

INFLUENCE DES CONNAISSANCES ET INCERTITUDES BIOLOGIQUES SUR L'EVOLUTION DE LA RADIOPROTECTION

Roland Masse

Académie des technologies, Académie de médecine
roland.masse2@wanadoo.fr

La radioprotection s'est développée dès les premières applications médicales des rayons X à partir d'observations cliniques : en témoigne la pertinence des recommandations faites par Regaud, Bécclère ou Bergonié par exemple au tout début du XXème siècle avant même que le concept de dose absorbée ne soit assimilé. Grâce au développement technologique de l'instrumentation physique il a été possible de quantifier de multiples relations entre exposition et effets biologiques. Ces relations couplées aux notions physiques, économiques, pratiques et éthiques ont fondé la radioprotection aboutissant aux 3 principes qui la structurent depuis 1977 : la justification des expositions leur optimisation et la limitation des doses. Avec les aspects sociétaux propres à la perception des risques, ce sont sans doute les aspects biologiques et médicaux qui ont le plus évolué dans le siècle passé et contribué à déplacer le curseur sur l'échelle des exigences réglementaires.

Jusqu'en 1924 date où s'est stabilisée la mesure de l'exposition par ionisation de l'air, peu de relations dose effet avaient été établies cependant les notions essentielles : effets létaux sur les cellules et les organismes, cataractes, radiosensibilité des tissus, importance du fractionnement d'exposition, effets tératogènes, effets génétiques, effets cancérogènes avaient été décrits.

Pour les besoins pratiques on avait utilisé un indicateur d'effet : la dose érythème à la peau (SED) que Mutscheller avait proposé de prendre comme VTR pour fixer la limite externe d'exposition professionnelle à 1 SED/100 par période de 30 jours (environ 700 mSv/an).

Par contre, bien que les effets toxiques aient été observés dès la purification du radium, et malgré de multiples accidents, très peu d'études de radiotoxicologie avaient été effectuées pour la fixation des limites de contamination interne avant le projet Manhattan. C'est à cette période que se sont affirmées, à l'issue d'un jugement d'expert en 1941, par comparaison directe avec la valeur sûre résiduelle d'exposition au radium (0,1 μ Ci) : la notion d'EBR, la toxicocinétique et les concentrations maximales admissibles pour de nombreux radionuclides.

Ces "doses de tolérance" étaient justifiées par ce que l'on imaginait de la réversibilité des lésions induites. Les leucémies néanmoins observées chez les radiologues, dès 1944, et les cancers issus d'observations d'expositions chroniques au radon et au radium restaient assez énigmatiques dans cette perspective. Les expérimentations de HJ Muller en 1927 sur les mutations génétiques radio induites modifièrent définitivement les concepts : les mutations étaient irréversibles, reliées de manière linéaire à la dose et non influencées par le débit de dose. Progressivement les analogies entre mutagenèse et cancérogenèse devaient prévaloir et dès 1954 la notion de dose de tolérance en radioprotection disparaissait au bénéfice de dose permissible. L'UNSCEAR reconnaissait dans son premier rapport en 1958 qu'on ne pouvait exclure l'hypothèse d'absence de seuil pour l'induction des cancers et retenait l'hypothèse de linéarité pour des effets génétiques chez l'homme bien qu'ils n'aient jamais été observés.

La robustesse de l'hypothèse biologique était pourtant faible. Les résultats de Muller avaient été partiellement remis en question dès 1928, des seuils évidents semblaient caractériser la relation dose effet pour les ostéosarcomes des miniaturistes et, lors du projet Manhattan, Lorenz découvrait expérimentalement l'hormesis radio induite.

Plus tardivement la découverte d'activation des oncogènes par mutation ponctuelle radio induite, la mise en évidence qu'un seul gène muté était capable de "transformer" certaines lignées cellulaires en lignées cancéreuses, le rôle des gènes suppresseurs de tumeurs et la nature monoclonale des cancers rendirent cependant plausible l'hypothèse d'un risque cancérigène de nature aléatoire et sans seuil.

