

Irradiation et cancer

Les risques imaginaires et les risques réels

Maurice TUBIANA

Le Professeur DAUSSET m'a demandé de vous parler des risques cancérogènes des radiations. On connaît les relations entre rayonnements ionisants et cancer depuis fort longtemps. Les rayons X ont été découverts par Roentgen en décembre 1895 et dès avril 1896, donc 4 mois après leur découverte, on commençait à observer des radiodermites, lésions de la peau, causées par les rayons X. L'origine de ces lésions était simple : pour rechercher s'il y avait émission de rayons X et régler le générateur, les expérimentateurs plaçaient la main dans la trajectoire du faisceau de rayons X et examinaient l'image du squelette sur l'écran. Dès 1902, le premier cas de cancer de la peau provoqué par les rayons X était décrit. Donc, il y a maintenant plus de 85 ans.

Historique. Enquêtes. Conclusions.

La radioactivité naturelle a été découverte par Becquerel, à quelques pas d'ici, en 1896. Becquerel était très lié avec Pierre

Curie et ils ont ensemble étudié les effets biologiques des rayonnements émis par les corps radioactifs. La première communication sur les effets biologiques des rayonnements émis par les radioéléments a été faite par eux. L'anecdote mérite d'être racontée. Curie et Becquerel travaillaient ensemble mais leurs laboratoires étaient séparés par quelques centaines de mètres, aussi pour transporter la pastille radioactive, ils la plaçaient souvent dans le gousset du gilet. Un jour, Becquerel allant faire une conférence à Londres sur la radioactivité, a tout naturellement placé une pastille radioactive dans le gousset de son gilet où elle est restée pendant 4 jours. Quelques temps après son retour, il a aperçu une petite tache rouge en regard du gousset. Il en a parlé à Curie et ils se sont demandés si ce n'était pas dû à l'émission radioactive. Curie a suggéré à Becquerel de mettre la pastille dans l'autre poche du gilet, ce qui fut fait pendant 4 jours et effectivement, il apparut une tache rouge. Mais Curie était méthodique et méfiant. Il mit à son tour la pastille dans la poche droite puis dans la poche gauche du gilet. Le résultat était concluant. Ils firent ensemble une communication à l'Académie des Sciences relatant le résultat de ces quatre expositions. Ainsi ont été décrits pour la première fois, il y a environ 90 ans, les effets des rayonnements émis par les radioéléments naturels. Si je raconte cette anecdote, c'est pour souligner que parmi tous les agents potentiellement nocifs qui existent dans notre environnement, les rayonnements ionisants sont sans doute l'un de ceux qui sont les plus anciennement connus et qui ont été le plus étudiés. En effet, d'emblée les rayons X et les radioéléments ont eu d'immenses applications en médecine: le radiodiagnostic, la radiothérapie. Et comme les pionniers de ces applications, qui étaient des médecins et des physiciens, étaient au premier chef concernés par les effets nocifs de ces rayonnements, ils les ont minutieusement analysés. Hélas d'ailleurs, plusieurs centaines de ces pionniers sont morts de ces effets et je n'ai pas besoin de vous rappeler que Marie Curie est morte d'une leucémie provoquée par le radium, comme d'ailleurs sa fille Irène Joliot-Curie. Ainsi ces dangers étaient au centre des préoccupations des physiciens et des médecins, d'autant que des centaines de millions de malades ont subi des examens radiologiques et des dizaines de millions d'entre eux ont été traités par radiothérapie.

Continuons l'historique. Dès 1911, on parvenait à provoquer des cancers en irradiant des animaux, ce qui permettait l'étude expérimentale. En 1928 a été créée une Commission Internationale de Protection contre les Rayonnements Ionisants (C.I.P.R.) par les radiologistes et les physiciens réunis au cours des congrès internationaux de radiologie. Elle s'est réunie pour la première fois à Londres au cours d'un congrès international de radiologie, et depuis cette date s'est réunie régulièrement, d'abord une fois tous les 3 ans puis depuis 1953 au rythme d'une fois par an. Le but de cette Commission a été dès l'origine de faire des recommandations sur les précautions à prendre pour éviter les expositions dangereuses et les effets délétères des rayonnements. Pour y parvenir, elle s'est assignée la tâche de colliger tous les travaux ayant trait aux effets biologiques des radiations de façon à en tirer les enseignements utiles pour obtenir la radioprotection la plus sûre. De 1928 à 1945, la Commission envisageait essentiellement le cas des malades, des médecins et des manipulateurs, qui étaient ceux qu'il fallait protéger et à qui les recommandations, qu'elle publiait tous les 3 ans, étaient destinées. Celles-ci ont très vite eu un effet bénéfique en faisant prendre conscience de la nécessité de précautions et en montrant qu'au moyen de quelques règles simples, il était possible de réduire considérablement les risques. La fréquence des leucémies, qui était chez les médecins radiologistes ayant exercé entre 1910 et 1940 dix fois plus élevée que chez les autres médecins, devint semblable à celle observée chez les autres médecins, pour ceux ayant exercé après 1945.

Le sérieux des études de la C.I.P.R. fit que ses travaux eurent dans toute la communauté scientifique et médicale le plus grand retentissement. Ses recommandations furent immédiatement acceptées dans tous les pays du monde et le sont encore. Elles servent de base à toutes les réglementations nationales et internationales. Depuis 1945, le nombre de gens concernés par la radioprotection a brusquement considérablement augmenté puisqu'aux médecins et manipulateurs, se sont ajoutés tous les gens qui travaillent sur l'énergie atomique, soit dans des laboratoires de recherche, soit dans les réacteurs ou autres établissements nucléaires. De plus, après les explosions d'Hiroshima et de Nagasaki, l'entrée fracassante de l'énergie nucléaire

dans le monde moderne a modifié le contexte psychologique et scientifique. Les recherches sur les effets biologiques des rayonnements ont pris une ampleur encore plus grande et des centaines de millions de dollars ont été consacrées à ces études.

Comment, en 1987, résumer nos connaissances sur les effets cancérogènes induits par les rayonnements ionisants ? Nous avons trois groupes d'individus sur lesquels ces effets ont été étudiés avec une particulière acuité : 1) des malades ayant été soumis à une irradiation médicale; 2) les survivants d'Hiroshima et Nagasaki; 3) les expositions professionnelles.

1) Malades irradiés. L'intérêt de ces études est dû à ce que les doses sont connues avec précision et que les sujets ont été suivis pendant de longues périodes. Parmi les enquêtes effectuées sur des malades traités par radiothérapie, deux sont particulièrement importantes.

