



MELODI

2nd International Workshop

Paris 2010

Dossier de Presse

Où en est la recherche sur les faibles doses ?

CONTACTS PRESSE :

IRSN : Pascale Portes – 01 58 35 70 33
pascale.portes@irsn.fr

CEA : Tuline Laeser – 01 64 50 20 97
tuline.laeser@cea.fr



énergie atomique • énergies alternatives

SOMMAIRE

1/ L'EXPOSITION DES POPULATIONS AUX FAIBLES DOSES ET LEURS EFFETS

L'EXPOSITION DE LA POPULATION FRANÇAISE AUX RAYONNEMENTS IONISANTS	p.3
LES EFFETS DES FAIBLES DOSES DE RAYONNEMENTS IONISANTS	p.10
EFFETS DES FAIBLES DOSES : ETAT DES CONNAISSANCES	p.11

2/ UNE STRATEGIE DE RECHERCHE SUR LES FAIBLES DOSES COORDONNEE AU NIVEAU EUROPEEN : MELODI

MELODI, UNE STRUCTURE DE GOUVERNANCE TRANSNATIONALE DE LA RECHERCHE	p.14
LA STRATEGIE SCIENTIFIQUE	p.15
LE RESEAU D'EXCELLENCE DOREMI	p.16

3/ LES RECHERCHES MENEES PAR L'IRSN ET LE CEA DANS LE DOMAINE DES EFFETS DES EXPOSITIONS A DE FAIBLES DOSES DE RAYONNEMENTS IONISANTS

LES RECHERCHES MENEES PAR L'IRSN	p.17
LES RECHERCHES MENEES PAR LE CEA	p.22

1/ L'EXPOSITION DES POPULATIONS AUX FAIBLES DOSES ET LEURS EFFETS

L'Homme est soumis en permanence à de faibles doses de radioactivité. En France, l'exposition annuelle moyenne de l'Homme aux rayonnements ionisants est de 3,7 mSv par personne et par an. 2,4 mSv sont liés à la radioactivité naturelle (radon, rayonnement tellurique, rayonnement cosmique, alimentation) ; 1,3 mSv sont engendrés par l'activité humaine (activités médicales : 1,3 mSv ; activités industrielles : 0,03 mSv).

Cette exposition moyenne¹ aux rayonnements ionisants reste donc très faible puisque l'on parle de « faibles doses » de rayonnements ionisants pour des expositions inférieures à ou de l'ordre de la centaine de millisieverts. Comprendre les effets de ces faibles doses sur l'organisme est très complexe et constitue un véritable enjeu de recherche.

L'EXPOSITION DE LA POPULATION FRANÇAISE AUX RAYONNEMENTS IONISANTS

Les Français dans leur ensemble sont exposés en permanence à des rayonnements ionisants d'origines naturelle et artificielle. Il existe quatre modes d'exposition aux sources naturelles de rayonnements ionisants :

- l'irradiation cosmique, due aux photons et particules venant de l'espace,
- l'irradiation tellurique, due aux éléments radioactifs présents dans la croûte terrestre depuis la formation de la Terre,
- l'incorporation d'éléments radioactifs naturels présents dans l'eau ou dans les aliments,
- l'inhalation de radon, gaz radioactif émanant du sol et pouvant se concentrer dans les locaux.

Les sources artificielles de rayonnements ionisants peuvent être rangées en deux grandes catégories :

- les sources médicales,
- les sources industrielles et militaires : rejets des installations nucléaires, retombées de particules radioactives libérées lors des accidents nucléaires (celui de Tchernobyl par exemple) et des essais d'armes nucléaires dans l'atmosphère (Etats-Unis, Sahara, Union Soviétique, Australie, atolls du Pacifique, Chine, etc.), sols contaminés lors d'activités humaines impliquant l'utilisation de substances radioactives.

¹ A noter qu'il s'agit bien d'une moyenne et qu'il existe une forte variabilité selon le lieu et les modes de vie. L'exposition liée à la radioactivité naturelle peut aller de 1 mSv environ à plus de 10 mSv par an, en fonction de la région d'habitation. De même, l'exposition liée aux usages médicaux peut varier de moins de 0,1 mSv à plus de 1 mSv par an en moyenne selon les groupes de population considérés.

L'EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS COSMIQUES

Le système solaire est continuellement bombardé par des particules chargées de haute énergie (protons, particules alpha, électrons et ions lourds) constituant le rayonnement cosmique dit primaire. Il est admis que ces particules ont une origine galactique (soleil, étoiles à forte activité, explosions de supernovae, rayonnements des pulsars) et une origine extragalactique. En pénétrant dans l'atmosphère terrestre, les particules primaires incidentes interagissent avec les constituants de l'air en donnant un ensemble complexe de particules secondaires (protons, neutrons, etc.) et de photons. Les particules produites réagissent à leur tour pour donner des phénomènes de cascades nucléoniques dans l'atmosphère.

Les expositions aux rayonnements cosmiques ne sont pas mesurées mais calculées à partir des débits de dose qui sont bien connus en fonction de la latitude et surtout de l'altitude. Le calcul utilise les données d'altitude de L'Institut Géographique National pour l'ensemble des communes françaises et prend en compte un facteur d'atténuation par les matériaux égal à 0,8 dans les bâtiments (figure 4).

A partir des temps passés à l'extérieur et à l'intérieur, la dose efficace moyenne due aux rayonnements cosmiques est estimée à 0,3 mSv par personne et par an. En France, la variabilité est assez faible car peu de communes sont situées en altitude. Les doses efficaces moyennes dans les départements varient de 0,27 à 0,38 mSv par personne et par an selon l'altitude des communes. Il existe toutefois certains groupes de population plus exposés, comme le personnel navigant des compagnies aériennes, mais ces expositions sont alors considérées comme des expositions professionnelles.

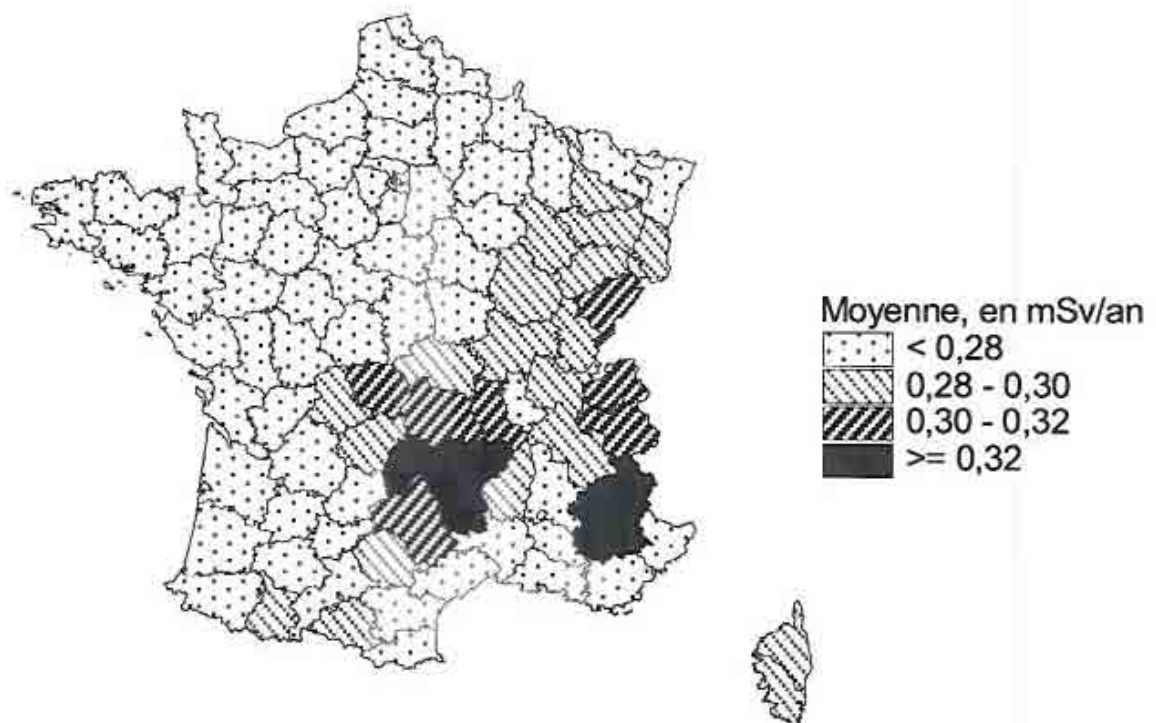


Figure 1 : doses efficaces individuelles dues aux rayonnements cosmiques pondérées par la densité de population des communes

L'EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS DU SOL

Les radionucléides naturels présents dans le sol sont à l'origine d'une irradiation externe par le sol. Il s'agit de radionucléides dits primordiaux, tels que l'uranium-238, l'uranium-235, le thorium-232, ainsi que leurs descendants et le potassium 40.

La démarche suivie pour connaître les expositions est identique à celle utilisée pour le radon : enquêtes avec pose de dosimètres à l'intérieur et à l'extérieur des maisons, couplées avec l'estimation des temps passés à l'intérieur et à l'extérieur.

Les campagnes de mesures conduites à partir de 1977 ont recueilli plus de 8000 mesures dans l'habitat et plus de 5000 à l'extérieur. Pour estimer l'exposition de la population française, les débits de dose moyens mesurés ont été corrigés de l'effet du rayonnement cosmique, puis ont été pondérés pour tenir compte des caractéristiques de l'habitat dans le département concerné. Des mesures ont été effectuées à l'intérieur de l'habitat dans 59 départements : les moyennes départementales varient de 23 à 96 nSv/h et la moyenne nationale tenant compte de la densité de la population est égale à 54 nSv/h (figure 3A). Des mesures effectuées à l'extérieur de l'habitat sont disponibles pour 38 départements : les moyennes départementales varient de 25 à 85 nSv/h et la moyenne nationale tenant compte de la densité de population est égale à 46 nSv/h (figure 3B).

