Les modèles utilisés pour l'estimation des risques de radiocancer : les difficultés actuelles

Pierre GALLE*

(Manuscrit reçu le 3 octobre 1990)

RÉSUMÉ

Deux variétés de modèles sont actuellement utilisés pour les tentatives d'estimation des risques de radiocancer dans les domaines de dose intéressant la radioprotection : les modèles dits d'"extrapolation" vers les faibles doses et les modèles de projection du risque.

Ces modèles avaient initialement deux objectifs : 1) celui de déterminer la dose seuil en-dessous de laquelle le risque peut être considéré comme nul ou négligeable, et 2) celui d'apprécier quantitativement un risque dans des domaines de dose et de débit de dose très inférieurs à ceux pour lesquels le risque est décelable.

Ces objectifs très ambitieux n'ont pas été atteints. Les prédictions fournies par l'utilisation des modèles les plus récents pour déterminer ce qu'il est convenu d'appeler le niveau supérieur du risque atteignent une imprécision démesurée. En outre, les hypothèses mathématiques que l'on pensait autrefois justifiées pour l'élaboration de ces modèles sont en contradiction avec les acquis les plus solides de la biologie moderne, et il convient aujourd'hui d'y renoncer.

SUMMARY

Two varieties of models are currently used in radiation protection for the assessment of radiological risks : the so-called "extrapolation" models and the projection models. Initially, the aims of these models were 1) the assessment of a threshold dose below which the effect can be considered as negligible and 2) a quantitative assessment of a possible risk related to low doses and low dose rate irradiations. These objectives have not been reached. The predictions obtained by using mathematical models remain of very poor precision. On another hand, the theoretical hypothesis supporting the radiocarcinogenesis models proposed several decades ago are no longer consistent with the recently acquired biological data.

INTRODUCTION

L'utilisation des modèles, pour l'estimation du risque radiologique chez l'homme, pose bien des difficultés. Loin de s'atténuer, ces difficultés se sont accrues avec le temps et il semble que l'on aboutisse aujourd'hui à une impasse devant l'impossibilité d'intégrer dans des modèles mathématiques simples les acquis complexes, mais cependant très solides,

* Laboratoire de biophysique, SC 27 de l'INSERM, faculté de médecine, 8, rue du Général-Sarrail, 94000 Créteil.

de la biologie moderne. Les connaissances acquises ces dernières décennies, et notamment ces dernières années, sont, en effet, d'importance majeure. Elles se situent dans les domaines de la biologie cellulaire, de la biologie moléculaire, de l'hormonologie, de l'enzymologie et de l'immunologie, tous domaines étroitement impliqués dans le mécanisme de la cancérogenèse, et il n'est plus possible aujourd'hui de ne pas en tenir compte.

Les deux variétés de modèles qui seront discutées ici sont les modèles dits, à tort, d'"extrapolation" vers les faibles doses et les modèles de projection du risque. Ces deux variétés de modèles méritent aujourd'hui une attention particulière : par leur utilisation conjointe, on obtient, en effet, des résultats, et c'est sur ces résultats, considérés alors comme des acquis, que l'on se fonde aujourd'hui pour proposer les normes de radioprotection.

Avant de présenter ces modèles, il n'est pas inutile de rappeler dans quel contexte se situe leur utilisation et quelles sont les données de base dont on dispose pour les élaborer.

Le contexte dans lequel se situe l'utilisation des modèles

L'objectif principal est de tenter de savoir s'il existe ou non un risque cancérogène dans les domaines de dose et de débit de dose intéressant la radioprotection, soit des doses faibles (quelques centigrays par an) délivrées le plus souvent à faible débit, et de tenter d'estimer quantitativement ce risque pour la vie entière. Dans ce domaine, le risque, s'il existe, est inobservable. Aussi, a-t-on tenté de l'apprécier indirectement et quatre étapes sont généralement utilisées.

La première étape consiste à estimer quantitativement le risque à partir de données épidémiologiques dont on dispose sur différents groupes humains irradiés à des doses pour lesquelles le risque est mesurable (et non seulement décelable), soit des doses moyennes (en pratique de 1 à quelques grays délivrés à fort débit). Cette étape permet d'apprécier ce qu'il est convenu d'appeler les coefficients primaires de risque.

La deuxième étape tente d'apprécier, à partir des données observées aux doses moyennes délivrées à débit élevé, quel peut être le risque pour les doses plus faibles délivrées aux mêmes débits, et s'il existe ou non un seuil. C'est ici que sont utilisés les *modèles dits d'"extrapolation"* vers les faibles doses.

La troisième étape consiste à apprécier le facteur de réduction qu'il convient d'utiliser pour estimer l'effet des radiations délivrées à faible débit.

La quatrième étape consiste, enfin, à établir, à partir des données précédentes qui ne fournissent des renseignements que sur les risques apparus pendant une période limitée d'observation, quel est le risque sur la vie entière. On utilise alors les *modèles de projection du risque*.

A chacune de ces étapes, des modèles sont utilisés. Ces étapes devraient en principe être franchies de façon indépendante. La première et la deuxième de ces étapes sont, cependant, souvent confondues, notamment dans toutes les études portant sur les survivants japonais, ce qui entraîne, dans ces études, une confusion dès l'établissement des coefficients primaires de risque. Pour éviter cette confusion, ces deux étapes seront traitées séparément ici.

Les données de base utilisées pour la construction des modèles

La plupart des données disponibles proviennent des observations faites chez des personnes irradiées à forte dose et à fort débit de dose.

1) L'affirmation du risque cancérogène

Le tableau I résume les principales constatations faites chez les trois principaux groupes de personnes irradiées ayant servi de base à l'estimation des risques soit : a) 75 991 survivants d'Hiroshima et de Nagasaki et chez lesquels la dosimétrie a été réévaluée, mais dont 4 801 sujets seulement ont subi une irradiation totale supérieure à 0,5 Gy au colon, b) 14 106 patients traités par radiothérapie locale pour spondylarthrite ankylosante et c) 83 000 patientes traitées par radiothérapie pour cancer du col.