L'une porte sur 14.000 malades atteints de spondylarthrite ankylosante, traités entre 1933 et 1954, et régulièrement suivis depuis. La dose reçue par la moelle osseuse a varié entre 2 et 6 Gy*. La fréquence globale des leucémies a été multipliée par 5 et a été maximale 3 à 5 ans après l'irradiation, elle a été d'environ 0,2 % pour une dose de 3 Gy à la totalité du rachis, soit la moitié de la moelle osseuse. En ce qui concerne les tumeurs solides, le rapport fréquence observée/fréquence attendue a été d'environ 1,5 au niveau de tous les tissus fortement irradiés (dose $>$ 2 Gy). Ce rapport fréquence observée/fréquence attendue n'est pas significativement augmenté au niveau des tissus faiblement irradiés; la fréquence des cancers à ce niveau, si elle existe, est donc faible. A partir d'environ 25 ans après l'irradiation, la fréquence des radiocancers diminue notablement.

Une autre enquête effectuée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (Lyon) porte sur 82.000 femmes traitées par radium ou radiothérapie externe pour cancer du col de l'utérus et

* Gy = gray; 1 cby = 1 centigray = 0,001 Gy; 1 mGy = 1 milligray = 0,001 by.

suivies pendant 5 à 20 ans. En comparant le nombre de seconds cancers observés (3.324) à celui attendu, d'après la fréquence des cancers chez des femmes de même âge (3.063), on a estimé l'excès de cancers à 261. Après exclusion des cancers dus au tabac (bronches, cavité buccale, etc...) car les femmes atteintes de cancer du col utérin fument en moyenne davantage que la moyenne de la population, l'excès des autres cancers est relativement faible malgré les doses importantes délivrées à l'ensemble de l'organisme au cours de la curiethérapie; ceci confirme que l'effet cancérigène des rayonnements est limité. Au total, le nombre de cancers attribuables à l'irradiation a été estimé à environ 125, ce qui est inférieur à ce que l'on avait prévu à partir des chiffres communément admis sur l'effet cancérigène des irradiations, notamment dans les régions ayant reçu des doses faibles (tableau 1). A partir de 10 ans après l'irradiation, la fré-

CANCERS SECONDAIRES CHEZ 82 000 FEMMES TRAITÉES PAR RADIOTHERAPIE + RADIUM POUR CANCER COL			
ORGANE	DOSE (Gy)	E X C E S	
		PREDIT	OBSERVE
VESSIE	30	475	85
COLON	5	100	15
ESTOMAC	2	60	3
PANCREAS	1,5	25	9
REIN	2	30	- 6
SEIN	0,35	37	- 101
THYROIDE	0,15	50	15

quence des cancers est légèrement mais significativement augmentée dans les régions ayant reçu des doses supérieures à 1 Gy, en particulier la vessie et le rectum. Il est également possible que la fréquence des cancers des os et de l'intestin grêle soit augmentée, bien que les différences ne soient pas significatives. Il n'y a qu'une très faible augmentation de la fréquence des leucémies. Ces résultats

sont en accord avec des travaux antérieurs qui n'avaient pas observé d'augmentation de la fréquence des leucémies chez les femmes irradiées par radium pour cancer du col utérin, mais observé une augmentation de la fréquence des cancers de la vessie et du rectum.

Citons rapidement d'autres enquêtes. Des malades atteints de maladie de Hodgkin ont été suivis après traitement par radiothérapie seule (40 Gy sur de vastes volumes) ou associée à diverses chimiothérapies. Dix ans après traitement, la fréquence cumulative des leucémies après radiothérapie seule est très faible, de l'ordre de 1 %; par contre, elle atteint 8 à 10 % chez les malades traités par association radiothérapie-polychimiothérapie, ou polychimiothérapie seule, notamment si l'on a utilisé des agents alkylants (moutardes à l'azote).

Après d'autres types de radiothérapie, le pourcentage de radiocancers secondaires varie entre 0,5 et 2 %; ceux-ci sont notamment localisés au niveau des os et des tissus mous (fibrosarcomes). L'effet cancérigène est plus important chez les enfants, mais avec de grandes variations selon le type de cancer primitif, ce qui suggère le rôle de facteurs génétiques dans la susceptibilité à l'induction de certains cancers. Chez les enfants irradiés au niveau de la région cervicale, du thymus, ou du cuir chevelu pour teigne, on a observé une augmentation de la fréquence des cancers de la thyroïde.

Fait important : aucune augmentation de la fréquence des leucémies ou des cancers de la thyroïde n'a été observée chez les sujets à qui de l'iode radioactif avait été administré pour traitement d'une hyperthyroïdie ou épreuve fonctionnelle. Ceci montre la faible efficacité d'une irradiation à faible débit, telle celle due à la présence dans l'organisme de radioéléments à vie longue. Par contre une augmentation de la fréquence des leucémies a été notée chez les malades ayant reçu des doses beaucoup plus importantes d'iode radioactif pour traitement d'un cancer thyroïdien.

De nombreuses enquêtes ont été effectuées pour déterminer si les examens radiologiques entraînaient un accroissement de la fréquence des cancers et notamment des leucémies. Les seuls résultats

positifs ont été observés chez les femmes atteintes de tuberculose pulmonaire et dont le pneumothorax était suivi régulièrement par radioscopie, deux enquêtes (l'une en Nouvelle-Angleterre, l'autre au Canada) ont observé un accroissement de la fréquence des cancers du sein, mais aucune augmentation de la fréquence des leucémies ou des cancers de la peau. Cependant il s'agissait de doses exceptionnellement élevées, dépassant 1,5 à 2 Gy. Pour les doses usuelles délivrées en radiodiagnostic (quelques cGy), l'analyse critique de ces travaux n'a révélé aucune augmentation de la fréquence des cancers chez l'adulte ou l'enfant.

2) Survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Les 285.000 survivants d'Hiroshima et Nagasaki sont suivis depuis 40 ans. 80.000 sont décédés de mort naturelle entre 1950 et 1978; environ 500 de ces décès paraissent dus à un cancer radio-induit, parmi lesquels un excès d'environ 90 leucémies et de 80 cancers du sein. Sur les 1.200 survivants de Nagasaki ayant reçu les doses les plus fortes (dose moyenne de 3,3 Gy, soit une dose voisine de la dose létale 50 que l'on situe entre 4 et 5 Gy), on a observé, entre 1950 et 1974, 12 cas de leucémies en excès par rapport au nombre calculé à partir de la population témoin. Ainsi, l'effet cancérigène est indubitable mais la fréquence est relativement faible (de l'ordre du pour cent) et ne modifie guère le taux de survie global.