Avec 90% du temps passé à l'intérieur et 10% à l'extérieur, la dose efficace individuelle moyenne calculée est de 0,47 mSv par an, valeur quasiment identique à la moyenne mondiale estimée à 0,46 mSv par an.

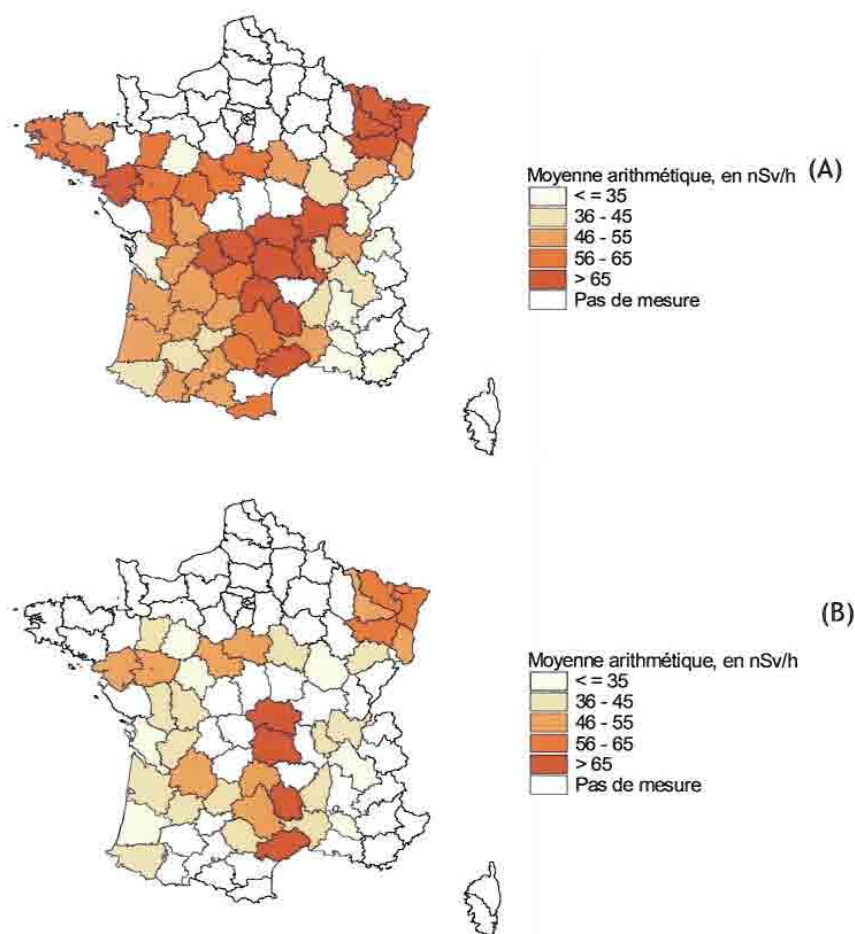


Figure 2 : débits de dose dus aux rayonnements gamma d'origine tellurique à l'intérieur (A) et à l'extérieur (B) de l'habitat

L'INCORPORATION DE RADIONUCLÉIDES NATURELS

L'exposition par ingestion de radionucléides naturels (potassium-40, radionucléides des chaînes de l'uranium et du thorium, carbone 14) présents dans l'eau et dans la chaîne alimentaire conduit à une dose efficace moyenne estimée à 0,2 mSv par personne et par an (valeur retenue par l'UNSCEAR).

L'EXPOSITION AU RADON

Le radon, produit des chaînes de désintégration de l'uranium et du thorium présents dans la croûte terrestre, est un gaz radioactif qui émane du sol. L'émission vers l'atmosphère dépend de la nature du sol et des conditions météorologiques. L'exposition à l'air libre varie d'un lieu à un autre mais elle reste marginale par rapport à l'exposition à l'intérieur de l'habitat, le radon se concentrant dans les bâtiments clos.

La connaissance des expositions au radon repose sur deux types d'enquêtes et un calcul :

- enquêtes avec pose de dosimètres dans les habitations et les bâtiments,
- enquêtes visant à connaître les temps passés dans les divers lieux de vie,
- conversion des expositions (concentrations multipliées par les temps passés) en doses efficaces.

Pour les habitations en France, la moyenne nationale pondérée (calculée à partir des moyennes des mesures par département pondérées par sa population) est de 63 Bq.m⁻³, valeur supérieure à la moyenne mondiale (40 Bq.m⁻³). Pour les locaux professionnels, la moyenne a été prise égale à celle calculée pour les habitations. S'agissant des concentrations de radon-222 à l'extérieur, elles varient de 10 à 100 Bq.m⁻³, plutôt supérieures à la moyenne mondiale de 10 Bq.m⁻³.

L'exposition de la population française au radon, y compris le radon 220, est estimée à 1,43 mSv par an, dont 86% est dû au radon-222 se trouvant à l'intérieur des locaux.

En France, la variabilité spatiale est grande (figure 2). Ainsi, les moyennes départementales corrigées varient de 19 Bq.m⁻³ à Paris à 297 Bq.m⁻³ en Lozère. Les valeurs les plus élevées sont retrouvées dans les régions où se trouvent de grandes formations géologiques granitiques.

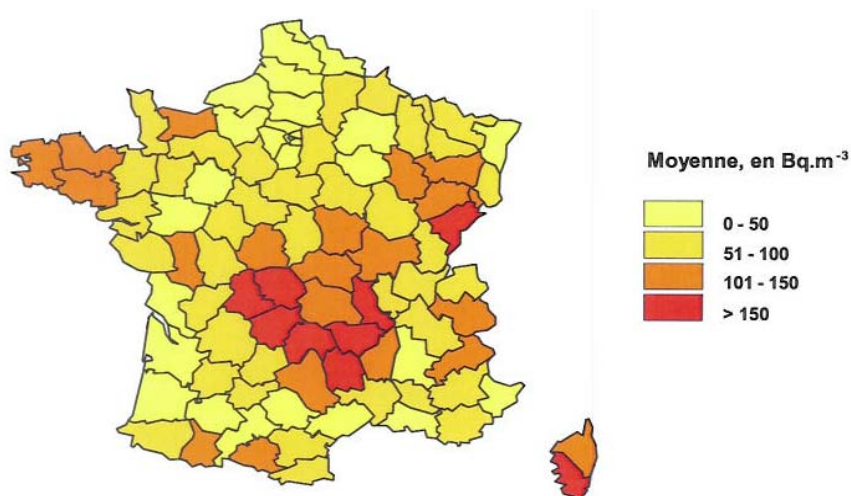


Figure 3 : moyennes départementales de la concentration en radon dans l'habitat (valeurs corrigées en tenant compte de l'effet saisonnier et de la structure de l'habitat).

L'EXPOSITION MEDICALE

Au sein de la population, de nombreuses personnes sont exposées aux rayonnements ionisants dans un contexte médical. Les doses sont reçues lors :

- d'examens de radiologie à visée diagnostique (radiographie conventionnelle, mammographie, scanographie, radiologie interventionnelle) qui délivrent une exposition externe,
- d'examens et de traitements de médecine nucléaire (diagnostic ou thérapie par radionucléide) qui délivrent une exposition interne,
- de traitements de radiothérapie.

La radiologie conventionnelle représente environ 90% des actes et ne contribue qu'à environ 36% de la dose efficace totale moyenne due aux expositions médicales aux rayonnements ionisants. Avec seulement 7 à 8% des actes, la scanographie contribue à environ 40% de la dose. La médecine nucléaire représente environ 1% des actes, mais 7 à 8% de la dose. Quant à la radiologie interventionnelle, avec un peu plus de 1% des actes, elle contribue à hauteur de 15 à 19% de la dose totale.

La grandeur utilisée pour évaluer les expositions est la dose efficace, exprimée en millisievert (mSv), qui permet aussi bien de quantifier toutes les expositions, aussi diversifiées soient-elles : l'exposition externe du corps entier par des rayonnements gamma, que la contamination interne par des radionucléides émetteurs de rayonnements alpha par exemple. Conçue par la CIPR (Commission internationale de protection radiologique) comme un indicateur de risque d'effets stochastiques (cancers et effets héréditaires) pour des expositions hétérogènes, la dose efficace permet de comparer toutes les expositions pouvant générer de tels effets.

Les ordres de grandeur des doses reçues lors d'examens diagnostiques apparaissent sur la figure 1 (pour la comparaison des examens, l'échelle représente les doses efficaces associées à ces examens). Cependant, pour un même examen, il peut exister une grande disparité des doses reçues selon la pratique médicale, la qualité des appareils ou encore la morphologie des patients.