TABLEAU I
Excès de décès par leucémie et cancer parmi 3 groupes humains irradiés
à une dose supérieure à 0,5 Gy (irradiation totale* ou partielle**)

	Nombre de sujets irradiés ($\geq 0,5$ Gy)	Personnes années à risque	Excès de décès Leucémies	Cancers
Hiroshima Nagasaki* ..	4 801	136 000	54	147
Spondylarthrites**	14 106	184 000	37	140
Cancers du col**	83 000	623 000	< 100	257

Ces données permettent d'affirmer le risque cancérogène. Par exemple, chez les 4 801 survivants japonais irradiés à plus de 0,5 Gy, 567 décès par cancer ont été observés entre 1950 et 1985 sur 366 attendus, d'après l'échantillon témoin. On en déduit que le nombre de décès par cancer radio-induit a été de 201 (dont 54 leucémies), soit un excès de 55 %. Le risque cancérogène peut être affirmé mais ces données nous indiquent aussi que le nombre de cancers radio-induits est faible, ce qui rendra difficile l'établissement des relations quantitatives précises entre la dose et l'effet. Les mêmes remarques peuvent être faites pour les deux autres groupes de patients irradiés bien que le nombre de personnes étudiées soit ici notablement plus élevé.

2) L'appréciation quantitative du risque cancérogène : les exigences statistiques

Le nombre de sujets irradiés nécessaire pour qu'un risque puisse être mis en évidence doit déjà être important. Ce nombre doit être plus

important encore si l'on cherche à l'apprécier quantitativement. Les cancers radio-induits n'ayant pas de caractéristiques permettant de les distinguer des cancers dits naturels et la fréquence de ces derniers étant élevée (25 %), il est toujours très difficile d'apprécier dans une population irradiée une augmentation de risque de quelques pour cent tel que celui généralement attribué à une irradiation de l'ordre de 1 Gy. Seules, les études épidémiologiques portant sur des groupes importants le permettent et le nombre de personnes étudiées doit être d'autant plus élevé que la dose d'irradiation est plus faible. De façon plus précise, pour mettre en évidence, avec un intervalle de confiance de 95 %, un excès de 5 % de leucémies dans une population d'adultes irradiés à 0,2 Gy, l'échantillon nécessaire (en admettant qu'il existe une relation linéaire entre la dose et l'effet) est de 100 000 personnes [6] auquel il faut associer un nombre identique de sujets témoins. Ce nombre est très supérieur à celui dont on dispose actuellement.

Ces exigences statistiques étant rappelées, la simple observation des données les plus récentes dont on dispose sur les survivants japonais [12], soit un groupe humain irradié souvent pris comme référence, montre les limites auxquelles on se heurte pour une appréciation quantitative du risque. Ces observations sont présentées sur les tableaux II et III indiquant respectivement le nombre de décès par leucémie et celui dû à tous les autres cancers observés entre 1950 et 1985 chez les 75 991 sujets irradiés, dont la dosimétrie a été recalculée et qui ont été classés en dix groupes de doses. L'analyse de ces tableaux montre qu'il n'est pas possible d'établir un rapport quantitatif satisfaisant entre la dose et l'effet pour la plupart de ces groupes de doses. Pour les doses trop élevées, si l'effet est net, le nombre de cas est trop faible et, pour les groupes ayant reçu des doses trop faibles, l'échantillon est sans doute important mais l'effet, s'il existe, est inobservable : si l'on prend l'ensemble des groupes irradiés entre 0,01 et 0,20 Gy, le nombre de décès par cancer est même inférieur au nombre attendu par référence à l'échantillon témoin pris dans le groupe de sujets irradiés entre 0 et 0,01 Gy, cette différence n'étant toutefois pas significative.

TABEAU II
Nombre de décès par leucémie, observés et attendus par catégorie de dose (Gy)
(Hiroshima, Nagasaki, 1990)

		Dose à la moelle osseuse									
	Total	0	0,01-0,05	0,06-0,09	0,10-0,19	0,20-0,49	0,50-0,99	1,0-1,99	2,0-2,99	3,0-3,99	4,0 +
Nombre de sujets	75 991	35 290	19 740	4 059	5 210	6 375	3 042	1 578	412	130	155
Nombre de décès :											
observés	202	61	33	5	11	23	24	24	15	2	4
attendus		89,9	51,5	12,1	15,2	18,6	8,6	4,5	1,0	0,3	0,4

TABLEAU III

Nombre de décès par cancer (autres que leucémie)
observés et attendus par catégorie de dose (Gy)
(Hiroshima, Nagasaki, 1990)

	Total	Dose moyenne au colon									
		0	0,01-0,05	0,06-0,09	0,10-0,19	0,20-0,49	0,50-0,99	1,0-1,99	2,0-2,99	3,0-3,99	4,0 +
Nombre de sujets	75 991	36 132	19 518	4 113	5 209	6 218	2 829	1 380	361	147	84
Nombre de décès :											
observés	5 734	2 562	1 394	341	410	529	273	158	37	20	10
attendus		2 725,9	1 408,1	336,5	412,6	499,9	214,0	101,8	20,4	9,3	5,5

En pratique, une appréciation quantitative du risque ne peut raisonnablement être donnée ici que pour les trois groupes de doses situées entre 0,5 Gy et 3 Gy. C'est très insuffisant pour établir une relation générale entre la dose et l'effet. On doit remarquer, en outre, que les doses individuelles calculées chez les survivants japonais avec la nouvelle dosimétrie, et indiquées sur ces tableaux, sont données avec une marge d'erreur de plus ou moins 50 %. La situation est encore compliquée par le fait que le risque cancérogène ne dépend pas seulement de la dose mais également d'autres facteurs très importants comme le sexe, l'âge à l'irradiation, l'âge à l'observation, le temps écoulé entre l'irradiation et l'observation, et le site du cancer. Si l'on souhaite donc estimer non plus le risque global mais le risque spécifique (fonction du site et des autres facteurs), le nombre de sujets dont on dispose dans chaque sous-groupe est alors extrêmement faible. Il en résulte que seuls pourront raisonnablement être appréciés les risques globaux et les risques spécifiques de certaines variétés de radiocancer. C'est à partir de ces données, dont on remarque déjà la fragilité, que sont élaborés les modèles mathématiques utilisés actuellement pour définir ce qu'il est convenu d'appeler les facteurs de risques des irradiations délivrées aux doses moyennes, fortes et faibles.