Dans les deux villes, l'effet cancérigène des rayonnements se manifesta d'abord par une augmentation du nombre des leucémies à la fin des années 40. Après être passé par un pic en 1952-1965, le taux des leucémies diminua et revint à la normale, cependant qu'augmentait la fréquence des tumeurs solides radio-induites, essentiellement thyroïde, sein, poumon, estomac. Il est possible que la fréquence des cancers de l'arbre urinaire, colon, myélome, ait légèrement augmenté. Aucune augmentation n'a été décelée pour les cancers de l'oesophage, foie, vésicule, utérus, ovaire, glandes salivaires, lymphomes. Il faudra attendre encore une ou deux décennies avant de faire un bilan définitif de l'effet cancérigène, d'autant qu'une petite incertitude subsiste sur la précision des évaluations dosimétriques.

3) Sujets exposés professionnellement. Quelques enquêtes ont apporté des renseignements intéressants.

Par exemple 1.700 personnes, pendant les années 20, avaient peint des cadrans lumineux avec des peintures luminescentes contenant du radium et s'étaient contaminées assez fortement, puisque la dose moyenne reçue par leur squelette a été évaluée à 17 Sievert. 48 d'entre elles sont mortes d'ostéosarcome. Chez ces sujets, comme chez ceux ayant autrefois reçu du radium par voie intra-veineuse dans un but thérapeutique, aucun cancer osseux n'a été observé pour des doses faibles et la forme de la courbe suggère l'existence d'un seuil pratique.

Parmi les 4.000 mineurs ayant travaillé dans les mines d'uranium et dont la muqueuse bronchique avait reçu 47 Sievert, 135 cancers du poumon ont été observés au lieu de 16 attendus. Plusieurs autres enquêtes confirment que quel que soit le type de mine, la fréquence des cancers pulmonaires est corrélée avec la concentration en radon: le délai de latence atteint 20 à 30 ans et le tabagisme est un facteur majorant.

Parmi les radiologistes ayant exercé aux USA entre 1920 et 1939, la fréquence des leucémies a été 10 fois supérieure à celle observée chez les médecins généralistes de même âge. Aucune augmentation de la fréquence des leucémies n'a été observée chez ceux ayant exercé depuis 1950. En Angleterre, sur les 339 radiologistes ayant commencé à exercer entre 1897 et 1921, 62 décès par cancer ont été observés au lieu de 35 calculés d'après comparaison avec une population témoin. Chez ceux ayant commencé à exercer après 1921, 72 morts par cancer ont été observées au lieu de 68,6 calculées, la différence n'est pas significative; la dose reçue chez ces derniers pendant leur vie professionnelle a été estimée à quelques Gy (moins de 5).

Plusieurs autres enquêtes ont été effectuées sur des travailleurs : manipulateurs de radiologie, et surtout ouvriers des usines atomiques de Los Alamos, Oak-Ridge, Hanford. Contrairement à ce qui avait été initialement dit pour Hanford, aucune de ces enquêtes n'a décelé d'augmentation significative de la fréquence des cancers.

Une enquête britannique portant sur 11.500 sujets avec un recul de 30 ans ne montre aucune augmentation de la fréquence des cancers. Dans une enquête plus récente portant sur 39.500 employés des établissements anglais de l'énergie atomique (dose moyenne 3,25 cGy par travailleur), le taux général de mortalité est identique à celui de l'ensemble de la population mais une augmentation de la fréquence de certains cancers (prostate) a été observée; toutefois ces variations restent dans les limites des fluctuations statistiques normales. Aucune conclusion n'est donc possible. Ceci montre que lorsque les doses sont faibles, l'enquête doit porter sur un nombre énorme de sujets. Nous y reviendrons.

4) Au total, l'ensemble de ces enquêtes permet quelques conclusions pour les doses supérieures à 1 Gy

a) Un grand nombre de tissus peuvent être le siège de cancers radio-induits, mais la fréquence de ceux-ci varie largement selon les tissus; pour certains, il faut atteindre des doses de plusieurs dizaines de Gy pour provoquer des cancers chez 1 % des sujets irradiés; pour d'autres, un même effet est obtenu avec des doses dix fois moindres. Les tissus les plus radiosensibles semblent être la moelle osseuse (leucémie), la thyroïde (surtout chez l'enfant), le sein chez la femme entre 10 et 39 ans. D'autres tissus sont très peu sensibles, ainsi aucune leucémie lymphoïde chronique causée par une irradiation n'a été rapportée.

b) Même pour les tissus les plus sensibles, la fréquence absolue est relativement faible, au maximum de quelques % pour des doses importantes de rayons X ou gamma. Comparés à d'autres agents chimiques ou physiques, les rayons X n'ont qu'une faible carcinogénicité. Pour déterminer le risque global d'apparition d'une tumeur maligne après irradiation de l'organisme entier, on peut additionner les risques de chacun des tissus ou organes. Le risque de leucémie se situe aux alentours de 2 ou 3 pour mille pour 1 Gy et le risque total de cancer paraît être de l'ordre de 1,2 pour cent pour 1 Gy. C'est cette valeur que retiennent les rapports du Comité Scientifique des

Nations Unies ou l'I.C.R.P.; cependant les dernières observations effectuées sur les survivants des explosions atomiques suggèrent qu'il faudra réviser en hausse très légère cette estimation.

d) Pour les doses supérieures à 1 Gy, le risque d'induction d'un type déterminé de cancer, estimé à partir de diverses enquêtes, est concordant. Ainsi pour les cancers du sein, le nombre absolu de cancers induits à dose et âge égaux, sont voisins chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki, les tuberculeuses irradiées au cours de radioscopies pour pneumothorax, ou les femmes traitées pour mastite, bien que les fréquences spontanées soient beaucoup plus élevées aux Etats-Unis qu'au Japon.

e) Les irradiations à faible débit, telles celles dues à l'iode radioactif de période 8 jours, ont une faible efficacité.

5) Doses inférieures à 1 Gy. Une petite augmentation de fréquence des leucémies est observée pour des doses de 0,5 Gy chez les survivants d'Hiroshima. Il n'y a que deux autres cancers (sein et thyroïde) pour lesquels il est possible qu'une dose inférieure à 1 Gy puisse provoquer une augmentation de la fréquence des cancers, mais les données dosimétriques sont assez imprécises. Pour les autres types de cancers, aucun excès de fréquence n'a été mis en évidence pour des doses inférieures à 1 Gy.

La taille de la population nécessaire pour pouvoir mettre en évidence un effet carcinogène croît très rapidement quand la dose diminue. Il a par exemple été calculé que pour mettre en évidence l'effet cancérigène d'une dose de 1 cGy sur les deux seins délivrée à l'occasion d'examen mammographique, il faudrait suivre une cohorte de 100 millions de femmes. En comparant les antécédents d'irradiation de femmes avec cancer du sein à ceux de femmes n'ayant pas de cancer, il faudrait en étudier 600.000 cas. C'est dire que de telles enquêtes sont le plus souvent impossibles à réaliser.