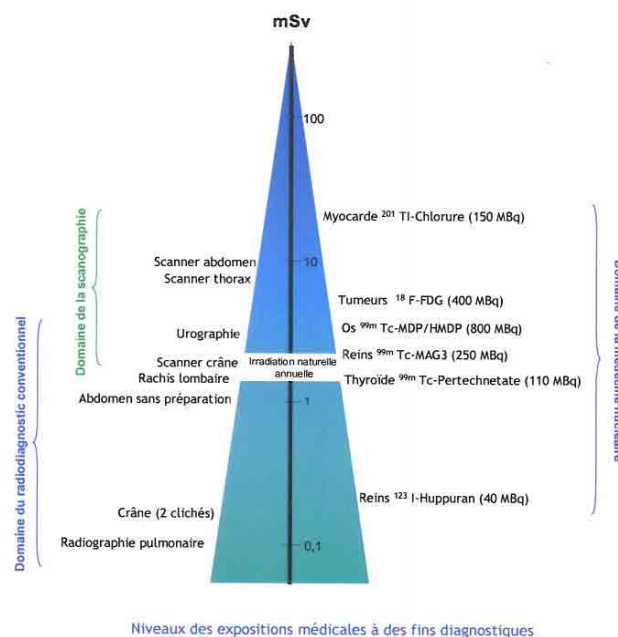


Figure 4 : quelques ordres de grandeur des doses efficaces reçues lors d'examens diagnostiques

LES EXPOSITIONS ASSOCIEES AUX SOURCES ARTIFICIELLES DE RAYONNEMENTS IONISANTS

Les expositions sont dues aux rejets d'effluents radioactifs sous forme gazeuse ou liquide effectués par les installations nucléaires, les centres hospitaliers et plus généralement par les activités humaines générant des effluents radioactifs. Elles sont aussi associées aux essais nucléaires aériens, à l'accident de Tchernobyl et aux sites contaminés du fait d'activités nucléaires anciennes.

Les doses dues aux rejets radioactifs des installations peuvent être calculées à partir d'une modélisation des transferts dans l'environnement des rejets maximum autorisés ou sur la base des mesures de radioactivité réalisées dans l'environnement. Les doses calculées pour les groupes de population les plus exposés (du fait de leur localisation, de leur mode de vie, de leurs habitudes alimentaires) sont de l'ordre de quelques microsieverts à quelques dizaines de microsieverts.

La dose efficace individuelle moyenne reçue actuellement en France due aux retombées de l'accident de Tchernobyl est estimée entre 0,010 et 0,030 mSv.

Enfin, les doses dues aux retombées des tirs atmosphériques étaient en 1980 de l'ordre de 0,020 mSv par personne et par an. Avec une décroissance d'un facteur 2 en 10 ans, les doses actuelles reçues du fait des tirs sont estimées largement inférieures à 0,010 mSv par an.

Au total, la moyenne nationale française retenue pour la dose résultant des expositions associées aux sources artificielles de rayonnements ionisants est de 0,030 mSv par personne et par an.

SYNTHESE

La dose efficace reçue en moyenne en France du fait des sources naturelles de rayonnements ionisants est de 2,4 mSv par personne et par an. Pour ce qui concerne les sources médicales de rayonnements ionisants, la dose efficace reçue en moyenne en France est prise égale à 1,3 mSv par personne et par an. Pour les autres sources artificielles de rayonnements ionisants², la contribution est faible, de l'ordre de 0,03 mSv par personne et par an.

Au total, la dose efficace reçue en moyenne par la population en France est de 3,7 mSv par personne et par an (figure 5), soit une valeur très proche de la moyenne mondiale égale à 3,4 mSv. L'exposition médicale et l'exposition au radon représentent environ 70% de la dose efficace moyenne.

Il convient de rappeler toutefois qu'il existe une forte variabilité selon le lieu et les modes de vie. En effet, selon les régions, la dose efficace individuelle moyenne due aux sources naturelles peut être inférieure d'un facteur 2 ou supérieure jusqu'à un facteur 5, soit de 1 mSv environ à plus de 10 mSv par an. De la même façon, la dose due à l'exposition médicale n'est pas uniformément reçue par la population ; elle peut varier de moins de 0,1 mSv à plus de 1 mSv par an en moyenne selon les groupes de population considérés.

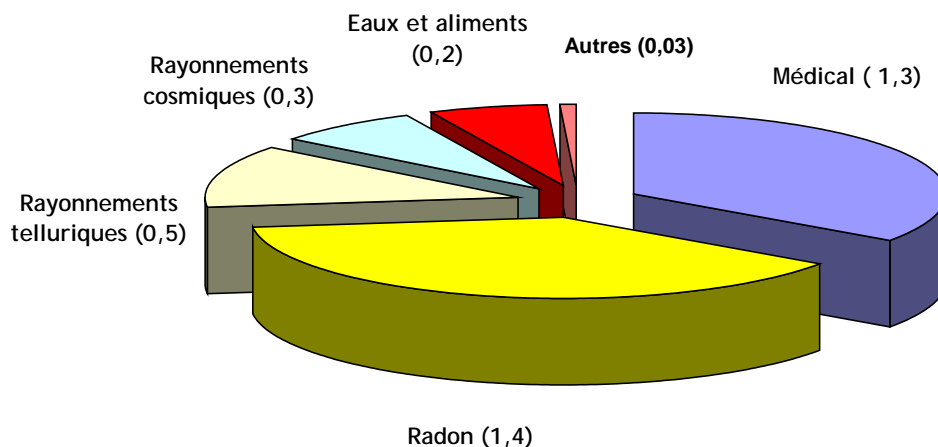


Figure 5 : contributions des diverses sources de rayonnements ionisants à la dose efficace individuelle annuelle moyenne en France

² Les autres sources artificielles de rayonnements sont liées aux retombées de l'accident de Tchernobyl, aux essais nucléaires aériens, aux réacteurs et installations nucléaires dans le domaine de la recherche et de l'industrie.

LES EFFETS DES FAIBLES DOSES DE RAYONNEMENTS IONISANTS

GESTION DES RISQUES A FAIBLES DOSES D'IRRADIATION : LA RELATION LINEAIRE SANS SEUIL

Bien qu'à de faibles niveaux de dose d'irradiation, aucun effet sur la santé n'ait été observé au cours de la très grande majorité des études épidémiologiques, l'absence d'effets décelables ne permet pas d'exclure l'existence d'un risque.

Aussi, pour permettre une gestion simple du risque et dans une logique de prudence, les commissions internationales se sont basées, pour établir les normes, sur une extrapolation des effets observés à fortes doses. Cette extrapolation, appelée « relation linéaire sans seuil »³, est fondée sur une relation de proportionnalité entre le risque et les doses reçues.

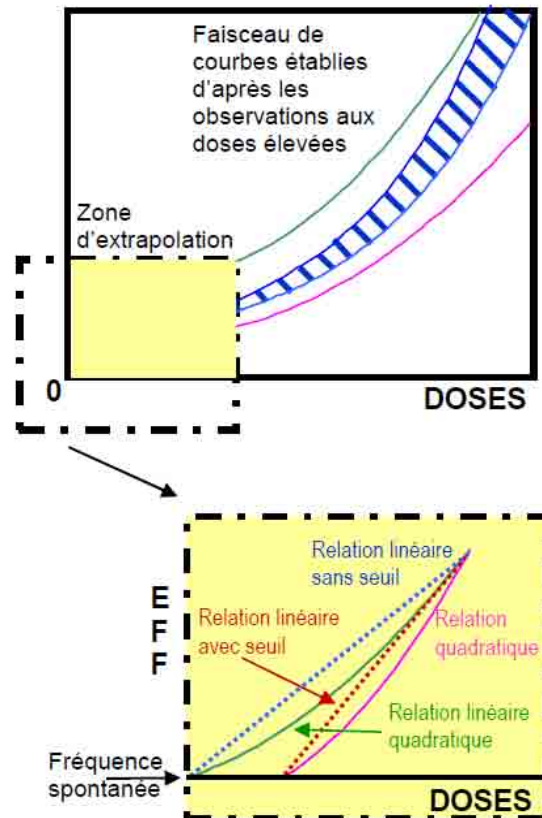
VARIABILITE DES EFFETS DES FAIBLES DOSES

Cependant, les données scientifiques sur les effets biologiques soulignent l'éventualité de plusieurs formes de relation dose-effets aux faibles doses d'irradiation. Quand une cellule est soumise à de faibles doses d'irradiation, elle ne met pas forcément en œuvre le même type de réaction que lorsqu'elle est fortement irradiée. Aussi commode soit-elle d'un point de vue réglementaire, l'extrapolation des effets des fortes doses à ceux des faibles doses, ne reflète pas forcément la réalité. Elle rend de ce fait délicate l'identification des risques liés à des expositions aux faibles doses.

Cette tâche est d'autant plus complexe qu'il existe un délai de plusieurs années - voire de dizaines d'années - entre l'irradiation et la déclaration d'une pathologie cancéreuse.

En outre, pendant cette période, de nombreux facteurs environnementaux sont également susceptibles d'introduire des altérations de l'ADN et des perturbations du fonctionnement cellulaire responsables de la cancérogénèse⁴. Il faut ajouter à cela l'absence de spécificité connue des cancers radio-induits et la grande fréquence des cancers survenant spontanément, qui participent, elles-aussi, à la difficulté d'établir l'estimation du risque.

L'un des principaux enjeux des recherches est donc d'améliorer les fondements scientifiques de la connaissance des effets des faibles doses dans le but de mieux estimer les risques pour établir des normes de radioprotection de manière plus précise.



³ ou LNT en anglais : *linear non-threshold relationship*

⁴ *Cancérogénèse, carcinogénèse : ensemble de phénomènes ou d'événements qui conduisent à la transformation d'une cellule physiologique (normale) en tissu cancéreux.*

EFFETS DES FAIBLES DOSES : ETAT DES CONNAISSANCES

Les premiers résultats de recherches menées sur les faibles doses au niveau européen (notamment dans le cadre du projet Risc-Rad⁵) et international ont d'ores et déjà permis d'avancer dans la compréhension des mécanismes de cancérogénèse associés à l'irradiation. Les données obtenues ne remettent pas en question l'utilisation, en radioprotection, de modèles d'estimation du risque basés sur une augmentation linéaire du risque avec la dose de rayonnements. Néanmoins, les études montrent que les faibles doses d'irradiation ont des réponses biologiques spécifiques.