LES MODÈLES

1. Les modèles dits, à tort, d'“extrapolation” vers les faibles doses et les tentatives d'appréciation des risques liés à des doses de quelques centigrays et moins

A ces niveaux de dose qui concernent la radioprotection, la mise en évidence d'un risque cancérogène est impossible et, *a fortiori*, toute tentative d'appréciation quantitative est illusoire. Le problème posé ici n'est d'ailleurs pas différent de celui rencontré pour tout autre agent toxique de nature physique ou chimique. On a pensé, néanmoins, que, pour le risque radiologique, cette appréciation quantitative serait possible. Deux approches ont été tentées : une approche empirique et une approche basée sur des considérations théoriques.

A. L'approche empirique

Dans cette approche on a tenté, à partir des données de base obtenues chez les groupes de personnes irradiées à fortes doses, d'établir des relations quantitatives entre la dose délivrée et l'effet, et d'extrapoler ces courbes vers les faibles doses.

Malheureusement, les relations dose-effet établies aux doses moyennes ou fortes sont trop imprécises et limitées à une gamme de dose beaucoup trop étroite (en pratique, le plus souvent, de 1 à quelques grays) pour permettre une extrapolation. On se limite, généralement, à constater que la courbe a une concavité dirigée vers le bas, la décroissance aux fortes doses étant généralement interprétée par un effet cellulaire létal intervenant à ce niveau et entrant en compétition avec l'effet cancérogène (destruction des cellules saines et stérilisation des cellules transformées). La figure 1, empruntée à un travail de Smith et coll. [13] sur l'incidence des leucémies observées chez les malades irradiés pour spondylarthrite, est un exemple parmi d'autres montrant à la fois l'imprécision sur les données et l'impossibilité d'une extrapolation. De nombreux modèles sont compatibles avec de telles données, depuis ceux définissant un seuil proche de 0,5 Gy jusqu'à, comme le remarquent les auteurs, celui pour lequel l'effet est indépendant de la dose et se définit par une droite parallèle à l'axe des abscisses. Il est donc illusoire de tenter une extrapolation à partir de telles données et toute tentative visant à mettre en évidence un seuil d'action est obligatoirement vouée à l'échec.

Fig. 1. — Taux d'excès de décès (ED) par leucémie, observé chez les sujets atteints de spondylarthrite ankylosante, plus de 18 mois après le premier traitement en fonction de la dose à la moelle osseuse (cGy), indiqué dans chaque groupe de dose avec un intervalle de confiance de 90 %.

Les courbes indiquées sont fondées sur les modèles suivants :

[0] $ED = \text{constante}$, [1] $ED = \alpha D$, [2] $ED = \alpha D e^{-\alpha D}$, [3] $ED = \alpha D^2 e^{-\alpha D}$.

De nombreux modèles peuvent s'accorder avec ces données, y compris celui pour lequel l'excès de risque ne varie pas avec la dose [13].

Les mêmes remarques peuvent être faites pour la plupart des autres grands groupes de personnes irradiées comme les survivants japonais et les femmes traitées pour cancer du col. Dans tous les cas, les difficultés auxquelles on se heurte pour obtenir des courbes interprétables sont liées à la fois à la faible incidence des radiocancers et à la haute fréquence des cancers dits "naturels".

Il existe, cependant, une exception où l'on peut s'affranchir de ces difficultés. Ce sont les radiocancers provoqués par le radium 226 et 228 chez les peintres de cadrans lumineux car les deux variétés de cancers ainsi induits sont d'incidence spontanée rare. La première variété (les sarcomes des os) est peu fréquente (0,24 % des cancers d'après le National cancer institute des USA), et la deuxième variété (les cancers des sinus de la face) encore plus rare (0,0085 % d'après ce même Institut).

Ainsi, a-t-on pu, dans ce cas privilégié, établir pour les ostéosarcomes des relations dose-effet avec des courbes acceptables dans une gamme de dose relativement étendue, jusqu'à plus de 100 Gy [11]. La courbe a une forme de concavité dirigée vers le bas. Elle est incompatible avec une relation linéaire. L'effet est maximal pour une dose de l'ordre de 100 Gy. En dessous de cette dose, l'effet diminue fortement et on sait qu'a pu être mise en évidence, ici, l'existence d'un seuil pratique chez l'homme dont le niveau se situe aux environs de 0,8 Gy (16 Sv) pour cette irradiation chronique localisée liée à des particules alpha [10].

Hormis cette situation privilégiée, dans tous les autres cas l'extrapolation est impossible. C'est la raison pour laquelle les experts ayant tenté d'apprécier l'effet des faibles doses ont été amenés à renoncer à faire des extrapolations, et à faire simplement des interpolations jusqu'au point zéro mais en faisant alors deux hypothèses qui vont sérieusement limiter l'intérêt des prédictions : a) la première est qu'il n'existerait pas de seuil, c'est-à-dire que les doses les plus minimales auraient encore une probabilité non nulle de provoquer un cancer, b) la deuxième est qu'il existerait une relation simple (linéaire, linéaire quadratique...) entre la dose et l'effet dans une gamme très étendue de dose.

Ces hypothèses, qui apparaissent aujourd'hui inadaptées, n'étaient pas arbitraires au moment où elles ont été proposées. La justification de ces hypothèses était, en effet, fondée sur des considérations théoriques à un moment où l'on pensait pouvoir expliquer le mécanisme de cancérogenèse par une simple approche probabiliste suivant des théories de type balistique ou microdosimétrique.

B. L'approche théorique : les modèles probabilistes de la cancérogenèse ayant servi de support à l'élaboration des modèles d'extrapolation

Le caractère essentiellement aléatoire du dépôt d'énergie radiative dans les tissus, ainsi que la très faible probabilité que l'une des quelque 10^{13} cellules d'un organisme irradié se transforme en un cancer, ont

longtemps paru justifier une approche probabiliste de la cancérogenèse. De nombreux modèles ont été ainsi élaborés s'inspirant généralement de ceux utilisés en radiobiologie (modèles dits balistiques) pour rendre compte de phénomènes simples (effet létal, mutation se manifestant par un effet direct...) assimilant ainsi un phénomène simple, survenant sur des cellules isolées, à un phénomène complexe se développant dans un organisme supérieur.