Ces considérations statistiques expliquent l'impossibilité d'obtenir des informations directes fiables sur l'effet cancérigène de faibles doses d'irradiation (moins de 20 cGy) et l'échec des tenta-

tives qui ont été faites pour y parvenir; or ce sont celles qui sont en cause en radioprotection et pour l'évaluation des risques éventuels du radiodiagnostic.

Avant d'examiner les méthodes qui sont utilisées pour l'estimation du risque dans cette gamme de doses, analysons brièvement les résultats de quelques enquêtes effectuées dans ce domaine des faibles doses.

6) Effet cancérigène de l'irradiation naturelle

Une approche de l'étude des faibles doses a consisté à étudier la fréquence des cancers dans les régions à faible ou à forte irradiation naturelle. En effet, tout être vivant à la surface de la terre est soumis à une irradiation importante due aux rayons cosmiques, aux rayonnements émis par les radioéléments naturels (radium, thorium, etc.) présents dans le sol, les matériaux avec lesquels sont construites les habitations, etc., et enfin les radioéléments apportés à l'intérieur de l'organisme par l'eau de boisson ou l'alimentation et qui s'y sont fixés, notamment dans le squelette pour le radium (tableaux 2 et 3).

Or cette irradiation naturelle varie notablement d'un point à l'autre du globe et par exemple en France, ou aux USA, passe de 1 mSv à 3 mSv selon les régions. Dans d'autres pays, certains plateaux du Brésil, l'Etat de Kérala aux Indes, les Hauts-Plateaux Andins (à cause des rayons cosmiques) sont soumis à des irradiations naturelles qui peuvent atteindre ou dépasser 20 mSv/an. Dans aucune de ces régions, on n'a constaté une augmentation de la fréquence des cancers. En Suède où, pendant l'hiver à cause du froid, les maisons sont peu aérées et où elles sont de plus construites en matériaux riches en radioéléments naturels, la concentration en radon entraîne une irradiation des poumons qui peut atteindre 100 mSv/an et pourrait entraîner une augmentation de la fréquence des cancers pulmonaires.

La signification de telles études est limitée par deux facteurs : d'une part statistique puisque des populations très nombreuses sont nécessaires pour mettre en évidence une action cancérigène de

faible puissance, d'autre part il existe dans l'environnement humain de nombreux autres facteurs cancérogènes qui peuvent masquer le rôle d'un autre facteur si sa puissance est moindre. On ne peut donc pas déduire de la négativité de ces études que de faibles doses ne sont pas cancérogènes mais on peut néanmoins en conclure que cet effet, s'il existe, est très modeste.

7) Enquêtes ayant rapporté une augmentation de la fréquence des cancers après irradiation à faible dose

Un certain nombre d'enquêtes ont rapporté des effets significatifs mais elles se sont révélées criticables en raison de biais méthodologiques. Donnons-en quelques exemples.

En 1978, Najarian et Colton effectuèrent une enquête sur les travailleurs d'une base de sous-marins atomiques aux USA et rapportèrent que la mortalité par leucémie était, chez eux, 5 fois supérieure à la normale. Ce travail était basé sur les dires de la famille des décédés, or tout naturellement les descendants d'un sujet mort de cancer ont tendance à croire que celui-ci avait été affecté à des manipulations de produits radioactifs. De fait en reprenant l'enquête à partir des archives et des documents médicaux, l'un des deux auteurs du premier article, puis une équipe indépendante, trouvèrent que la fréquence des cancers n'était pas plus grande chez les travailleurs exposés aux rayonnements atomiques que dans la population témoin. Il s'agit d'un exemple typique d'un recueil insuffisamment contrôlé des données.

Prenons un autre exemple. Lyon et al. décrivirent une augmentation de la fréquence des leucémies chez des enfants soumis aux retombées des explosions atomiques expérimentales du Nevada. Dans ce cas, comme l'a souligné Land, le biais avait été dû au fait que les régions comparées avaient des caractéristiques démographiques différentes : l'une rurale avec une population en diminution, l'autre urbaine avec une population en expansion. Après ajustement pour âge des populations en cause, la différence perdait sa significativité. De plus dans les populations les plus exposées la fréquence des cancers autres que les leucémies avait été plus faible et il aurait été

surprenant que les retombées atomiques aient causé simultanément une augmentation de la fréquence des leucémies et une diminution de celle des autres cancers.

Le nombre notable d'enquêtes ayant donné lieu à la publication de résultats incertains montre la difficulté de telles recherches ainsi que le rôle vraisemblable de facteurs non scientifiques. L'atome, l'énergie atomique, suscitent des angoisses et des réactions émotives. Dans cette atmosphère, des facteurs subjectifs peuvent accroître la perception du risque et donc conduire à des situations où le souci de rigueur scientifique est contrebattu par le désir de mettre en évidence un risque que l'on craint. Ceci a bien été analysé récemment par L. Taylor. Ces considérations expliquent l'importance du rôle des commissions d'experts internationales (Comité des Nations Unies, I.C.R.P.) ou nationales (Académie des Sciences USA) pour l'analyse critique des données et l'évaluation globale des résultats. Ces commissions ont estimé que l'évaluation des risques de faibles doses ne peut pas être basée sur les enquêtes épidémiologiques disponibles, d'ailleurs souvent contradictoires entre elles.

***L'évaluation du risque des faibles doses.
Les données expérimentales. La relation dose-effet.***

Comme il est impossible de mesurer directement les risques, on doit pour estimer ceux-ci effectuer une extrapolation à partir des effets observés pour des doses de l'ordre de 1 Gy. Or cette extrapolation nécessite la connaissance de la forme de la relation entre la dose et l'effet ainsi que l'influence sur cette relation du débit de dose et de la nature du rayonnement utilisé. Comme l'épidémiologie ne peut pas, à elle seule, répondre à ces questions, il faut prendre en compte les résultats des recherches expérimentales.

Chez l'animal, comme chez l'homme, l'induction d'une tumeur est le résultat d'une série d'étapes successives provoquées par des événements distincts. L'étude des cancers provoqués par des produits

chimiques montre qu'on doit distinguer au moins deux étapes : l'initiation et la promotion.

Les expériences suggèrent que la probabilité pour qu'une cellule "initiée" soit "transformée" est plus fonction du nombre de mitoses après l'irradiation que de la dose. Par ailleurs en cultivant à des moments variables après l'irradiation, on a montré que la lésion initiée peut s'exprimer pendant environ une semaine mais qu'ensuite sa probabilité d'expression diminue.