Trois enseignements clés sont ressortis de ces études :

- il n'y a pas une forme unique de relation dose-effet pour tous les processus biologiques cellulaires ;
- les rayonnements peuvent avoir des effets indirects, qui joueraient dans la cancérogénèse un rôle mineur par rapport aux effets directs sur l'ADN ;
- les prédispositions génétiques modulent le risque de développer un cancer.

Il n'y a pas une forme unique de relation dose-effet pour tous les processus biologiques cellulaires étudiés

De nombreux efforts ont porté sur l'exploration des relations entre la dose de rayonnements et les effets sur les processus biologiques impliqués dans la cancérisation. Les différents résultats obtenus mettent en lumière une diversité de réponses à la dose de rayonnements selon le mécanisme biologique étudié :

- un certain nombre de processus répondent de façon dépendante de la dose. C'est le cas, par exemple, des effets immédiats tels que de l'induction de dommages à l'ADN, d'aberrations chromosomiques et de mutations. D'autres en revanche présentent un seuil de dose en-dessous duquel aucun effet ne peut être observé. C'est le cas notamment du contrôle du cycle cellulaire⁶ ;
- les effets induits par de faibles doses d'irradiation peuvent être différents de ceux observés lors d'expositions à de fortes doses d'irradiation. La nature de ces différences (qui portent sur le type d'effet, leur cinétique d'apparition...) et leurs implications restent encore à explorer. Mais ces résultats suggèrent qu'il faut prendre en compte cette variabilité ;
- enfin, dans certains contextes cellulaires, une faible dose d'irradiation donnée avant une irradiation à forte dose peut conférer une résistance et pourrait donc être bénéfique pour la survie cellulaire.

Si ces résultats n'apportent pas de conclusion définitive quant aux conséquences de la variabilité de réponse en fonction du mécanisme biologique étudié, ils contribueront à mieux définir les facteurs influençant le risque de cancer.

⁵ De 2004 à 2008, le projet européen en biologie cellulaire et moléculaire Risc-Rad (Radiosensitivity of Individuals and Susceptibility to Cancer Induced by Ionizing Radiations) s'est penché sur les effets des faibles doses et faibles débits de dose d'irradiation. Ce projet a été mené dans le cadre du volet Euratom du 6e Programme Cadre de Recherche et Développement de la Commission européenne. Coordinné par le Dr Laure Sabatier, de l'Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire de la Direction des sciences du vivant (iRCM/DSV) du CEA, il a rassemblé 36 laboratoires de 11 pays européens.

⁶ Le cycle cellulaire est l'ensemble des phases par lesquelles une cellule passe entre deux divisions successives. Les cancers sont caractérisés par une prolifération anarchique due au dérèglement du système de contrôle du cycle cellulaire.

LES RAYONNEMENTS PEUVENT AVOIR DES EFFETS INDIRECTS, QUI JOUERAIENT DANS LA CANCEROGENESE UN ROLE MINEUR PAR RAPPORT AUX EFFETS DIRECTS SUR L'ADN

Il semblait établi en radiobiologie que les dommages causés à l'ADN dans les cellules irradiées étaient les conséquences directes des effets des irradiations. Cette idée a été remise en question par l'émergence d'un nouveau concept : l'irradiation peut avoir des effets indirects, appelés « effets *bystander* ». Selon ces derniers, des organes qui n'ont pas été irradiés peuvent subir des dommages liés à l'irradiation d'une autre partie du corps. Ce mécanisme s'explique par l'existence de communications entre les cellules *via* des molécules produites par les cellules irradiées. La majorité des études sur ce phénomène avaient jusque là été menées sur des cultures de cellules *in vitro* et étaient, de ce fait, controversées. Pour la première fois, dans le cadre du programme Risc-Rad, des chercheurs ont obtenu la preuve *in vivo* de l'existence d'un effet *bystander*.

L'ensemble de ces résultats suggère que l'apparition d'un cancer radio-induit peut être la conséquence de l'irradiation directe de l'organe mais pourrait être aussi la conséquence d'une irradiation de cellules d'un autre organe par des atteintes indirectes. Des études de modélisation dont l'objectif est de déterminer la contribution relative de ces processus pour les faibles doses de rayonnements sont en cours de développement.

LES PREDISPOSITIONS GENETIQUES MODULENT LE RISQUE DE DEVELOPPER UN CANCER

À ce jour, on ne connaît pas de gènes qui seraient spécifiquement impliqués dans les cancers radio-induits mais les chercheurs disposent d'indications sur l'existence de facteurs de risques génétiques, ceci sur plusieurs types de tumeurs (ostéosarcome⁷, cancer de la peau, lymphome⁸...).

Certains des gènes de prédisposition sont impliqués dans la réponse aux dommages à l'ADN induite par l'irradiation mais aussi dans d'autres voies cellulaires, suggérant ainsi que le nombre de facteurs qui affectent le risque de cancérogénèse radio-induite est beaucoup plus élevé que ce que l'on pensait. Cependant, il semble que dans la majorité des cas, chaque gène ait individuellement peu d'impact en termes de risque, mais y participe dans un réseau complexe d'interactions.

La nature des mécanismes reliant l'irradiation et ces facteurs de risque génétiques n'est pas encore identifiée, néanmoins la mise en évidence de ces facteurs souligne l'existence d'une susceptibilité individuelle face à une exposition aux rayonnements. Ces résultats confirment la nécessité de mieux connaître les facteurs génétiques de risque pour mieux évaluer la radiosensibilité individuelle. Par ailleurs ces données pourraient avoir des conséquences sur la mise en place des protocoles de radiothérapie.

⁷ L'ostéosarcome est un type de cancer des os.

⁸ Un lymphome est un type de cancer touchant les organes du système immunitaire.

CONCLUSION

Les recherches menées dans le cadre du programme européen Risc-Rad, ainsi que celles menées par les acteurs des programmes internationaux sur les faibles doses, montrent que la nature des réponses biologiques induites par de faibles doses d'irradiation présente des différences avec celle des réponses induites par de fortes doses d'irradiation. Elles montrent également la **diversité des relations dose-effet** selon le mécanisme observé et l'importance des prédispositions génétiques dans la sensibilité individuelle aux faibles doses d'irradiation.

Bien que ces résultats ne remettent pas en cause les normes de radioprotectons actuelles, il reste indispensable de continuer à apporter de nouvelles données pour mieux comprendre ces effets biologiques complexes.

De plus, les résultats ont souvent été obtenus au niveau cellulaire. La diversité des réponses induites par les rayonnements est également fonction des types cellulaires observés, du vieillissement des cellules et de l'organisation tissulaire. Il est indispensable de renforcer ces recherches à l'échelle tissulaire et de l'organisme en associant des approches *in vitro* et *in vivo*.

2/ UNE STRATEGIE DE RECHERCHE SUR LES FAIBLES DOSES COORDONNEE AU NIVEAU EUROPEEN : MELODI

La question des risques liés aux faibles doses d'irradiation est une préoccupation qui concerne la communauté scientifique en France, en Europe et à l'international. Face à la nécessité de coordonner et de structurer les efforts de recherche afin d'assurer leur développement, la Commission européenne a chargé, en 2008, un groupe de représentants à haut niveau (HLEG - *High Level Expert Group*) de proposer pour les vingt années à venir une stratégie européenne pour les recherches dans le domaine des effets sur la santé des faibles doses de rayonnements ionisants.

Le HLEG (*High Level Expert Group on European Low Dose Risk Research*), composé de représentants d'organismes nationaux développant des programmes ou activités de recherche dans le domaine des faibles doses d'irradiation (Allemagne, Finlande, France, Italie et Royaume-Uni), de représentants de la communauté européenne et d'experts scientifiques, s'est donné trois missions :

- définir les objectifs et priorités scientifiques ;
- proposer une feuille de route de la recherche européenne pour les vingt ans à venir ;
- établir une structure opérationnelle durable pour ces recherches.

La réflexion du HLEG s'est traduite, en 2009, par la création d'une structure de **gouvernance transnationale** de la recherche dans le domaine, baptisée **Melodi** (*Multidisciplinary European LOW Dose Initiative*) et la définition d'une **stratégie scientifique** permettant de structurer les programmes de recherche, prenant en compte les moyens existants.

MELODI, UNE STRUCTURE DE GOUVERNANCE TRANSNATIONALE DE LA RECHERCHE

Les objectifs de Melodi sont les suivants :

- rassembler tous les programmes de recherche financés par les organismes et structures tant au niveau national qu'europpéen, pour assurer un financement sur le long terme, en cohérence avec un agenda stratégique commun (ASR) ;
- assurer l'interface avec les parties prenantes, en particulier les utilisateurs finaux des recherches et la communauté scientifique, notamment les instances internationales de radioprotection (Unsear, CIPR) ;
- disposer d'une vue d'ensemble sur les investissements réalisés dans les infrastructures clefs, la gestion des connaissances, la formation et l'enseignement ;
- harmoniser les méthodologies de recherche.



Elle exerce également une veille quant à l'émergence de nouveaux besoins et s'assure de la mise en œuvre des collaborations efficaces entre programmes européens de recherche sur les faibles doses et programmes extérieurs à l'Union Européenne.