L'hypothèse de linéarité, retenue pour des raisons de commodité de gestion des expositions, est plus difficile à justifier du point de vue des mécanismes biologiques. Elle suppose, sans en avoir fait la démonstration, qu'un événement unique, une mutation conférant un avantage sélectif par exemple, conditionne l'ensemble du processus de cancérisation in vivo. Cette faiblesse fut reconnue dès 1962 dans le 2nd rapport UNSCEAR mais bien que l'épidémiologie des cancers dans les grands groupes humains exposés ait été considérablement développée depuis, les résultats ne permettent ni d'exclure l'hypothèse de linéarité ni d'en prouver la réalité.

La forme de la relation dose effet cependant est une question majeure en radioprotection pour l'évaluation des conséquences sanitaires des faibles doses. Les réponses ont été cherchées à l'époque moderne dans les mécanismes moléculaires d'atteinte et de réaction des cibles biologiques d'une part et d'autre part dans ce que Weinberg a appelé la biologie des cancers. Celle-ci révèle, à côté de l'acquisition de mutations relativement banales, la part plus spécifique prise par la mise en œuvre de mécanismes communs à l'organogenèse et à la cancérogenèse marqués par l'importance des interactions cellulaires et matricielles.

Ces mécanismes se sont révélés dans le détail d'une extrême complexité révélant l'héritage de millions d'années d'évolution en milieu aérobic. Des centaines de voies, connectées par une signalisation modulée en fonction des conditions du milieu, rendent aussi bien la modélisation de la réparation de l'ADN et la mutagenèse que celle de la mort programmée et de la cancérisation des tissus impossibles à établir selon des règles suffisamment robustes pour en déduire la forme de la relation dose effet. L'hypothèse de linéarité est toutefois difficile à envisager compte tenu des multiples contributions, ciblées ou non, empruntant des voies différentes selon dose et débit et caractérisées par des relations dose-effet qui ne sont pas nécessairement monotones. Ces constatations n'invalident cependant pas l'intérêt pratique de modélisations empiriques simples comme la LNT ou la relation quadratique de Rossi, mais leurs applications en dehors de la gamme de dose où elles ont été établies ne peuvent se prévaloir d'une légitimité biologique.

D'autres pistes issues des recherches récentes cependant peuvent influencer la radioprotection. La nature des lésions induites dans l'ADN par les radiations est plus complexe que celle résultant des atteintes spontanées, une signature génétique au bénéfice de l'épidémiologie moléculaire des cancers radio induits ne peut donc être totalement écartée ; elle permettrait d'affiner la relation dose effet et d'affermir les conclusions en analyse de "probability of causation". Par contre les modifications statistiques de la transcription, constatées de manière assez récurrente ne paraissent pas directement utilisables à moins qu'elles n'affectent électivement les fonctions d'un gène "driver" de la cancérisation.

Par ailleurs certains des mécanismes mis en œuvre dans la réponse biologique aux rayonnements révélés par des méthodes très sensibles permettent d'identifier des spécificités de réponses cellulaires à doses très faibles. Les enseignements qu'on peut en tirer en matière de sensibilité individuelle dépassent ceux qui ont été pris en compte par la radioprotection pour les patients atteints de diverses réparatoses mais leur prise en compte par la radioprotection du public et des travailleurs doit impérativement être envisagée à partir de considérations pratiques aussi bien qu'éthiques. Enfin des données récentes concernant le suivi de larges groupes humains exposés laissent la possibilité d'effets pathogènes cardiovasculaires et psychopathologiques incomplètement expliqués. Expliquer l'origine de ces effets, situer l'importance des effets fonctionnels, distinguer les effets des dommages, sont des étapes nécessaires pour et la prise en compte éventuelle par la radioprotection.