L'existence de plusieurs étapes successives dans la radio-cancérogénèse est corroborée par de nombreuses données animales et humaines. D'autres données suggèrent que dans un tissu normal, l'inhibition de la prolifération causée par les mécanismes de régulation intercellulaires peut empêcher le développement de cellules potentiellement cancéreuses. Il est donc concevable qu'après des doses faibles ne déterminant pas de lésion tissulaire, donc pas de prolifération cellulaire compensatrice, l'effet par cGy puisse être très inférieur à celui prévu par une règle de trois à partir des effets observés après des doses de 1 ou quelques Gy. Cependant, après irradiation, d'autres agents peuvent jouer le rôle de promoteur. Ainsi chez l'animal, l'administration de tétrachlorure de carbone qui est toxique pour le foie, augmente après irradiation la fréquence des hépatomes. Chez l'homme, la fréquence des cancers de la peau est moins élevée, après irradiation, chez les hommes de couleur que chez les blancs, sans doute à cause du rôle joué chez ces derniers par les ultra-violets du soleil comme facteur associé.

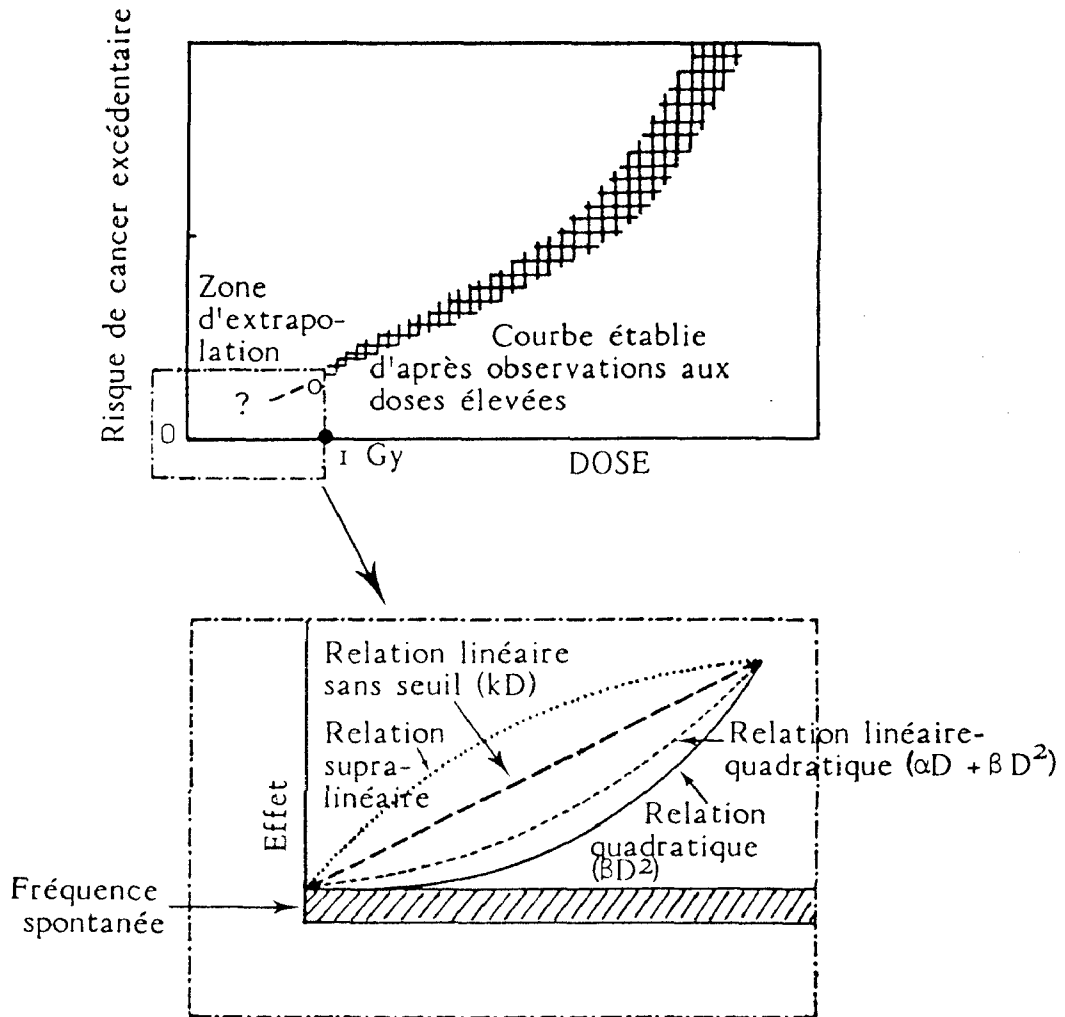
Relation dose-effet. Trois types de fonctions ont été proposés qui sont schématisés sur la figure 1.

a) Relation linéaire. L'effet est proportionnel à la dose, ceci signifie que, par exemple, quand la dose double, l'effet cancérogène est également doublé.

b) Relation quadratique. Elle correspond à une efficacité (par unité de dose) très faible aux faibles doses puis qui croît rapidement avec la dose.

c) Relation linéaire quadratique. Elle correspond à la combinaison des 2 relations précédentes. Aux doses faibles, la relation linéaire existe seule pratiquement mais plus la dose est élevée, plus la relation quadratique devient prépondérante.

Figure 1



De nombreuses expériences ont étudié chez l'animal la forme de la relation dose-effet. En dehors de quelques exceptions, notamment le cancer mammaire chez le rat Sprague-Dawley, malgré de grandes variations de fréquence et de forme de ces relations, la relation obser-

vée après irradiation par rayons X ou gamma est généralement de type quadratique ou linéaire quadratique. Cette dernière est d'ailleurs celle qui est observée entre la dose et la mortalité cellulaire, phénomène qui comme l'induction du cancer est causé par une modification irréversible de l'ADN cellulaire. Chez l'homme, il n'y a aucune raison de penser qu'il en soit différemment.

Influence du débit de dose. Une relation linéaire quadratique implique qu'à dose égale, l'effet est réduit quand le débit diminue, par exemple quand on passe de 100 cGy/minute à 1 cGy/minute ou 1 cGy/heure. L'influence du débit a fait l'objet de nombreuses recherches expérimentales. Les résultats expérimentaux montrent que ce facteur de réduction varie entre 2 et 10, sa valeur moyenne se situant entre 3 et 5.

Il existe peu de résultats chez l'homme concernant l'influence du débit de dose. Seules deux enquêtes suggèrent que les taux d'induction des cancers calculés à partir d'irradiations à débit élevé sont très supérieurs à ce qui est observé après des irradiations à faible débit telles que celles causées par l'iode 131. Il est donc vraisemblable que les risques d'une irradiation à faible débit sont, chez l'homme comme chez l'animal, réduits par rapport à ceux d'une irradiation à débit élevé.