En 2010, dix organisations sont impliquées dans Melodi : Bundesamt für Strahlenschutz (BfS, Allemagne), Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA, France), Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN, France), Istituto superiore di sanita (ISS, Italy), Radiation and nuclear safety authority (STUK, Finlande), Helmholtz Zentrum München (HMGU, Allemagne), Health Protection Agency (HPA, Royaume Uni), Belgian Nuclear Research Centre (SCK-CEN, Belgique), University of Stockholm (SU, Suède), Instituto Tecnológico e Nuclear (ITN, Portugal).

LA STRATEGIE SCIENTIFIQUE

Pour que ces efforts de recherche soient poursuivis sur le long terme et qu'ils portent leurs fruits, une véritable gouvernance scientifique structurant les divers programmes de recherche est nécessaire. Une stratégie scientifique a été définie, s'appuyant sur six axes clés de recherche identifiés par les experts :

- la forme de la relation dose-effet ;
- la variabilité individuelle ;
- les effets non cancérogènes des rayonnements ;
- la sensibilité tissulaire au cancer ;
- les risques liés aux expositions internes ;
- la qualité des rayonnements.

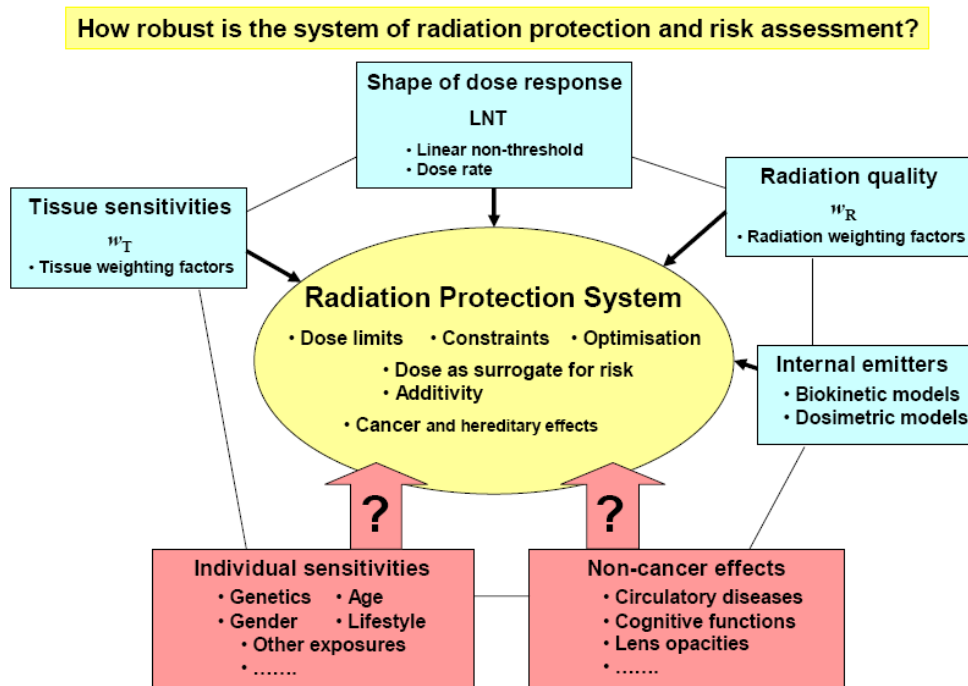


Figure 6 : les axes clés de la recherche sur les faibles doses (Rapport HLEG 2009)

Concernant l'approche holistique⁹, compte tenu des multiples interrelations qui existent entre les problématiques et objectifs de recherche, il s'agit notamment d'intégrer les études mécanistiques, de modélisation à toutes les échelles, d'épidémiologie, de dosimétrie, de concilier les paradigmes récents en radiobiologie (ex. effets non-ciblés) et plus généralement en biologie (ex. la biologie des systèmes, etc.), ainsi que d'utiliser les techniques d'investigation les plus récentes (ex. la biologie des traceurs, l'analyse des traces, la micro dosimétrie).

⁹ Holistique : du grec « holes » qui signifie « tout entier ». Une approche holistique est donc une approche globale.
Dossier de presse - Où en est la recherche sur les faibles doses ? - MELODI 2010

LE RESEAU D'EXCELLENCE DOREMI

A l'initiative de MELODI le réseau d'excellence (NoE) DoReMi a été lancé en 2010 par le programme Euratom du FP7, regroupant 12 partenaires européens.



Un réseau d'excellence (Network of Excellence NoE) est un projet collectif multinational de recherche et développement cofinancé par l'Union européenne. Son objectif est de structurer et intégrer la recherche européenne en réunissant autour d'un programme commun d'activités multidisciplinaires les ressources et capacités de recherche dans un domaine précis pour diminuer la fragmentation de la recherche européenne. En pratique, un projet NoE met en œuvre des actions visant à augmenter la complémentarité des recherches menées par les partenaires (mise en commun d'infrastructures de recherche, échange de personnel...), accroître la spécialisation de chaque partenaire (accès à de nouveaux équipements, transferts de savoir...), réaliser un programme commun d'activités multidisciplinaires (activités communes mettant en œuvre plusieurs spécialités différentes du domaine de recherche du projet) et assurer le transfert de connaissances au-delà des partenaires du projet (formation de chercheurs, sensibilisation et communication auprès du public...)

DoReMi est la structure opérationnelle de Melodi. Son rôle est de réaliser l'intégration de la recherche suivant les axes stratégiques définis par Melodi. DoReMi va jouer un rôle de support pour la structuration de Melodi (WP2), pour l'éducation et la formation (WP3), pour le développement des infrastructures de recherche (WP4). Coté scientifique, trois aspects seront particulièrement explorés : la nature des courbes doses-réponses (WP5), la radiosensibilité individuelle (WP6) et les effets non cancéreux induits par les rayonnements (WP7).

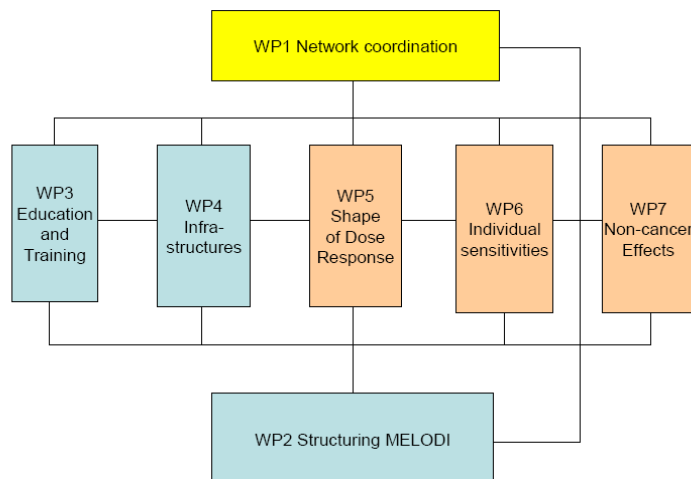


Figure 7 : Les différents groupes de travail (Workpackage) de DoReMi.

3/ LES RECHERCHES MENEES PAR L'IRSN ET LE CEA DANS LE DOMAINE DES EFFETS DES EXPOSITIONS A DE FAIBLES DOSES DE RAYONNEMENTS IONISANTS

LES RECHERCHES MENEES PAR L'IRSN

A partir du début des années 2000, l'IRSN a procédé à un recentrage progressif de ses activités de recherche sur les conséquences pour la santé des populations soumises à des expositions aux rayonnements ionisants en portant une attention toute particulière aux situations d'expositions chroniques à faibles doses, tout en maintenant un effort de recherche important sur la prise en charge thérapeutique des personnes exposées à de fortes doses de rayonnements ionisants.

Le recentrage des activités de recherche vers le domaine des faibles doses avait pour ambition de mener, au sein de cet organisme d'expertise et de recherche au service des pouvoirs publics, des programmes dont les résultats se devaient de répondre au plus près aux interrogations du public sur les conséquences d'expositions chroniques telles qu'elles peuvent être rencontrées quotidiennement en médecine ou dans l'industrie.

Les activités de recherche de l'IRSN dans le domaine des effets des faibles doses se déclinent en 2 axes :

- axe « épidémiologie » : l'objectif consiste à suivre l'état de santé de groupes de personnes exposées à des faibles doses ;
- axe « radiotoxicologie expérimentale et post-accidentelle » : il s'agit là d'acquérir de nouvelles connaissances quant aux effets pouvant être observés chez l'animal et de mieux comprendre les mécanismes mis en jeu ; cet axe de recherche consiste également à mener des études prospectives sur des populations exposées quotidiennement à des rayonnements ionisants, ces études se basant sur la mise en œuvre de campagnes de dépistage systématique de certaines pathologies, telles que les troubles du rythme cardiaque ou les cataractes.

AXE EPIDEMIOLOGIE

Les études menées par le laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants de l'IRSN ont pour principal objectif de mieux quantifier la relation dose-effet aux faibles doses. Elles se déclinent autour de trois axes principaux :

- estimation des risques associés à des contaminations internes chroniques (mineurs d'uranium, travailleurs du cycle du combustible, exposition naturelle et leucémie infantile) ;
- estimation des risques de développer des pathologies non cancéreuses suite à des expositions à de faibles doses de rayonnements ionisants (mineurs d'uranium, travailleurs du cycle du combustible, cardiologues pratiquant des actes de radiologie interventionnelle) ;
- estimation des risques associés à des expositions ayant eu lieu durant l'enfance (scanners pédiatriques, exposition naturelle et leucémie infantile, étude ELFE).

