données qui en est résulté a été analysé de manière statistique. Le résultat le plus étonnant a été qu'à des niveaux d'irradiation de quelques milli-Gray (mGy), on dénombrait moins d'aberrations que dans le témoin non irradié. Cette constatation démontre la futilité des extrapolations mathématiques en-dessous du seuil de 50 mGy après irradiation gamma et de 20 mGy après irradiation neutronique.

Des chercheurs ont également présenté une importante analyse de la synthèse imprévue de l'ADN et de l'échange de chromatides de la même famille chez des individus exposés pendant 6 mois à des rayonnements d'une intensité comprise entre 4 mGy et 8 mGy millirad. Il s'est avéré que chez des individus ayant reçu des doses comprises entre $40 \cdot 10^{-6}$ Gy et $140 \cdot 10^{-6}$ Gy il y avait eu davantage d'échanges de chromatides de la même famille que chez ceux qui avaient été irradiés à des doses supérieures à $140 \cdot 10^{-6}$ Gy. En outre, il y avait davantage de synthèses imprévues de l'ADN chez des individus ayant reçu une dose supérieure à $140 \cdot 10^{-6}$ Gy, ce qui indiquait qu'ils avaient une plus grande capacité de réparation de leur ADN. On a démontré, sur la base de l'analyse des données dose-effet pour les aberrations chromosomiques, que l'équation linéaire quadratique n'était pas suffisamment précise pour prédire l'action des faibles doses de rayonnement. Il est intéressant de savoir qu'aux très faibles intensités les dommages chromosomiques induits sont moindres que prévu par les extrapolations conventionnelles faites à partir des doses plus élevées, comme d'autres orateurs l'ont par ailleurs établi.

Les effets bénéfiques sont-ils pris en considération?

Lorsqu'on étudie les effets des faibles doses, une question intéressante surgit toujours: celle de savoir si ces faibles doses de rayonnement peuvent réellement avoir des effets bénéfiques. Comme nous l'avons déjà indiqué, un certain nombre d'études montrent que des données positives ont été obtenues à ce sujet. C'est ainsi, par exemple, que des résultats bénéfiques ont été obtenus en ce qui concerne la réduction de la longévité et la formation de tumeurs induites chez les souris après irradiation neutronique ou gamma; les lésions pulmonaires non stochastiques ont été nettement réduites chez les souris qui avaient reçu des doses de rayons X inférieures à 1 Gy, et le pourcentage de sujets morts des suites de

tumeurs malignes a regressé après une seule irradiation neutronique à faible dose. On a expliqué que cette action apparemment bénéfique des rayonnements, désignée sous le terme d'hormesis, pouvait être occasionnée par une stimulation de la production d'anticorps après la mort de la cellule. Toutefois, il conviendrait de continuer à faire des expériences à ce sujet car la population étudiée est encore réduite.

Quatre documents présentés ont traité des effets non stochastiques intervenant dans les domaines suivants: sensibilité des ovocytes chez les souris adultes; rôle de la ribosylation de l'ADP pour la réparation de l'ADN; réduction de la longévité chez les souris irradiées et effets nocifs que de très faibles doses de rayonnement (comprises par exemple entre 0,1 et 0,01 Gy) peuvent avoir sur les cellules de la moelle osseuse. Dans le dernier document, les auteurs ont fait état d'une remarquable réduction de la fixation de ^3H -thymidine et de ^{125}I -désoxyuridine dans les cellules de la moelle osseuse, quatre heures après irradiation complète de ces souris. Cela sera un bon indicateur pour détecter les changements mineurs survenant après des irradiations à faibles doses.

Evaluation des risques

Des groupes français ont analysé, d'un point de vue théorique et à l'aide de modèles mathématiques, l'évaluation pratique des risques pour les individus et les populations irradiées à de faibles doses. Les prévisions concernant les dommages biologiques causés aux faibles doses, en procédant par extrapolation à partir d'effets observés aux fortes doses, peuvent être très variables si l'on applique le modèle mathématique fondé sur l'hypothèse linéaire quadratique. Ce mode de prévision pourrait également faire modifier la dose considérée comme dose seuil. Il faudrait désormais adopter un mode d'approche plus élaboré et effectuer d'autres études fondamentales. L'un des orateurs invités a résumé le problème posé par les irradiations de faible intensité dans l'optimisation de la radioprotection en se référant notamment à la publication N° 37 de la CIPR, qui contenait une analyse coûts-avantages à ce sujet. Il a indiqué que l'optimisation de la protection était fondée sur les hypothèses suivantes: la relation dose-effet est linéaire et sans seuil, la dose collective est mesurable, et les facteurs de nocivité et de risque sont indépendants de l'âge et des conditions sociales. Toutefois, en ce qui concerne l'optimisation pratique, quelques facteurs incertains pourraient entrer en ligne de compte: la relation dose-effet aux faibles doses, les effets synergétiques ou complémentaires possibles d'autres agents toxiques et la modification de la dose collective par des expositions prolongées aux rayonnements naturels. C'est en tenant compte de ces facteurs que différents organismes nationaux et internationaux s'emploient activement aujourd'hui à optimiser la radioprotection.

Il est hors de doute que les données humaines sont d'une valeur inestimable si l'on veut arriver à une dosimétrie précise. A cet égard, il semblerait que les travailleurs de l'industrie nucléaire soient, d'une manière générale, la meilleure sous-population à étudier dans chaque pays. L'Agence pourrait rendre un grand service à ses Etats Membres si elle encourageait ces études et mettait au point des directives pour les réaliser.