Citons pour mémoire quelques-uns des différents modèles proposés :

1) le modèle de la cible unique "à un coup", ou à un événement dans lequel un événement unique, soit un dépôt d'énergie localisé en une région sensible du génome d'une seule cellule, suffit à provoquer un cancer, l'événement pouvant être imaginé comme étant, par exemple, la rupture d'un brin d'une molécule d'ADN ou l'inactivation d'un antioncogène ; dans ce modèle, la relation est linéaire et sans seuil : $I = \alpha \times D$, avec I = incidence du radiocancer, D = la dose et α = un facteur multiplicatif ;

2) les modèles à deux événements dans lesquels deux événements survenant dans un temps très court dans une cible unique (cible à deux coups), ou deux événements survenant simultanément dans deux cibles très proches sont nécessaires pour que se produise l'effet ; la relation est alors quadratique et l'effet croît plus rapidement avec la dose : $I = \alpha D^2$;

3) les modèles à trois événements ou plus : $I = \alpha D^3$, permettant de définir un "quasi-seuil" (probabilité négligeable de l'effet en dessous d'une certaine dose, compte tenu de la décroissance encore plus rapide lorsque la dose décroît) ;

4) le modèle linéaire quadratique : $I = \alpha D + \beta D^2$, le plus souvent proposé mais se heurtant à une difficulté insurmontable car le coefficient le plus important définissant la pente de la droite initiale de la fonction (coefficient α) est toujours impossible à déterminer ;

5) les modèles plus complets tenant compte également de l'effet de saturation observé aux fortes doses, généralement attribué à l'effet létal, entrant alors en compétition avec l'effet cancérigène, et dont un exemple répond à la relation : $I = (\alpha D + \beta D^2) e^{-(\gamma D + \delta D^2)}$.

Ces modèles sont, sans doute, utiles pour aider à la compréhension d'effets radiobiologiques simples. On sait maintenant qu'ils ne sont pas adaptés, par contre, à la prévision d'un phénomène complexe comme le développement d'un radiocancer au sein d'un organisme disposant de moyens de défense très élaborés.

C. L'inadaptation des modèles stochastiques à l'interprétation d'un phénomène complexe

1. La formation d'une tumeur cancéreuse est un phénomène complexe

Les connaissances acquises ces dernières décennies, et surtout ces dernières années, sur le mécanisme de la cancérogenèse font apparaître de plus en plus clairement que ce mécanisme ne se limite pas à une

lésion initiale du génome, induite ou non par une irradiation. Le phénomène est beaucoup plus complexe, multifactoriel et de nombreuses autres étapes doivent être franchies par la suite avant que la tumeur ne se manifeste : formation d'un clone, prolifération de ce clone, développement de la tumeur [7]. La découverte des oncogènes, puis celle des anti-oncogènes vient encore témoigner de la complexité du phénomène. A chacune de ces étapes, des phénomènes régulateurs interviennent ; en effet, outre la réparation de l'ADN lésé qui intervient à la première étape, de nombreux autres phénomènes enzymatiques, hormonaux, immunologiques, entrent en jeu aux étapes ultérieures favorisant ou inhibant cette progression.

2. *La réparation de l'ADN lésé*

Les enzymes qui participent à la réplication et à la transcription de l'ADN sont certainement les plus remarquables de tous les enzymes connus. Chaque seconde, les polymérases responsables fabriquent dans l'organisme humain environ mille kilomètres de cette molécule extrêmement complexe et celle-ci doit être rigoureusement identique à la molécule-mère pour que puisse être conservée l'information génétique. Il est évident que, lors de cette synthèse, des erreurs sont inévitables. Une seule erreur portant sur l'emplacement d'un seul des 3 millions de nucléotides présents dans une seule molécule, parmi les millions de molécules ainsi répliquées, peut être à l'origine d'une mutation incompatible avec le fonctionnement cellulaire normal. On constate, néanmoins, que ces erreurs sont peu fréquentes malgré les multiples agressions auxquelles est soumise en permanence cette molécule d'ADN d'apparence si fragile. Il existe, en effet, des enzymes extrêmement efficaces permettant la réparation de ces erreurs de synthèse. Ainsi, a pu être conservée, à travers de milliers de générations, la continuité génétique des espèces. Ainsi, peuvent aussi être réparées les lésions provoquées par un agent extérieur, tel un dépôt d'énergie très localisé secondaire à une irradiation. La prise en compte de ce phénomène de réparation de l'ADN observé chez les êtres unicellulaires, comme dans les organismes supérieurs, nous indique que les prévisions données par les modèles purement balistiques, quels qu'ils soient, surestiment le risque de mutation.

Ce mécanisme peut, néanmoins, être pris en défaut et le potentiel enzymatique nécessaire peut être saturé, notamment par une irradiation forte et à débit élevé. Ainsi, apparaît déjà une notion de seuil comportant à la fois un seuil de dose et un seuil de débit de dose, correspondant à cette saturation, et dont la prise en compte permet, par exemple, de mieux comprendre les différences d'efficacité des irradiations délivrées à fort et à faible débit de dose.

3. *Le système immunologique de défense des organismes supérieurs*

Les modèles utilisés en radiobiologie pour rendre compte des phénomènes observés sur cultures de cellules ne sont pas transposables aux organismes supérieurs. Dans ces organismes, les cellules ayant

échappé au contrôle enzymatique de la division cellulaire, précédemment décrit, se situent dans un tout autre contexte que celles observées en milieu de culture. Le nombre de ces cellules mutantes est, sans doute ici, très élevé. Les ouvrages de référence [2] nous informent que chez l'homme le taux moyen de mutations possibles est de 10^{-6} par gène pour chacune des quelque 10^{16} divisions cellulaires qui s'effectuent sur une vie entière. Par conséquent, pour chaque individu, un gène donné aurait 10^{10} chances de mutation au cours d'une vie.

Chacune des cellules ainsi mutées ne donne bien évidemment pas naissance à un cancer car tout organisme est dans un état d'équilibre dynamique indispensable à sa survie et dispose de contrôles homéostatiques de la prolifération cellulaire permettant le maintien et le renouvellement de chaque organe ou tissu dans un état stable. Cependant, parmi les cellules somatiques mutantes, un certain nombre — dont on ne connaît pas la proportion — échappent néanmoins aux contrôles normaux et sont susceptibles de proliférer de façon anarchique.