Les études épidémiologiques en milieu professionnel

➤ Les mineurs d'uranium :

L'IRSN assure le suivi de l'état de santé de cette population aujourd'hui âgée en moyenne de 59 ans. La prolongation du suivi de cette cohorte devrait permettre de **confirmer certaines tendances** observées à ce jour pour des pathologies pour lesquelles une forte croissance de la mortalité est observée dans la population masculine après 60 ans (cancer du poumon, cancer du rein, pathologies cardio-vasculaires). Au terme de cette mise à jour des données, **une analyse de la mortalité et du risque de décès associé aux expositions professionnelles sera réalisée**. L'analyse du risque de décès par pathologies cancéreuses et non cancéreuses associé aux expositions professionnelles **intégrera la prise en compte des erreurs de mesure** associées aux expositions pour affiner l'estimation des coefficients de risque.

Par ailleurs, de nouveaux axes de recherche pour la cohorte des mineurs, ciblés sur **les données de morbidité**, sont également développés à partir de 2010:

- d'une part, une étude de faisabilité sur **le recueil de données d'incidence des cancers et des pathologies non cancéreuses pour les mineurs** sera menée à partir de diverses sources de données de santé (registres de cancers locaux, Caisses Régionales des Mines, Système National d'Information Inter-régimes de l'Assurance Maladie),
- d'autre part, **la recherche d'indicateurs de santé chez les mineurs** sera mise en place, en particulier pour des paramètres physiologiques pertinents dans l'étude des risques cardio-vasculaires **pouvant être retrouvés dans les dossiers médicaux des mineurs**. La connaissance de ces indicateurs permettra d'ajuster les analyses de risque pour les pathologies cardio-vasculaires sur ces facteurs de risque.

➤ Les travailleurs du nucléaire :

pour les travailleurs du nucléaire exposés aux rayonnements, l'IRSN assure le suivi de l'ensemble des travailleurs des grandes entreprises impliquées dans le cycle du nucléaire en France (EDF, AREVA, CEA) depuis de nombreuses années. L'axe principal de recherche est **l'estimation précise du risque potentiellement associé à une exposition externe chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants**. Pour cela, il est nécessaire de disposer de **cohortes de grande taille suivies durant plusieurs décennies**. Il est ainsi prévu de fusionner et d'analyser l'ensemble des données des cohortes EDF, AREVA et CEA pour disposer ainsi de la plus large cohorte de travailleurs de l'industrie du nucléaire à l'heure actuelle en France. Cette cohorte fusionnée comptera, au niveau international, parmi les plus importantes en termes d'effectif et de durée de suivi **en incluant plus de 70 000 individus**, avec des expositions individuelles externes aux rayonnements ionisants reconstituées annuellement depuis les années 50. **Nous rechercherons** les informations disponibles sur **des facteurs de risque de pathologies** autres que les rayonnements ionisants - tels que par exemple le tabagisme, l'indice de masse corporelle, la prévalence du diabète de type 2 - de manière à pouvoir mieux en apprécier l'influence possible dans les analyses réalisées.

Pour les travailleurs du cycle du combustible, une cohorte rétrospective de grande ampleur est en cours de construction. Elle contiendra les données des travailleurs de Comurhex, Eurodif, Socatri, FBFC, Mélox, AREVA NC Pierrelatte et du CEA Pierrelatte. Pour la sous cohorte des agents AREVA NC, une matrice emploi-exposition a été créée et a permis de réaliser diverses analyses statistiques, prenant en compte la multi exposition des travailleurs. **Les prochaines années** seront d'abord consacrées à la collecte, la validation et le traitement des données : **reconstitution des historiques de carrière, reconstitution des expositions (radiologiques, chimiques, physiques) à partir des dossiers médicaux, des fiches de postes et nuisances, et à partir de matrices emplois-expositions spécifiques de chaque entreprise**. Différents paramètres biologiques seront aussi collectés (poids, taille, tension artérielle, prises

de sang). La consommation de tabac sera aussi évaluée. Enfin, des analyses complémentaires sur la sous cohorte AREVA NC Pierrelatte seront réalisées, en particulier sur les risques cardio-vasculaires. A terme, **cette cohorte d'environ 10 000 travailleurs** permettra de réaliser des analyses très précises des risques - par cancers et pathologies non cancéreuses - liés aux expositions à l'uranium, prenant en compte la forme physico-chimique et la solubilité des composés uranifères, la multi expositions des travailleurs, ainsi que différents facteurs de risques.

Les études épidémiologiques en milieu médical

Pour ce qui concerne l'étude des conséquences d'expositions pendant l'enfance, une **cohorte multi centrique nationale** a été constituée portant sur environ **30 000 enfants exposés à un scanner avant l'âge de 5 ans**. Une reconstitution dosimétrique précise des doses reçues en fonction des protocoles d'acquisition d'images des services et des machines utilisées est en cours de réalisation. Un croisement de la cohorte avec les registres pédiatriques des hémopathies malignes et des cancers de l'enfant permettra d'évaluer l'incidence de cancer et de leucémies dans la cohorte. Les analyses statistiques seront réalisées sur la période 2012-2013. Le suivi par les registres pourra être effectué jusqu'en 2026 ; le suivi de la mortalité de la cohorte pourra être envisagé à plus long terme.

Cette cohorte pourrait permettre **d'étudier d'autres pathologies que le cancer** chez les enfants exposés, notamment **les cataractes radio-induites**. Peu d'informations sont disponibles pour des irradiations dans l'enfance. Il paraît donc important d'étudier le risque de pathologie cristallinienne dans cette population exposée aux radiations. Une étude de faisabilité sur le risque de cataracte radio-induites chez les enfants soumis à des scanners avant l'âge de 10 ans (étude CaRISE) est en cours de réalisation en collaboration avec les pédiatres (ophtalmologistes, radiologues) de l'hôpital Trousseau à Paris. Cette étude devrait permettre **de caractériser l'exposition du cristallin des enfants soumis à des scanners répétés dans le cadre d'une pathologie ORL**, le choléstéatome, et de tester l'acceptabilité d'une telle étude par les patients et leurs parents.

Les cardiologues interventionnels sont exposés de façon chronique aux rayonnements ionisants (rayons X), notamment au niveau des yeux. Ces expositions pourraient être à l'origine d'atteintes au niveau du cristallin et sont susceptibles d'entraîner un développement précoce de cataractes dites radio-induites. Depuis octobre 2009, l'IRSN, soutenue par la Société Française de Cardiologie et la Société Française d'Ophtalmologie, a lancé **l'étude O'CLOC - Occupational Cataracts and Lens Opacities in interventional Cardiology**). Cette étude vise à estimer **le risque d'opacités cristalliniennes, ou cataractes, chez les cardiologues interventionnels** par rapport à un groupe contrôle de cardiologues non exposés. A ce titre, c'est la première étude européenne réalisée sur cette profession. Au total **300 cardiologues à travers la France seront dépistés d'ici à la fin 2010**. L'approche épidémiologique de cette étude permettra d'apporter de nouveaux arguments sur le risque d'apparition des cataractes radio-induites et les niveaux de doses impliqués. La sensibilisation des cardiologues interventionnels à la radioprotection est croissante, cette étude devrait également permettre d'agir dans ce sens.

Les études épidémiologiques sur la population générale

L'IRSN s'est associé à l'équipe « Epidémiologie environnementale des cancers » de l'INSERM UMR-S1018 dans le cadre du programme de recherche GEOCAP (GEOlocalisation des Cancers Pédiatriques). L'objectif de GEOCAP est d'étudier **l'influence de plusieurs expositions environnementales sur le risque de cancer de l'enfant**, et en particulier de leucémie. La collaboration entre l'INSERM et l'IRSN dans le cadre de ce projet portera sur **l'étude de la relation entre exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle et survenue de cancers chez l'enfant**.

Cette collaboration s'inscrit dans la continuité de précédentes collaborations entre l'IRSN et l'INSERM sur cette thématique. **Ce projet débouchera sur une estimation du risque de leucémie potentiellement attribuable à l'exposition à la radioactivité naturelle en France.**

La cohorte Elfe (Etude Française sur l'Environnement et la Santé de l'Enfant) a pour objectif d'étudier des déterminants environnementaux et sociétaux de la santé des enfants. Il s'agit d'une cohorte française de 20 000 enfants suivis de la naissance à l'âge adulte, coordonnée par l'INED et l'INSERM. Elle s'appuie sur l'échantillon démographique permanent de l'INSEE (EDP, panel démographique résultant de l'utilisation du recensement et de l'Etat civil) et sera constituée d'enfants nés en 2010. Ce projet permet de mettre en commun des données émanant de sources diverses (CNAMTS, données administratives, etc.) qui seront rapprochées d'autres données collectées de façon spécifique. Le projet a subi de nombreux remaniements depuis 2007. Il est désormais conduit par une équipe mixte Inserm-INED. Le laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN s'associe au projet pour **étudier les expositions aux rayonnements ionisants de ces enfants et la survenue des pathologies associées à ces expositions.** En particulier, l'exposition médicale aux rayonnements ionisants sera étudiée. Le caractère prospectif de l'enregistrement de l'exposition est une des forces de ce projet ainsi que la possibilité d'étudier des expositions multiples (recueil d'autres informations concernant les expositions environnementales). Une phase pilote, avec construction des questionnaires, a été réalisée en 2008. Le lancement est prévu début 2011.

AXE RADIOTOXICOLOGIE EXPERIMENTALE ET POST-ACCIDENTELLE

L'objectif de cet axe est **d'apporter de nouvelles connaissances sur les effets des contaminations internes chroniques par des radionucléides dispersés dans l'environnement.** Les effets engendrés par les différentes voies d'exposition, inhalation et passage percutané pour les travailleurs, ingestion pour les populations vivant sur des territoires contaminés, sont pris en compte.