Que signifie ce rôle du débit ? Il représente l'intensité du traitement. Supposons qu'une personne prenne un comprimé d'aspirine tous les jours; en 1 an elle aura donc pris 350 comprimés d'aspirine. Supposons qu'au lieu de prendre ces 350 comprimés d'aspirine tous les jours, elle les prenne d'un seul coup; l'effet serait mortel. Ceci est valable pour la plupart des agents chimiques et illustre le rôle de la distribution dans le temps de l'administration de l'agent.

Au total, l'analyse des données expérimentales montre qu'il est possible qu'un effet existe pour des doses de 10 cGy ou inférieures, mais que l'on ne peut pas l'évaluer par une simple extrapolation linéaire à partir des effets à doses élevées, car la forme de la relation est variable d'un tissu à l'autre et est généralement linéaire-quadratique ou quadratique, donc avec un seuil pratique.

Néanmoins, du point de vue de la radioprotection, l'essentiel n'est pas une estimation précise de la fréquence des cancers induits, mais celle de la limite supérieure du risque, ce que la combinaison des données épidémiologiques et des données expérimentales permet avec une bonne sécurité.

En extrapolant avec une relation linéaire, on évalue le risque par excès. En effet, il n'existe, ni chez l'animal, ni chez l'homme, d'argument pouvant suggérer que la fréquence du risque excède la valeur estimée par l'extrapolation linéaire, quel que soit l'effet radiobiologique étudié, dans la gamme de doses qui nous intéresse ici. Au contraire, comme nous l'avons vu, l'ensemble des données suggère que l'effet est inférieur pour des doses au-dessous de 0,5 Gy. Par exemple, pour les cancers observés après radiothérapie, pour les doses faibles (inférieures à 1 Gy), le nombre de cancers observés est inférieur à celui prévu par une relation linéaire.

Les règles de la radioprotection et les risques réels

Depuis les origines de la vie, tout être vivant est constamment soumis à un bain de radiations (radioéléments naturels, rayons cosmiques) qui, comme nous l'avons vu, varie selon les régions entre un et quelques mGy/an. A cela s'additionne une irradiation provoquée par les divers usages des rayonnements ionisants (radiodiagnostic, montres à cadran luminescent, vols aériens, production d'électricité par l'énergie atomique, etc.) qui est en moyenne en France d'environ 1 mGy/an (tableaux 2 et 3). Le but de la radioprotection est de maintenir ces doses à un niveau non nocif.

Pendant les années 50, quand il apparut que l'on ne pouvait pas exclure le risque d'un effet cancérigène ou mutagène pour des doses même très faibles, l'objectif devint de maintenir la probabilité d'induction d'un cancer ou d'une mutation à un niveau tel qu'il soit "négligeable" pour les travailleurs par rapport aux autres risques de toute vie professionnelle ou, pour la population, par rapport à ceux de la vie quotidienne. On en arriva ainsi au concept de dose

Tableau 2

IRRADIATION NATURELLE*	
	Dose (mGy)
Irradiation externe	
Rayonnement cosmique	0,30 (0,3 à 1)
Rayonnement terrestre	0,45 (0,4 à 2)
Potassium 40	0,12
Irradiation interne	
Potassium 40	0,18
Ra + Uranium + Thorium	0,02
Autres (¹⁴ C)	0,02
Total irradiation interne	0,22
Total irradiation naturelle	1 mGy (1 à 3 mGy)

* D'une région à l'autre du globe, les variations de la dose naturelle peuvent être importantes. En France par exemple, la dose due aux rayons cosmiques varie, selon l'altitude, entre 0,3 et 1 mGy, la dose due au rayonnement terrestre varie selon la nature du sol entre 0,4 et 2 mGy.

Tableau 3

SOURCES D'IRRADIATION DUE AUX ACTIVITES HUMAINES *	
	DOSE MOYENNE PAR AN A POPULATION en mSv
IRRADIATION MEDICALE (dose moyenne sur population)	
. RADIODIAGNOSTIC	0,7
. RADIOTHERAPIE	0,01
. MEDECINE NUCLEAIRE	0,1
RETOMBEES DES EXPLOSIONS ATOMIQUES EXPERIMENTALES EFFECTUEES	0,02
ENGRAIS PHOSPHATES	1.10^{-4}
TRANSPORTS AERIENS (dose moyenne sur population) (Paris-New York = 0,03)	0,001
FONCTIONNEMENT ET REJET CENTRALES ELECTRO-NUCLEAIRES	0,0015
BIENS DE CONSOMMATION (y compris montres à cadran lumineux)	0,008
TOTAL ~ 1 mSv	

*La cause la plus importante d'irradiation est le radiodiagnostic. Dans les pays industrialisés, celle-ci délivre en moyenne aux habitants une dose voisine de celle due à l'irradiation naturelle (entre 0,5 et 1 mGy selon les pays). Les autres sources d'irradiation sont beaucoup plus faibles. Le fonctionnement des centrales électro-nucléaires (y compris extraction uranium, préparation du combustible, rejets et déchets) n'entraîne qu'une irradiation relativement faible bien qu'elles produisent 60 % de l'énergie électrique.

maximale admissible (DMA), l'adjectif "maximale" spécifiant bien qu'il était souhaitable de maintenir la dose à un niveau aussi bas que possible, mais qu'il était "admissible" d'atteindre cette dose.

Le problème est donc double; d'une part scientifique : quelle est la grandeur des risques induits par les faibles doses ? d'autre part éthique : qu'est-ce qui est tolérable ? Nous avons vu que s'il est difficile d'estimer le risque des faibles doses, on peut, en prenant l'hypothèse pessimiste d'une extrapolation linéaire, évaluer la limite supérieure du risque, tout en sachant que le risque réel est sans doute inférieur, voire nul. Il faudrait de plus tenir compte de la réduction du risque liée au faible débit. Le tableau 4 indique cette limite supérieure du risque de cancer et de mutation en se basant sur les données des rapports de l'UNSCEAR* et dans le cas d'une irradiation aiguë. Ainsi, une irradiation annuelle de 50 mSv/an poursuivie tous les ans pendant 50 ans aboutirait au bout de 50 ans (compte tenu du temps de latence des cancers) à un risque de cancer de 5.10^{-4} /an, soit un risque cumulatif total de 1,2 %. Autre-

Tableau 4

FACTEURS DE RISQUE POUR UN GRAY	
	RISQUE SOMATIQUE
Sein	2,5/1 000
Poumon	2
Os	0,5
Moelle rouge	2
Thyroïde	0,5
Autres tissus	< 5

total	≈ 12
(I.C.R.P., 1977)	
En France, pour comparaison :	
Risque de cancer =	22 000/100 000
de leucémie =	700/100 000

* United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiations (UNSCEAR)

ment dit, avec cette hypothèse délibérément pessimiste, le risque naturel de mort par cancer qui est en France d'environ 20 % passerait, dans une telle hypothèse, à 21,2 %. Après une dose annuelle de 2,5 mSv (qui est la dose moyenne reçue dans les postes de travail les plus exposés dans les hôpitaux et les centrales nucléaires) le risque cumulatif serait de 0,06 %, autrement dit le risque de cancer passerait de 20 % à 20,06 %. Pour une dose annuelle de 0,001 mSv qui est celle due à l'énergie nucléaire pour la population vivant près des établissements nucléaires, le risque passerait de 20 % à 20,0003 %.

