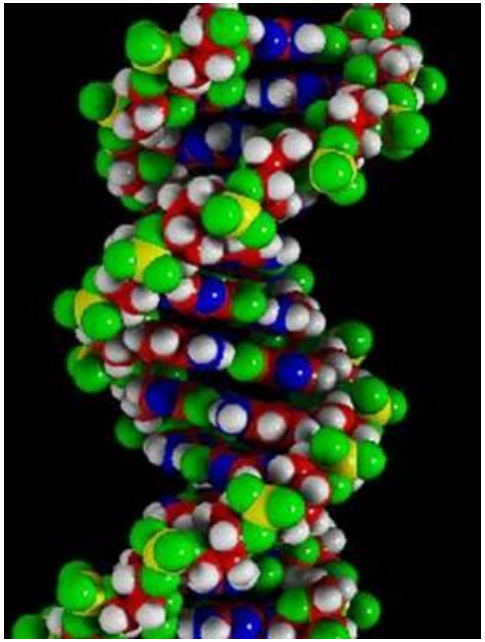
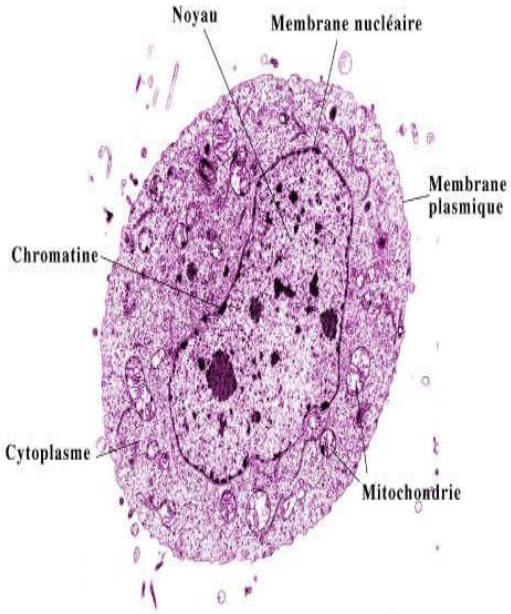
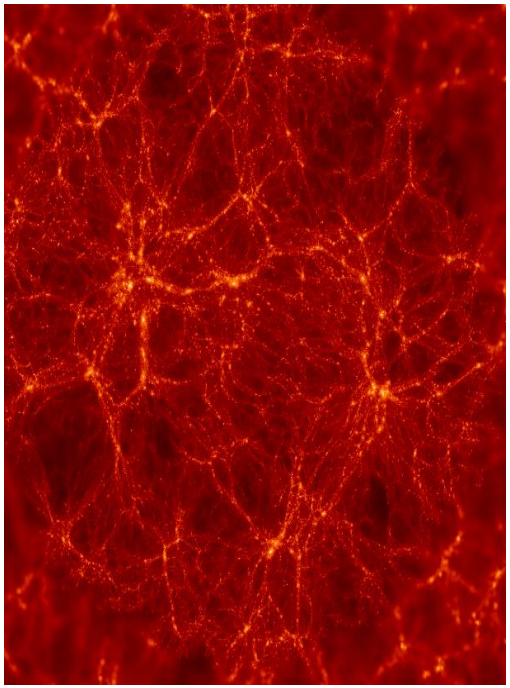
LES EFFETS BIOLOGIQUES DES RAYONNEMENTS IONISANTS

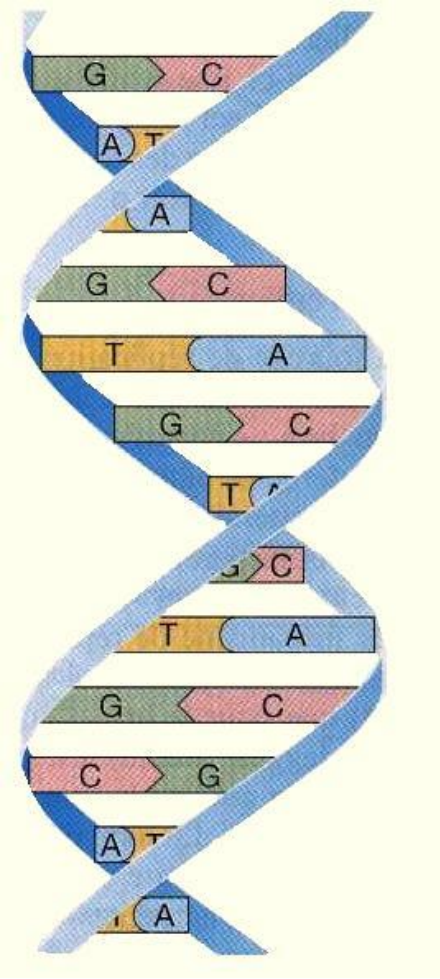
Les effets biologiques des rayonnements ionisants