Les activités de recherche s'inscrivant dans cet axe sont concentrées autour de deux programmes phares de recherche de l'IRSN : le programme ENVIRHOM-Santé et le programme EPICE.

Le programme ENVIRHOM-Santé

Le programme expérimental ENVIRHOM vise à combler le déficit de connaissances et de données spécifiques sur les effets d'une exposition chronique à l'Uranium (Uranium naturel, enrichi et appauvri) à de faibles niveaux sur plusieurs systèmes physiologiques. Démarré il y a bientôt 10 ans, ce programme de recherche entre dans une nouvelle phase. Ainsi, les années à venir s'orienteront vers l'étude de nouveaux systèmes physiologiques menée sur de nouveaux modèles expérimentaux.

➤ Etude de nouveaux systèmes physiologiques :

les études réalisées pendant la période 2006-2009 étaient axées sur l'analyse descriptive de plusieurs systèmes physiologiques : métabolismes majeurs de l'organisme, système immunitaire et hématopoïétique, système nerveux central, système reproducteur. Ces analyses seront étendues à d'autres systèmes, notamment le métabolisme osseux et le système vasculaire.

- **Métabolisme osseux :** les effets de l'uranium appauvri sur le métabolisme de la vitamine D ont montré une diminution du taux plasmatique de vitamine D3 associée, au niveau rénal, à une diminution d'expression des gènes cibles impliqués dans l'homéostasie calcique. L'uranium pourrait donc affecter également le remodelage

osseux. Notre travail sera centré sur l'étude du tissu osseux après une exposition chronique à l'uranium.

- **Système vasculaire** : la première étape de l'étude sur ce système va consister à mesurer dans des conditions d'exposition chronique le niveau des molécules révélatrices d'atteintes vasculaires et de la fonction physiologique associée. Dans les mêmes conditions, une étude dose-effet sera réalisée afin d'identifier la concentration seuil ayant un effet sur la fonction vasculaire. Des études *in vitro* sur les cellules endothéliales seront mises en place pour caractériser les perturbations éventuelles des mécanismes de perméabilité vasculaire, de défense des cellules et de fonctionnalité.

➤ Mise en place de nouveaux modèles expérimentaux :

la plupart des études ayant été effectuées sur des animaux adultes sains, nous envisageons désormais d'étendre ces études à des modèles expérimentaux plus sensibles tels que des animaux en croissance ou prédisposés à une pathologie, afin de déterminer si l'ingestion chronique de radionucléide à faible niveau n'induit pas de pathologies pour ces modèles « sensibles ». Ainsi, un modèle sera mis en place avec une souche de souris prédisposée à la fois à l'hypercholestérolémie et à la maladie d'Alzheimer.

Par ailleurs, les effets biologiques induits par une contamination chronique par de faibles doses de radionucléides sont de faible amplitude et, dans nos conditions expérimentales, n'entraînent pas de toxicité avérée et donc de changement phénotypique dans un cycle de vie. Par contre, les différents effets biologiques observés aux niveaux moléculaire et génique pourraient traduire une empreinte génétique irréversible. Nous envisageons de réaliser des expériences de contamination interne par l'uranium à l'échelle de plusieurs générations. Ce modèle multigénérationnel devrait nous permettre de mettre en évidence une éventuelle l'empreinte génétique dans ces conditions de contamination.

Sur tous ces modèles, seront étudiés les mécanismes d'action au niveau cérébral (perturbations de la mémoire, de l'anxiété, du sommeil), au niveau hépatique (régulation du métabolisme des médicaments, stress oxydant).

Le programme EPICE

En complément de ses études en radiotoxicologie expérimentale, la direction de la radioprotection de l'homme de l'IRSN mène un projet concernant les enfants vivant dans la région de Bryansk, région de Russie la plus contaminée par les retombées de l'accident de Tchernobyl. Ce projet vise à identifier, évaluer et comprendre l'étiologie de pathologies non cancéreuses, telles que les cataractes ou les arythmies cardiaques qui seraient développées par les enfants vivant sur les territoires russes contaminés par le césium-137 suite aux retombées de l'accident de Tchernobyl.

Les données récoltées d'ici 2013, au cours de cette étude démarrée en mai 2009, seront incluses dans une base de données. Les données acquises en Russie seront transmises de façon mensuelle par l'intermédiaire d'un serveur FTP sécurisé. La validation et le traitement statistique de ces informations seront ensuite réalisés par l'IRSN.

Afin de s'assurer que la campagne de mesures se déroule selon le protocole établi, des déplacements en Russie auront lieu régulièrement. De plus, des réunions techniques visant à faire des bilans d'étape avec les équipes associées au projet seront programmées selon un rythme semestriel.

Par ailleurs, à partir de l'année 2012, il est envisagé la mise en place du second volet du programme EPICE qui se consacrera à l'étude des cataractes et opacités du cristallin. La phase préparatoire de ce projet consistera notamment en la définition du protocole et en l'acquisition du matériel nécessaire aux besoins de l'étude. Ce projet pourrait débuter en 2013.

LES RECHERCHES MENEES PAR LE CEA :

Les recherches effectuées au CEA, et notamment à l'Institut de radiobiologie cellulaire et moléculaire (iRCM) de la Direction des sciences du vivant, sont centrées sur les effets des irradiations externes et contaminations internes au niveau moléculaire, cellulaire et animal. Elles concernent plus particulièrement l'étude des lésions et voies de réparation de l'ADN ainsi que des réponses cellulaires à l'origine des pathologies radio-induites (pathologies cancéreuses et effets héréditaires).

Une partie des recherches effectuées au CEA se penche notamment sur les effets des faibles doses de rayonnements, lors d'exposition externe. Pour cela le CEA s'est, en premier lieu, équipé d'infrastructures capables de recréer des irradiations à faibles doses à l'échelle cellulaire *in vitro*, mais également *in vivo* sur des animaux.

LES INFRASTRUCTURES DU CEA

L'étude de l'effet des faibles doses d'irradiation externe nécessite de pouvoir s'appuyer sur des infrastructures techniques spécifiques et des compétences en dosimétrie physique et biologique que le CEA a développé depuis de longues années. Le CEA dispose ainsi d'un ensemble de dispositifs d'irradiation, accessibles à la communauté scientifique, qui permet de couvrir une large gamme de dose et de débit de dose, mais aussi de regarder l'effet des divers types de rayonnements auxquels les personnes peuvent être exposées.

- L'iRCM possède une plateforme d'irradiation constituée de deux irradiateurs industriels (Varian Alcyon), au Cobalt 60, permettant de délivrer des doses fortes et faibles, avec des débits de dose allant de 1Gy à 0,1mGy/min. Ces irradiateurs peuvent irradier aussi bien des cellules que des animaux.



Figure 8 : La plateforme d'irradiation faible dose du CEA

- Un laboratoire (LARIA) de l'iRCM est spécialement dédié à l'étude des effets d'une irradiation par les ions lourds issus des rayonnements cosmiques ou de l'hadronthérapie. Cette infrastructure ouverte aux équipes européennes permet d'utiliser les faisceaux du Ganil (Caen). Cette structure est unique en France, et il n'en existe que deux en Europe (*Biology lab, GSI-Darmstadt*).
- Les chercheurs du CEA ont également développé un système biocompatible de microfaisceaux (laser ou particules alpha) pour étudier les faibles doses. Ce dispositif, qui permet de poser quelques particules alpha de façon localisée au sein de quelques cellules, est un dispositif particulièrement important pour l'étude des effets indirects de l'irradiation.

Conscient de l'importance de disposer d'infrastructures technologiques de qualité, le CEA s'investit dans le *Network of Excellence* européen DoReMi (voir partie 2). Ainsi l'iRCM a pris la direction d'un groupe de travail (*Workpackage 2*) consacré aux infrastructures de recherche dans le domaine des faibles doses. Il s'agit dans un premier temps d'établir un inventaire des infrastructures disponibles en Europe pour étudier les faibles doses (laboratoires, grands accélérateurs, hébergements des animaux, bases de données ou bases de tissuthèques, accès à des cohortes pour les études épidémiologiques, plateformes d'analyses...). Il s'agira ensuite d'adapter les moyens de financement pour la gestion de ces structures et leur accès mais aussi de définir les besoins de nouvelles infrastructures, et de voir comment aider à la mise en place de ces structures.

LES STRATEGIES DE RECHERCHE

Une première difficulté avec les études sur les effets des faibles doses est de pouvoir objectiver des risques qui ne sont donc pas statistiquement détectables par les études épidémiologiques traditionnelles. Pour cela, le CEA développe des recherches aux niveaux cellulaire et moléculaire pour caractériser les effets précoces des faibles doses d'irradiation. Cependant, une autre difficulté est de pouvoir relier ces modifications moléculaires ou cellulaires à des effets à long terme qui seraient préjudiciables pour la personne. Sont-elles à l'origine de cancers ou d'autres types de pathologie ? Établir un lien de cause à effet demeure très difficile.

Pour contourner ces obstacles et avancer dans la recherche sur les faibles doses, les chercheurs du CEA ont choisi deux stratégies de recherche qui permettent d'amplifier les signaux : d'une part regarder les effets sur les cellules les plus sensibles aux rayonnements et donc les plus susceptibles de présenter des dommages induits par de faibles doses ; d'autre part combiner études épidémiologiques et études moléculaires à grande échelle (épidémiologie moléculaire) pour rechercher des signatures des cancers radio-induits et des facteurs de prédisposition susceptibles d'augmenter la radiosensibilité individuelle.