Cette estimation de l'effet de doses aussi faibles est évidemment extrêmement aléatoire et pour l'illustrer, on peut effectuer un calcul semblable dans d'autres domaines. En effet le caractère probabiliste de l'effet cancérigène des radiations est analogue à celui observé dans d'autres activités humaines : le risque d'un trajet en automobile ou le risque causé par une cigarette. En effet à partir de l'effet cancérigène mesuré chez des gens qui fument régulièrement, on peut calculer l'effet cancérigène causé par une seule cigarette au cours de la vie ou par un séjour une fois dans la vie dans une salle avec des gens qui fument. On peut de la même façon calculer l'effet d'un verre de vin, connaissant la relation entre la probabilité de faire une cirrhose alcoolique ou un cancer du foie et la quantité de vin bue par jour.

Cette comparaison du risque est illustrée par le tableau 5 qui compare l'effet correspondant à une dose de 0,1 mGy qui est la dose moyenne reçue pour un trimestre par la population qui fait du radiodiagnostic, ou par trois ans de vie à proximité immédiate d'une centrale nucléaire, ou par une demie-journée d'irradiation à la dose maximale admissible pour les professionnels, avec d'autres risques de la vie quotidienne. Ce tableau montre que n'importe quelle activité comporte un certain risque, que l'on peut l'évaluer de façon plus ou moins réaliste en faisant une extrapolation à partir de ce qui est observé statistiquement chez les gens exposés à un risque élevé, mais il montre aussi la signification limitée de telles évaluations. On peut calculer le risque de cirrhose alcoolique impliqué par la consommation d'un baba au rhum tous les 3 ans, ou le risque de cancer du poulmon encouru en étant une fois par an dans une pièce

Tableau 5

UN RISQUE DE MORT DE 1 SUR 1 MILLION EST ENTRAINE PAR :

- 650 km en avion,
- 100 km en voiture,
- la consommation d'une cigarette,
- 2 heures de séjour dans une pièce avec des fumeurs,
- 1,5 min. d'alpinisme,
- 1,5 semaine de travail dans une usine standard (Royaume-Uni),
- 1 heure de pêche en mer,
- absorption de pilules contraceptives pendant 2,5 semaines,
- 1/2 bouteille de vin,

- exposition à 0,1 mSv {
 - exposition à la dose maximale admissible (professionnelle) d'une demi-journée
 - ou
 - séjour pendant 3 ans au voisinage d'une centrale nucléaire
 - ou
 - dose reçue en moyenne pendant 1 trimestre du fait du radio-diagnostic

basé en partie sur des données de E. POCHIN

avec un fumeur, mais il est évident que la signification de ces calculs est limitée comme l'est celle de l'estimation du risque de faibles doses de rayonnements. Il y a dans les extrapolations de ce type une marge d'imprécision considérable et il est très vraisemblable que pour la plupart des toxiques, qu'ils soient chimiques ou physiques, la proportionnalité entre l'effet de la dose n'est pas valable pour les très faibles doses et que l'on surestime le risque en utilisant de telles méthodes.

Il est regrettable que l'on comprenne parfois si mal la valeur de ces estimations et ceci sera illustré par ce qui s'est passé à l'occasion de l'accident de Tchernobyl.

Les 135.000 personnes qui se trouvaient dans un rayon de 30 km autour de Tchernobyl peuvent être divisées, en ce qui concerne l'irradiation externe, en 3 sous-groupes : 45.000 personnes se trouvaient à Pripiat (soit à 3 km de la centrale), la dose moyenne y a été de 33 mGy, la zone située entre 3 et 15 km (25.000 personnes, dose variant entre 350 et 540 mGy, dose moyenne 450 mGy), celle située entre 15 et 30 km (65.000 personnes, dose moyenne 53 mGy). La dose moyenne reçue par les 135.000 évacués (120 mGy) correspond à l'équivalent de 60 années d'irradiation de base ou à 2,5 années d'irradiation professionnelle au niveau de la limite maximale admissible.

Sur la base de la C.I.P.R. de 1,2 cancer pour 100 homme-Sv, le rapport russe estime que cette irradiation pourrait entraîner 272 cas au cours des 70 prochaines années chez les irradiés au cours de leur existence. Un récent rapport américain aboutit à une estimation voisine d'un nombre de cas supplémentaires de 470 cas (en tenant compte de la distribution des doses et des relations dose-effet pour les diverses catégories de cancers et en utilisant pour certains cancers le modèle du risque relatif au lieu du modèle du risque absolu), mais le rapport discute l'incertitude de cette approximation et indique que ce nombre pourrait être beaucoup plus faible. Pour situer ce chiffre, il faut le ramener au nombre de cancers attendus dans cette population en l'absence de l'accident de Tchernobyl, soit 17.000 au cours des 70 ans à venir. L'augmentation serait donc d'environ 1,6 %. De plus il faut souligner que ces estimations sont faites dans le cadre d'hypothèses délibérément pessimistes et peu réalistes. Le modèle de la C.I.P.R. admet l'existence d'une relation linéaire entre la dose et la probabilité d'induction d'un cancer. Cette hypothèse, utile quand on calcule les limites de dose, donc quand il faut être prudent, n'est pas une hypothèse réaliste pour prédire un effet cancérogène. En effet la relation dose-effet est plus vraisemblablement, comme nous venons de le voir, pour la plupart des cancers humains, de type linéaire quadratique ou quadratique. De plus, ces estimations sont faites sur la base de données provenant d'irradiations effectuées en un temps très court, c'est-à-dire avec un débit de dose très élevé, ce qui par exemple a été le cas pour les survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Or pour les irradiés de Tchernobyl, la dose a été délivrée

en plusieurs jours avec des débits de dose très faibles, de l'ordre de quelques mGy/heure. Pour de telles irradiations effectuées avec des rayons X, bêta ou gamma, l'expérimentation animale et les quelques rares données humaines disponibles suggèrent que l'effet cancérogène est, à dose égale, 2 à 10 fois plus faible qu'après irradiation à débit de dose élevé. Il est donc vraisemblable que le nombre de cancers excédentaires sera situé entre 30 et 90, soit inférieur à 1 % du nombre de cancers attendus. Un excès aussi faible est extrêmement difficile à mettre en évidence. Au maximum il correspondrait à ce qui serait provoqué par exemple par une augmentation de 3 % de la consommation tabagique (nombre moyen de cigarettes/jour) ou de 6 % de la consommation d'alcool, en admettant, ce qui est une approximation réaliste, que 30 % des cancers sont dus au tabac et 15 % à l'alcool.