La raison pour laquelle nous ne sommes pas envahis systématiquement par ces clones mutants est qu'il existe dans tout organisme un système d'immunosurveillance susceptible de reconnaître les cellules anormales, et un système de défense capable de les détruire grâce à des cellules spécialisées. Ce système, un moment mis en doute puis sous-estimé, est, en fait, très élaboré et puissant. Il n'a été connu dans ses détails que récemment. Les principaux acquis se situent dans les domaines de l'immunologie et de l'hormonologie et ne peuvent plus maintenant être sous-estimés dans le domaine qui nous intéresse ici car leur prise en compte amène à renoncer aux modèles probabilistes avec absence de seuil autrefois proposés, si sophistiqués soient-ils.

Brièvement résumés, ces acquis sont les suivants : on sait aujourd'hui que la réaction immunitaire, c'est-à-dire la défense de l'individu contre tout organisme extérieur (bactérie, virus, cellule greffée) ou interne (cellule cancéreuse), résulte de l'action coordonnée de plusieurs variétés de cellules ayant chacune une fonction spécialisée. Ce sont les lymphocytes, les plasmocytes, les monocytes, les polynucléaires, éosinophiles et basophiles. Ces cellules circulent dans le sang et la lymphe et peuvent pénétrer au sein des tissus. Parmi ces cellules, les lymphocytes (fig. 2) jouent un rôle "directeur" et, parmi les quelque 10^{11} lymphocytes dont nous disposons, il en existe deux variétés : a) les lymphocytes B, dont le rôle est bien connu depuis longtemps, et qui gouvernent l'immunité "humorale" en sécrétant des anticorps neutralisant les antigènes des bactéries et b) les lymphocytes T qui nous intéresseront plus particulièrement parce qu'ils gouvernent l'immunité dite "cellulaire" dont le rôle est de détruire les cellules étrangères, par exemple celles des tissus greffés, les cellules infectées par les virus et, d'une façon générale, toute cellule différente de l'organisme hôte, et portant des antigènes absents des cellules normales, ce qui est le cas des cellules cancéreuses.

Fig. 2. – Lymphocyte humain observé en microscopie électronique à balayage. Il existe près de 10^{12} cellules de ce type chez l'adulte, l'ensemble constituant un volume de l'ordre de grandeur de celui du foie. Ces cellules circulent dans le sang et la lymphe et s'infiltrant dans la plupart des tissus. Certaines de ces cellules peuvent reconnaître les cellules transformées et les cellules cancéreuses, et d'autres détruire alors ces dernières en sécrétant à leur contact des hormones particulières, les cytokines. Dans certaines conditions d'irradiation, irradiation totale à forte dose et à fort débit de dose, ces cellules sont détruites et ce mécanisme de défense devient inopérant, favorisant ainsi la prise d'une greffe ou le développement d'un cancer. Lorsque l'irradiation est faible, ou délivrée à faible débit, le système lymphocytaire de surveillance et de défense conserve, par contre, toute son efficacité.

La connaissance des mécanismes internes mis en jeu par cette deuxième variété de lymphocytes est récente. Il existe plusieurs types de lymphocytes T : les lymphocytes T cytotoxiques (cellules tueuses) qui détruisent les cellules anormales, les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes T suppresseurs, qui modulent les réactions immunitaires.

On a découvert, dans les années 1970, que les lymphocytes T sécrètent des hormones puissantes, d'action locale, et de nature protéique. Il s'agit des lymphokines. En 1976, a été mis en évidence un facteur de croissance des lymphocytes T : l'interleukine II produite par les lymphocytes T auxiliaires et provoquant, notamment, la multiplication à la fois de ces lymphocytes et celle des lymphocytes T cytotoxiques stimulés par un antigène. Un pas nouveau a été franchi en 1980 lorsqu'on a découvert une propriété nouvelle de l'interleukine II, celle de stimuler certains lymphocytes pour détruire les cellules cancéreuses. Ces cellules

tueuses ainsi activées ou cellules LAK (pour *lymphokine activated killer cells*) ne détruisent que les cellules cancéreuses et aucune autre. Ces découvertes sont à la base de nouvelles méthodes d'immunothérapie des cancers. Plus récemment encore, on a pu mettre en évidence une autre variété de lymphocytes dits lymphocytes TIL (pour *tumor infiltrating lymphocytes*) se multipliant sous l'action de l'interleukine au sein d'une tumeur donnée et dont l'action destructive est plus spécifique que celle des cellules LAK, car ils ne détruisent que les seules cellules cancéreuses de la tumeur infiltrée. On a pu montrer, enfin, en suivant le cheminement de ces cellules marquées par un isotope radioactif que ces cellules TIL détruisent les cellules cancéreuses en sécrétant des cytokines au contact direct de ces cellules.

Ces connaissances récentes permettent, aujourd'hui, d'affirmer que chaque individu possède un système d'immuno-surveillance très élaboré, associé à un système puissant de destruction sélective des cellules cancéreuses.

De façon résumée, ce système fonctionne de la façon suivante : les cellules transformées ou les cellules cancéreuses qui portent des antigènes absents des cellules normales sont reconnues par les lymphocytes T qui portent des récepteurs de ces antigènes. Cette reconnaissance étant faite, les lymphocytes T auxiliaires sécrètent alors une hormone particulière, l'interleukine II, qui favorise la multiplication des lymphocytes T cytotoxiques. Ces cellules tueuses qui constituent environ 10 % des lymphocytes circulants ont la propriété de détruire sélectivement les cellules cancéreuses correspondantes.

Ce mécanisme de défense, dont on connaît aujourd'hui assez bien les détails de fonctionnement, était en fait évoqué depuis longtemps mais il a été sous-estimé car on n'en connaissait pas la puissance. Nous savons aujourd'hui qu'il est possible de le stimuler et qu'il est capable alors de faire régresser, voire de stériliser des cancers avancés parmi les plus redoutables. Ce phénomène de défense permet donc à l'organisme de détruire les cellules anormales transformées génétiquement soit par un agent chimique ou physique, soit spontanément à l'occasion d'une mitose anormale. De même que la réparation de l'ADN lésé est indispensable à la conservation de l'information génétique des espèces, de même ce système de défense est indispensable à la survie de tout organisme supérieur.

Comme le mécanisme de réparation de l'ADN lésé, ce système peut, lui aussi, être dépassé par une agression excessive dépassant un certain seuil. Il peut l'être aussi du fait d'une déficience immunitaire spontanée ou provoquée.