Effets des faibles doses sur les cellules sensibles : le cas des cellules souches somatiques

La première stratégie consiste à s'intéresser aux cellules les plus sensibles. En effet, toutes les cellules ne présentent pas la même sensibilité aux rayonnements ionisants. Les cellules souches notamment sont sensibles du fait de leur fort potentiel de renouvellement. De plus, de faibles effets dans ces cellules pourraient avoir des répercussions essentielles à long terme, comme le développement de cancers ou la

transmission aux descendants d'anomalies génétique dans le cas de cellules souches germinales.

Ainsi, le CEA a lancé plusieurs projets pour étudier les conséquences de l'exposition aux rayonnements ionisants sur différents modèles de cellules souches. Des études s'intéressent notamment aux cellules souches nerveuses dans le cerveau murin aux stades embryonnaire et adulte. Elles se penchent en particulier sur les mécanismes de protection du génome, de contrôle de la prolifération cellulaire, et d'apoptose (mort des cellules). Une partie de ces travaux de recherche consiste à comparer les seuils d'induction d'une instabilité chromosomique, c'est-à-dire des lésions de l'ADN non réparées, suite à des rayonnements ionisants. Les chercheurs ont ainsi pu observer des modifications chromosomiques après exposition de différentes doses de rayonnements. Ces travaux doivent ainsi permettre de détecter les séquences de l'ADN endommagées. Ces séquelles peuvent concerner des gènes de surveillance de la cellule et ainsi avoir d'importantes répercussions sur les générations de cellules suivantes. Une des nombreuses questions que se posent les chercheurs est de savoir à partir de quelle dose de rayonnement les dommages causés ne peuvent plus être réparés par les mécanismes internes de la cellule, afin de comprendre davantage ces mécanismes. L'évaluation des effets se fait sur des doses de plus en plus faibles et les résultats seront élargis par des expériences *in vivo* chez la souris.

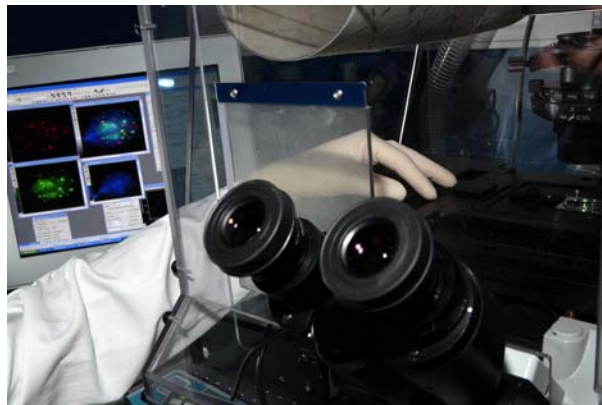


Figure 9 : Vidéo-microscope permettant de suivre en 4 dimensions l'évolution de protéines, notamment de réparation, dans les cellules.

D'autres projets reposent sur l'étude des cellules souches hématopoïétiques, à l'origine de toutes les cellules sanguines. Les chercheurs isolent ce groupe de cellules qu'ils irradient à des doses et des débits de doses différents. Ils ont ainsi pu remarquer que dans certains cas, il n'y a pas d'effet drastique, c'est-à-dire que toutes les cellules souches ne sont pas affectées par cette irradiation, mais qu'au bout d'un temps assez long (environ un quart de la durée de vie moyenne de la souris) la fabrication de cellules sanguines (l'hématopoïèse) est stoppée. Les cellules souches perdent peu à peu leur fonction et le stock de cellules sanguines n'est plus renouvelé, ce qui entraîne une aplasie. Les rayonnements seraient donc responsables de lésions internes à la cellule qui auraient des répercussions à long terme, mais pas uniquement de mutations directes dont les conséquences seraient plus rapides à observer.

Des recherches sont également menées sur les cellules souches de la peau, tissu cible lors d'irradiations. C'est en effet le premier tissu traversé par les rayonnements, aussi bien en milieu industriel que lors d'examen médicaux ou pendant des opérations chirurgicales assistées par l'imagerie médicale. Si les effets à fortes doses sont assez explicites dans certains cas (brûlures, épaissement, carcinomes...) les effets à faibles doses sont plus difficiles à déceler. Comme dans le cas des autres études sur ces effets, des lésions au niveau de l'ADN peuvent être visibles. Les études sur les cellules souches de la peau ont montré qu'une très faible dose (10 mGy) induit des dommages à l'ADN. Les dommages étudiés ont été réparés, la dose seuil d'induction de la réparation, si elle existe, est donc inférieure à cette dose.

Enfin, des chercheurs se penchent également sur l'étude des cellules souches germinales. Chez l'adulte, ces cellules sont responsables du maintien de la spermatogenèse et de la fertilité de l'individu au cours de la vie adulte. Elles sont localisées dans un microenvironnement, la niche testiculaire, dont l'intégrité est essentielle à leur fonction d'auto-renouvellement et à leur engagement en différenciation. L'effet de faibles doses d'irradiation sur la spermatogenèse reste à évaluer, notamment le risque potentiel d'une exposition chronique. Les recherches portent, d'une part, sur l'étude dans le modèle souris du maintien après irradiation de la réserve de cellules souches germinales, et d'autre part, sur l'influence des cellules de Sertoli irradiées, composant de la niche testiculaire, sur ces cellules souches. Des études d'irradiation sont réalisées *in vivo* et *in vitro*.

L'ensemble de ces travaux sur les cellules souches permet d'avancer sur la découverte des effets des faibles doses et de comprendre les différents mécanismes de protection et de réparation des cellules. Ils permettront également de situer plus facilement les seuils de rayonnements à partir desquels les conséquences et les séquelles sur les cellules sont irréversibles.

Recherche de signatures moléculaires des cancers radio-induits et facteurs de prédisposition

La relation de cause à effet entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le développement de cancers à long terme est clairement établie aux fortes doses d'irradiation. En effet, les enquêtes épidémiologiques sur les survivants d'Hiroshima et Nagasaki, plus récemment après l'accident de Tchernobyl en Ukraine et en Biélorussie et enfin les cohortes de travailleurs des mines d'uranium montrent clairement une augmentation du risque de cancers dans ces populations exposées. Parmi les cancers induits par l'irradiation, le cancer de la thyroïde est particulièrement étudié, car la glande thyroïde des enfants et des adolescents est particulièrement sensible aux radiations : statistiquement on observe une augmentation du risque pour des expositions supérieure ou égale à 100 mSv. Pour le moment, à plus faibles doses, telles que celles rencontrées en France à la suite de l'accident de Tchernobyl, les enquêtes épidémiologiques ne montrent pas d'effet sur le risque de cancers de la thyroïde. La recherche de spécificités moléculaires dans les tumeurs induites par les radiations, et en particulier celles de la thyroïde, devrait permettre d'appréhender objectivement le risque de cancers aux faibles doses d'irradiation et de les dépister de manière plus efficace. C'est l'un des objectifs des chercheurs du CEA.

Trouver de tels marqueurs passe par une meilleure connaissance de la spécificité des effets moléculaires des faibles doses de rayonnements et s'appuie aussi sur la mise en route d'une épidémiologie moléculaire. Pour cela, les chercheurs du CEA vont comparer les altérations induites par des rayonnements à faibles et fortes doses à court et moyen termes. La question est de savoir si les effets dans les deux cas sont les mêmes, si certains sont spécifiques aux rayonnements faibles ou fortes doses ou s'il n'y a pas d'effet. Répondre à cette question nécessite d'avoir une vision globale

de l'ensemble des modifications induites dans la cellule par les rayonnements. Les chercheurs s'appuient alors sur les compétences fortes qu'ils ont développées dans les études à grande échelle : analyse globale du transcriptome, modifications épigénétiques et développement d'outils bioinformatiques.

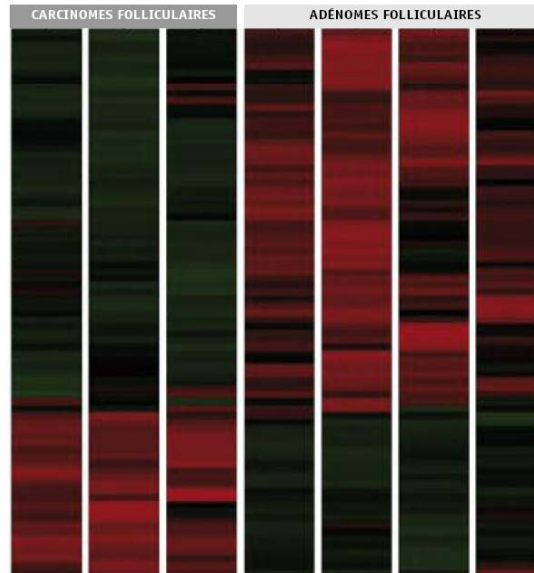


Figure 10 : l'analyse globale des gènes exprimés dans les cellules permet de différencier plusieurs types de cancer de la thyroïde

L'épidémiologie moléculaire et les études globales, notamment génétiques, sont également une clé pour rechercher des facteurs de prédisposition génétique favorisant l'apparition de cancers radio-induits. Là encore la difficulté est de déterminer la spécificité de tels facteurs de prédisposition vis-à-vis de la carcinogénèse radio-induite. Pour développer de telles études, le CEA peut s'appuyer sur ses deux plateformes de génomique situées à Evry. Ainsi il participe à la recherche de facteurs de prédisposition pour les cancers radio-induits de la thyroïde développés par des personnes ayant été contaminées, enfants, à l'iode-131 lors de l'accident de Tchernobyl. Ces travaux ne sont qu'une première étape avant de pouvoir rechercher les gènes de prédisposition pour les cancers éventuellement associés aux faibles doses de rayonnements.