Il est donc vraisemblable que les enquêtes sur les irradiés de Tchernobyl ne mettront en évidence aucun accroissement statistiquement significatif. Il semble néanmoins indispensable de les effectuer car c'est une occasion unique d'avoir des données sur les effets des faibles doses.

Pollution sur l'Europe. Au moment de l'accident, un régime anticyclonique régnait sur l'Ukraine. Un léger vent du S.E. entraîna le panache radioactif à une altitude initiale de 1.200 m sous forme de nuage vers la Pologne, la Finlande et la Suède. C'est d'ailleurs en Suède que fut enregistrée la première élévation anormale de la radioactivité de l'air. Une étude immédiate mit les centrales suédoises hors de cause et localisa l'accident en URSS. Le vent tourna alors au N.E., le nuage se dirigea vers le Danemark, l'Allemagne, la Suisse, le S.E. de la France. Il y rencontra les vents d'Ouest qui le repoussèrent vers l'est (Yougoslavie, Bulgarie, Turquie). Le nuage accomplit ainsi un véritable tour de l'Europe en une dizaine de jours, n'épargnant que l'ouest (Portugal, Espagne, Angleterre) et n'affectant que légèrement la France, au S.E. surtout. Ce faisant, le nuage perdit une grande partie de son activité, par dilution et par la décroissance radioactive de ses éléments majoritaires à période courte. La ra-

radioactivité du sol due aux retombées fut plus élevée dans les régions où il avait plu pendant le passage du nuage radioactif.

L'augmentation du taux de radioactivité engendra, dans les pays de la Communauté Européenne, des réactions très vives auxquelles les différents pays réagirent de façon désordonnée.

Doses totales reçues (approximatives)

	<u>en mGy</u>	<u>relatives</u>
France	0,05	1
Europe centrale	0,5	10
Russie d'Europe	5	100
à 30 km	50	1 000
à 5 km	500	10 000
0	5 000	100 000

Diverses évaluations de la dose collective en Europe aboutissent à des chiffres de l'ordre de $1,5 \cdot 10^5$ h.Gy* à $2 \cdot 10^5$ h.Gy pendant l'année ayant suivi l'accident pour les 400 millions d'Européens (URSS exclue), ce qui correspond à une dose équivalente moyenne individuelle de l'ordre de 0,3 à 0,5 mGy. Ces chiffres moyens recouvrent des variations très grandes, allant, selon les pays, de 0,04 à 1,1 mGy. Rappelons qu'une dose de 0,5 mGy est très inférieure aux variations de l'irradiation naturelle de base qui varie, par exemple en France selon les régions, entre 1 et 3 mGy. En tenant compte de l'irradiation causée par les radioéléments à longue période, en particulier le césium 137, la dose totale engagée au cours des 50 ans à venir pourrait atteindre $9 \cdot 10^5$ h.Gy, soit une dose individuelle moyenne de 2,2 mGy qu'il faut comparer à la dose due à l'irradiation naturelle pendant cette période, soit 50 à 150 mGy selon les régions d'Europe.

Il est évident que pour une irradiation aussi faible avec un débit de dose aussi bas, l'évaluation du nombre de décès excéden-

* h.Gy = homme Gray (unité de dose collective; on dira par exemple qu'un groupe de 1.000 individus a reçu 1 h.Gy si chacun d'eux a reçu 1 mGy).

taires dus aux cancers provoqués n'est qu'un exercice de style dont la signification est très limitée. Quoi qu'il en soit, on arriverait ainsi à un chiffre variant entre 0 et 4.500 cancers induits en Europe au cours des 50 prochaines années, chiffre qu'il faut rapprocher de celui de 68 millions de décès par cancer que l'on peut escompter pendant cette même période. Une telle variation de 6 pour 100.000 correspondrait à une variation de la consommation tabagique de 0,2 pour mille, soit une variation entre 15 cigarettes/jour et 15,003 cigarettes/jour, soit entre 5.475 et 5.476 cigarettes/an. Un rapport à la Communauté Européenne prévoit un chiffre de cancers variant entre 0 et 1.000 dans les 12 pays de la Communauté.

On voit à quel point des exagérations ont été faites quand on a affirmé qu'une augmentation semblable de la fréquence des cancers serait observée à la suite de l'accident de Tchernobyl. D'ailleurs l'impact psychologique de ces affirmations alarmistes peut être mis en évidence par l'augmentation considérable de la fréquence des avortements volontaires qui a suivi l'accident, interruptions volontaires de grossesse suscitées par la peur de malformations alors que la dose était beaucoup plus faible que celle délivrée à l'utérus par une radioscopie du thorax, examen qui était obligatoire au cours de la grossesse jusqu'à une date récente.

Cet exemple illustre bien la disproportion entre les risques imaginaires et les risques réels. Il est indispensable de lutter par une information objective, dépassionnée, scientifique, seul moyen d'éviter les peurs mythiques et les craintes irrationnelles.

Maurice TUBIANA
Professeur à la Faculté de Médecine Paris-Sud
Directeur de l'Institut Gustave Roussy

REFERENCES (limitées à quelques livres récents)

- Radiation carcinogenesis : epidemiology and biological significance.* J.D. Boice, Jr. et J.F. Fraumeni, Jr., eds. Raven Press, New York, 1984.
- H.I. Kohn, R.J.M. Fry. Radiation carcinogenesis. *New Eng. J. Med.*, 1984, 310 : 504-511.
- J.G.B. Russell. How dangerous are diagnostic X-Rays ? *Clinical Radiology*, 1984, 35 : 347-351.
- Radiation carcinogenesis.* A. Upton, ed. Elsevier, New York, 1986.
- M. Tubiana, J. Dutreix, A. Wambersie, *Radiobiologie.* 1 vol., 291 pages, Hermann, Paris, 1986.
- Genetic and somatic effects of ionizing radiation.* United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, 1986 Report to the General Assembly.