D'une façon générale, le système de défense immunologique cellulaire gouverné par les lymphocytes T comporte donc certaines analogies avec le système de défense immunologique humoral gouverné par les lymphocytes B et dirigé contre les bactéries.

S'agissant de l'appréciation des facteurs de risque de radiocancer et de l'utilisation des modèles en radioprotection, ces données nouvelles ont d'importantes conséquences :

- il n'est plus possible aujourd'hui de réduire le mécanisme de la radiocancérogenèse à une seule ou même à plusieurs étapes aléatoires portant sur le génome et il n'est plus possible de nier *a priori* l'absence de seuil ;

- il n'est plus possible de définir un facteur unique de risque radiologique, même pour une variété donnée de radiocancer car la puissance du système de défense peut être modifiée suivant les modalités de l'irradiation ; dans certaines conditions d'irradiation, en effet, apparaît un phénomène associé susceptible de modifier très notablement les facteurs de risque : il s'agit du syndrome d'immunodéficience.

4. Le syndrome d'immunodéficience et son impact sur la cancérogenèse

La puissance du système de défense immunitaire déjà variable d'un individu à l'autre est considérablement influencée aussi par d'autres facteurs susceptibles d'effondrer ce mécanisme de défense, par destruction des lymphocytes, comme certains virus (rétrovirus du SIDA) et certains agents chimiques ou physiques. Les rayonnements ionisants constituent l'un de ces facteurs si trois conditions sont réunies : il faut que la dose délivrée soit suffisante, qu'elle soit distribuée au corps entier et à débit suffisant, et il existe un seuil de dose et un seuil de débit de dose au-dessus duquel se manifeste ce qu'il est convenu d'appeler un syndrome d'immunodéficience.

Ce syndrome, lié à la destruction des cellules du système immunitaire, a d'importantes conséquences : de même que la destruction des lymphocytes de type B, associée à celle d'autres variétés cellulaires comme les granulocytes, rend ces sujets plus sensibles au développement d'une affection microbienne, de même la chute des lymphocytes T rend ces sujets plus vulnérables au développement d'autres maladies, dont des cancers. Les trois conditions nécessaires pour qu'une irradiation provoque un syndrome d'immunodéficience sont rarement réunies, mais elles l'ont été chez les survivants japonais ayant subi une irradiation totale à dose élevée. Ainsi, ces sujets ont-ils deux raisons différentes pour développer plus que d'autres un cancer : la première est liée à l'effet direct des radiations sur le génome des cellules susceptibles de se transformer en cellules cancéreuses, et la deuxième est liée au fait que leur système de défense a été inhibé. On sait que cette inhibition se manifeste par une chute brutale du nombre des lymphocytes sanguins, observable dès les premières heures qui suivent l'irradiation, et persistant plusieurs mois après celle-ci.

Ce phénomène n'existe pas — ou à un degré négligeable — chez les sujets soumis à des irradiations localisées, par exemple les irradiations thérapeutiques pour cancer (sans chimiothérapie associée). Il n'existe pas non plus chez les sujets ayant subi une irradiation totale mais

à dose faible (survivants japonais irradiés en dessous de 0,5 Gy) ou encore chez les personnes soumises à une irradiation à dose moyenne ou forte mais à faible débit. La chimiothérapie utilisée dans le traitement du cancer peut, comme une irradiation totale à forte dose, induire un syndrome d'immunodéficience par destruction des cellules immunitaires et on constate, en effet, que les sujets soumis à la fois à une chimiothérapie et à une irradiation localisée ont une probabilité nettement plus élevée de développer un second cancer que ces mêmes patients soumis à une radiothérapie seule.

Ce phénomène d'immunodéficience associée n'a pas encore été pris en considération dans les modèles actuellement proposés. Son existence incite pourtant, là encore, aux plus grandes réserves pour toute tentative d'extrapolation des courbes dose-effet vers des doses plus faibles qu'une dose critique de l'ordre de 0,5 à 1 Gy délivrée au corps entier. En fait, il la rend impossible. En deçà et au-delà de cette dose critique, les phénomènes intervenant sont, en effet, différents et on doit observer une cassure de la courbe. En-dessous de ces niveaux de dose, l'immunodéficience induite devient négligeable ou nulle et il n'est donc pas possible d'extrapoler vers les faibles doses les données observées aux fortes doses même lorsque l'on s'adresse à un groupe supposé homogène comme les survivants japonais. Ce phénomène d'immunodéficience, qui n'est associé que dans certaines conditions d'irradiation seulement, explique également qu'il n'est pas possible de définir un facteur de risque unique pour un quelconque radiocancer.

Bref, ces différents acquis montrent qu'on ne peut plus considérer le développement d'un radiocancer au sein d'un organisme comme résultant uniquement d'une mutation simple à effet direct, telle que celle observée sur un système *in vitro* : les théories probabilistes ne peuvent plus servir de support à l'élaboration des modèles d'extrapolation et il est illusoire de penser que l'on pourra intégrer dans ces modèles simples les données complexes précédemment exposées. On ne peut aujourd'hui que simplement constater que les modèles probabilistes, actuellement proposés, ont pour effet de surestimer largement le risque et ceci d'autant plus que la dose est plus faible.

2. Modèles de projection du risque et tentatives d'estimation du risque sur la vie entière

L'utilisation de ces modèles fait l'objet de controverses depuis une dizaine d'années car plusieurs modèles sont proposés et, suivant le modèle choisi, l'estimation du risque peut varier d'un facteur important. C'est principalement l'utilisation privilégiée de l'un de ces modèles qui est à l'origine de l'augmentation des estimations actuelles du risque, d'un facteur 3 à 5 par rapport à celles proposées en 1977 [1].

Dénombrer le nombre de cancers radio-induits, susceptibles d'apparaître sur toute la période de la vie des personnes constituant une population irradiée, nécessite des périodes d'observation très longues et le risque est grand d'interprétations erronées si cette période est limitée.

A titre d'exemple, un suivi de dix années des survivants d'Hiroshima n'a pu faire apparaître qu'un excès de leucémies dont le temps de latence est court, mais aucune tumeur solide dont le délai d'apparition est généralement supérieur à dix ans. Des prédictions à ce stade auraient conduit à la fois à surestimer considérablement le risque de leucémie et à négliger le risque de cancer. Le suivi des décennies suivantes a permis de mettre en évidence un excès de certaines tumeurs solides (surtout sein, poumons, thyroïde), et le suivi ultérieur, un excès plus net d'autres variétés de cancers comme ceux des voies digestives ou les myélomes multiples. Actuellement, le suivi le plus long dont on dispose concerne les survivants japonais. Il est de 45 ans mais il est encore insuffisant car 70 % des sujets irradiés sont encore en vie ; certains, âgés de quelques années en 1945, ont à peine atteint la cinquantaine et de nouveaux cancers radio-induits sont encore mis en évidence aujourd'hui. Le problème est donc de tenter de prévoir quel est le nombre de décès supplémentaires susceptibles d'apparaître jusqu'à extinction totale de la population irradiée.

Ce problème se pose différemment pour les leucémies d'une part, et pour la plupart des autres tumeurs solides d'autre part. Dans le premier cas, il apparaît une onde de risque limitée dans le temps comme observé aussi dans d'autres circonstances pour les sarcomes des os. L'incidence des cancers radio-induits apparaît après un temps de latence court de l'ordre de deux à trois ans, passe par un maximum puis décroît pour devenir très faible après une vingtaine d'années. Dans ces cas, la période d'observation peut être jugée suffisante pour apprécier le risque total avec une précision satisfaisante. S'agissant des tumeurs solides, la période de latence est plus longue et on n'observe pas chez les survivants japonais d'extinction du risque. Aussi, a-t-il semblé nécessaire d'utiliser des modèles — dits de *projection du risque* — pour tenter d'apprécier le nombre de cancers supplémentaires susceptibles d'apparaître au-delà de ces 45 années d'observation.

Deux modèles sont utilisés en pratique : le modèle — dit *additif* — dans lequel on considère que le risque absolu (excès de cancer) apprécié pendant la période d'observation demeure constant au-delà de cette période, et le modèle — dit *multiplicatif* — dans lequel on considère que c'est le risque relatif (pourcentage de cancers en excès) qui demeure constant. Dans ce deuxième cas, le risque augmente avec l'incidence naturelle du cancer. Les prédictions calculées par l'utilisation de l'un ou l'autre de ces modèles ne sont pas les mêmes, les estimations étant plus élevées avec le modèle multiplicatif car l'incidence naturelle des cancers augmente régulièrement avec l'âge et le tableau IV montre que ces différences peuvent être très importantes.

Les différents comités ayant utilisé ces modèles avaient tendance à privilégier autrefois le modèle additif. Ils ont tendance, depuis quelques années, à privilégier le modèle multiplicatif et nous avons vu que c'est principalement cette nouvelle tendance qui explique que le risque de radiocancer soit estimé aujourd'hui par ces comités à un taux nettement plus élevé qu'en 1977.

TABLEAU IV

Excès de mortalité par cancer sur toute la vie estimé par différents comités pour une irradiation de 1 Gy (irradiation aiguë, totale, uniforme et de faible TEL)

Nombre de décès pour 10 000 personnes irradiées à 1 Gy		
Source des estimations	Modèle risque additif	Modèle risque multiplicatif
BEIR I, 1972...	117	621
UNSCEAR, 1977	100-260	—
BEIR III, 1980 ..	167	501
NUREG, 1985...	290	520
UNSCEAR, 1988	400-500	700-1 100
BEIR V, 1990...	—	885

En réalité, il est impossible, aujourd'hui comme hier, de privilégier un modèle plutôt qu'un autre, car rien ne permet de prévoir comment évoluera le risque cancérogène au-delà de cette période de 45 ans d'observation.

Le plus vraisemblable est, d'ailleurs, qu'aucun de ces deux modèles ne soit adapté. Les dernières données dont on dispose maintenant chez les malades irradiés pour spondylarthrite ankylosante montrent, en effet, que, contrairement à ce qui est observé chez les survivants japonais, le risque a pratiquement disparu 30 années après l'exposition. Si cette tendance se confirmait, cela signifierait qu'il existe pour les tumeurs solides une onde de risque comme pour les leucémies, celle-ci s'étalant simplement sur un temps plus long pour les tumeurs solides. Dans cette hypothèse, l'utilisation aujourd'hui de l'un ou l'autre de ces modèles, qu'il soit additif ou multiplicatif, aurait pour effet de surestimer le risque. Ce même phénomène d'extinction du risque a été également observé, récemment, chez les survivants japonais les plus jeunes [12]. Seuls, sont décelables aujourd'hui les risques portant sur les survivants japonais irradiés dans la tranche d'âge de 10 à 35 ans dont les plus âgés ont aujourd'hui 80 ans et il semble donc prudent d'attendre les résultats des prochaines observations plutôt que de prendre parti sur ce sujet controversé. Si, en effet, se confirmait dans cette tranche d'âge le phénomène d'extinction du risque observé chez les Japonais les plus jeunes ou chez les patients irradiés, l'utilisation de ces modèles deviendrait caduque.

L'IMPASSE ACTUELLE

Conscients depuis longtemps des difficultés soulevées par les modèles mathématiques d'estimation du risque radiologique, les experts les ont toujours utilisés avec les précautions et réserves nécessaires. Ils

ont pensé, néanmoins, utile pour les besoins particuliers de la radioprotection de s'appuyer sur des modèles pour apprécier ce qu'il est convenu d'appeler le niveau supérieur du risque. Ainsi, ont-ils posé comme dogme l'absence de seuil et fait le choix du modèle qui prédit le risque le plus élevé. Cette attitude, certes prudente, aboutit, cependant, à une impasse car les écarts de prédictions ainsi formulés atteignent des valeurs excessives, incompatibles avec l'intérêt pratique recherché.

Déjà, en 1980, la lecture du rapport du comité BEIR III [3-4] faisait apparaître un facteur 80 entre les niveaux supérieurs et inférieurs du risque prédits respectivement par l'association des deux modèles les plus pénalisants (linéaire + risque relatif) et par l'association des deux modèles les moins pénalisants (quadratique + risque absolu). Cet écart de près de 100, prédit pour une irradiation de 0,1 Gy, atteindrait des valeurs encore bien plus grandes pour les irradiations plus faibles qui nous intéressent en radioprotection.

Les acquis de la biologie nous informent aujourd'hui que les modèles dits les moins pénalisants le sont encore trop pour les doses faibles. Ainsi, aboutit-on, dans cette logique, à des prédictions dont l'imprécision est disproportionnée et qui deviennent inutilisables pour les besoins pratiques de la radioprotection. La prédiction d'un risque collectif qui se situerait entre 0 et quelques milliers de morts par radiocancer, chez les habitants d'une région donnée de l'Europe soumise à une contamination radioactive, est inutilisable pour un médecin même si l'on précise que ce risque serait plus proche de 0 que de quelques milliers ; elle n'a d'autre effet que de mettre en lumière l'énorme imprécision des méthodes de prédiction utilisant les modèles. On comprend qu'à la lecture de ces chiffres parus dans la grande presse, les revues spécialisées, voire les notes officielles, le public comme les médecins soient quelque peu déconcertés.

CONCLUSION

L'utilisation des modèles pour l'estimation des risques de radiocancer se heurte à des difficultés qui apparaissent aujourd'hui plus importantes qu'autrefois.

On a longtemps pensé que ces difficultés pourraient être surmontées avec le temps, par exemple par l'amélioration des précisions des enquêtes épidémiologiques ou encore par l'apport de connaissances fondamentales nouvelles, permettant ainsi l'affinement des premiers modèles proposés. C'est, cependant, le contraire qui a été observé.

Certes, l'énorme effort accompli dans le domaine de l'épidémiologie est exemplaire ; il a permis d'estimer de façon plus précise qu'autrefois le risque de cancer chez les sujets irradiés à des doses moyennes ou fortes et de confirmer l'absence d'effet décelable pour des doses dont la valeur se situe en dessous d'un certain seuil. Malgré son obligatoire imprécision, commune à l'estimation de tout risque, on peut considérer aujourd'hui

que grâce à ces études, le risque radiologique est bien mieux connu que celui lié à tout autre agent toxique, chimique ou physique. Ces acquis sont donc d'une importance majeure, mais on doit remarquer aussi que ces nouvelles données ne permettent aucunement de valider l'un quelconque des modèles proposés, qu'il s'agisse des modèles dits d'"extrapolation" ou des modèles de projection.

Les connaissances acquises dans les domaines de la biologie fondamentale et de la cancérogenèse sont plus importantes encore, mais loin de valider ces modèles, elles les mettent sérieusement en cause : ces acquis sont incompatibles avec les modèles mathématiques d'"extrapolation" avec absence de seuil, si sophistiqués soient-ils, actuellement proposés.

Longtemps considérés comme le seul recours à l'estimation scientifique du risque radiologique, l'utilisation des modèles nous enferme aujourd'hui dans une impasse et sans doute convient-il, maintenant, de s'adresser à des méthodes plus simples, mais plus réalistes, pour les besoins de la radioprotection.

De même que les toxicologues n'ont jamais eu l'ambition de proposer des estimations quantitatives sur les risques des produits chimiques délivrés à dose infinitésimale, de même il devient maintenant nécessaire, pour le risque radiologique, d'avoir la même modestie et de renoncer à l'espoir aujourd'hui déçu de s'appuyer sur des formules mathématiques pour démontrer l'existence ou non d'un risque lié à des niveaux de dose trop faibles.

Pour le médecin s'intéressant à la radioprotection comme pour le toxicologue, l'important sur le plan pratique est de disposer de niveaux de référence. Pour le risque radiologique, nous en avons deux. Le premier niveau de référence est le seuil d'action décelable ; il se situe autour de 0,3 à 0,5 Sv pour une irradiation aiguë et totale, et à des niveaux plus élevés pour les autres variétés d'irradiation (16 Sv par exemple pour les intoxications par le radium). Le deuxième niveau de référence est celui de l'irradiation naturelle avec ses variations.

Ces références sont des éléments très solides. Elles sont suffisantes pour définir les normes de radioprotection. ■

RÉFÉRENCES

- [1] ACADÉMIE DES SCIENCES — Risques de rayonnements ionisants et normes de radioprotection (rapport n° 23). Paris : Académie des Sciences, 1990.
- [2] ALBERTS B., BRAY D., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K., WATSON J.D. — Molecular biology of the cell. New York : Garland Publish. Inc., 1983.
- [3] CHAU N.P. — Radiation carcinogenesis in humans : is it necessary to revise exposure dose limits based on recent estimates of lifetime risks ? Health Phys., 1987, 52, 753-761.

- [4] COMMITTEE ON THE BIOLOGICAL EFFECTS OF IONIZING RADIATION — BEIR III. The effects on populations of exposure to low levels of ionizing radiations. Washington : National academy press, 1980.
- [5] COMMITTEE ON THE BIOLOGICAL EFFECTS OF IONIZING RADIATION — BEIR IV. Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters. Washington : National academy press, 1988.
- [6] GOSS S.G. — Sizes of population needed to detect an increase risk when the levels of risk in the exposed and the controls are specified : examples from cancer induced by ionizing radiation. *Health Phys.*, 1975, 29, 715-721.
- [7] LATARJET R. — Implications biologiques de l'optimisation des irradiations. *Radioprotection*, 1983, 18, 155-163.
- [8] LATARJET R., TUBIANA M. — The risks of induced carcinogenesis after irradiation at small doses. The uncertainties which remain after the 1988 UNSCEAR report. *Int J. Radiat. Oncol.*, 1989, 17, 237-240.
- [9] METTLER F.A., Jr, MOSELEY R.D., Jr — Medical effects of ionizing radiation. London : Grune & Stratton, 1985.
- [10] RAABE O.G. — Comparison of the carcinogenicity of radium and bone-seeking actinides. *Health Phys.*, 1984, 46, 1241-1248.
- [11] ROWLAND R.E., STEHNEY A.F., LUCAS H.F. — Dose-response relationship for radium-induced bone sarcomas. *Health Phys.*, 1983, 44, 13-31.
- [12] SHIMIZU Y., KATO H., SCHULL W.J. — Studies of the mortality of A-bomb survivors. *Radiat. Res.*, 1990, 121, 120-141.
- [13] SMITH P.G. — Late effects of X-ray treatment of ankylosing spondylitis. In : "Radiation carcinogenesis epidemiology and biological significance", (BORIE J.D. FRAUMENI J.F., Eds). New York : Raven Press, 1984.
- [14] TUBIANA M., DUTREIX J., WAMBERSIE A. — Radiobiologie, Paris : Hermann, 1986.
- [15] UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR) — Sources and effects of ionizing radiations. New York, United Nations, 1988.