1. Action sur les tissus vivants : processus moléculaire et cellulaire
2. Les effets déterministes, obligatoires :
   - Irradiation globale
   - Irradiation partielle
3. Les effets aléatoires, stochastiques :
   - Les cancers radio induits
   - Les effets génétiques
4. Le point sur les faibles doses

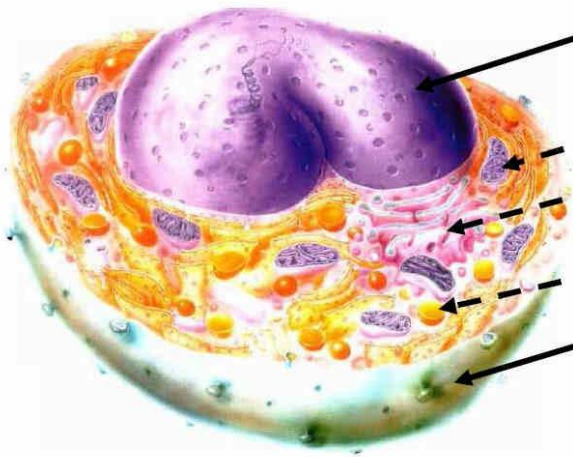
Les radio-lésions siègent au niveau

moléculaire	cellulaire	tissulaire
		

Les atteintes moléculaires



La cellule



-Noyau

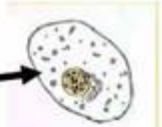
- Cytoplasme:

- Mitochondries
- Appareil de Golgi
- Lysosomes

-Membrane

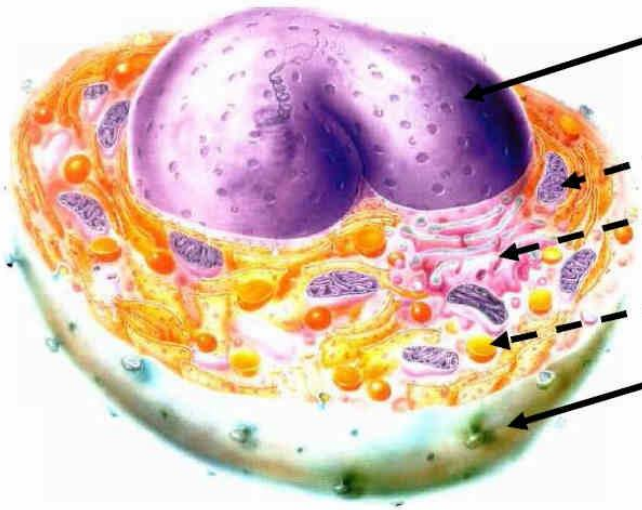
LES 2 MOLECULES FONDAMENTALES DE LA CELLULE ET DU NOYAU :

- ADN
- EAU (H_2O)



solvant des molécules de la cellule

La cellule



-Noyau

- Cytoplasme:

- Mitochondries
- Appareil de Golgi
- Lysosomes

-Membrane

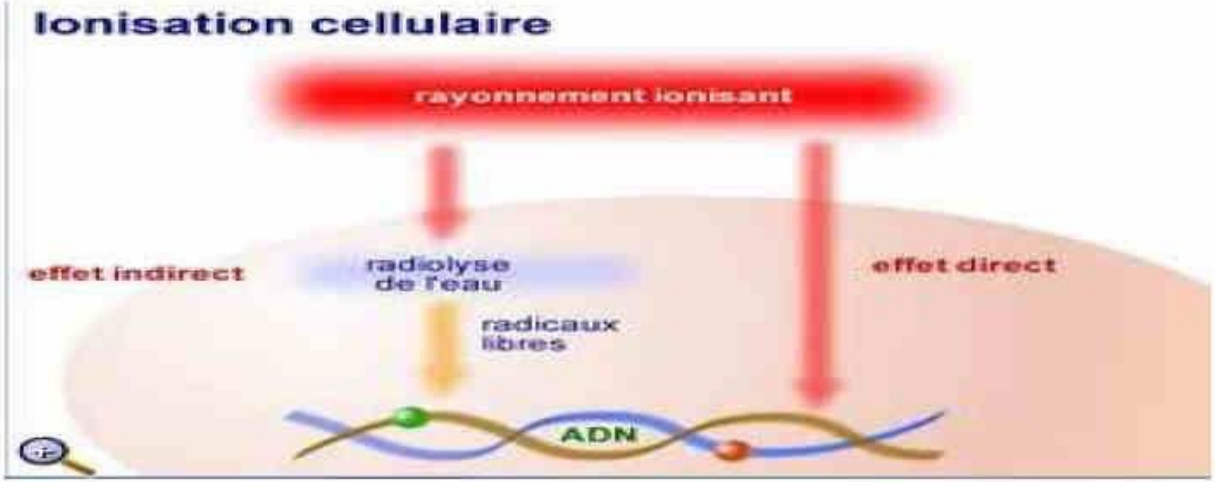
DANS LE NOYAU CELLULAIRE :
1 GRAY(Gy)---→20.000 IONISATIONS
DONT 2.000 IONISATIONS DE L'ADN.

Mécanismes des lésions radio-induites.

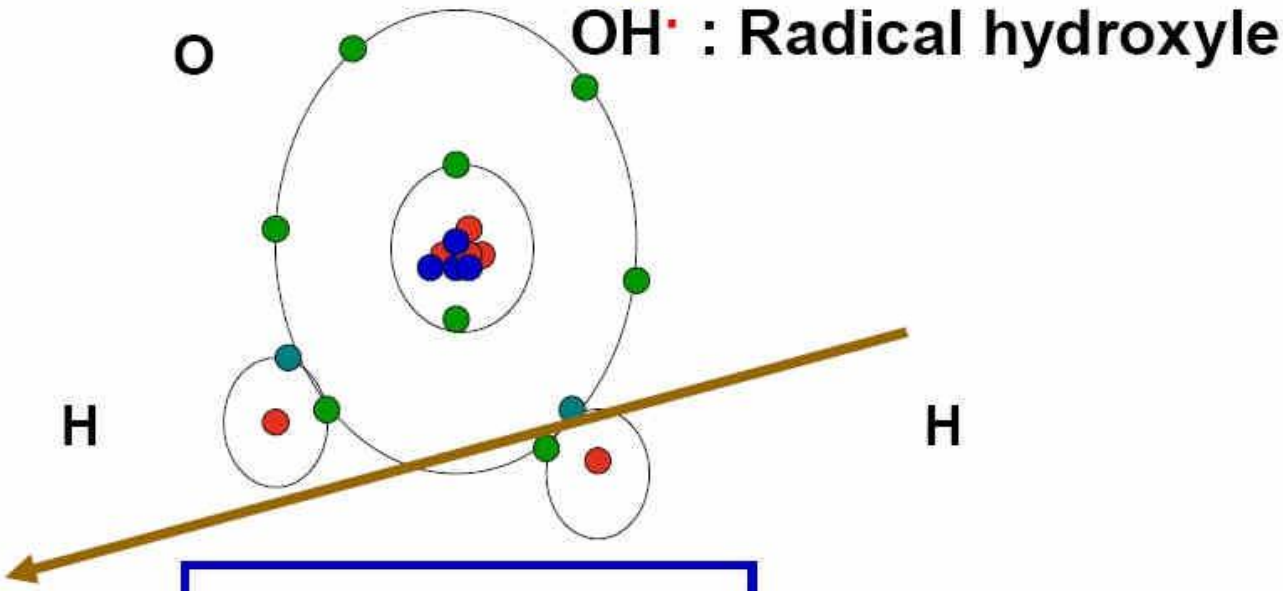
A fortes doses, les dommages pour l'organisme sont:

a) Par effet indirect (idem UV_B):
La décomposition de l'eau de la cellule irradiée : la radiolyse.

b) Par effet direct (idem UV_A):
L'énergie d'ionisation des rayonnements est absorbée sur les sites vitaux de la cellule notamment: L'ADN du noyau cellulaire.



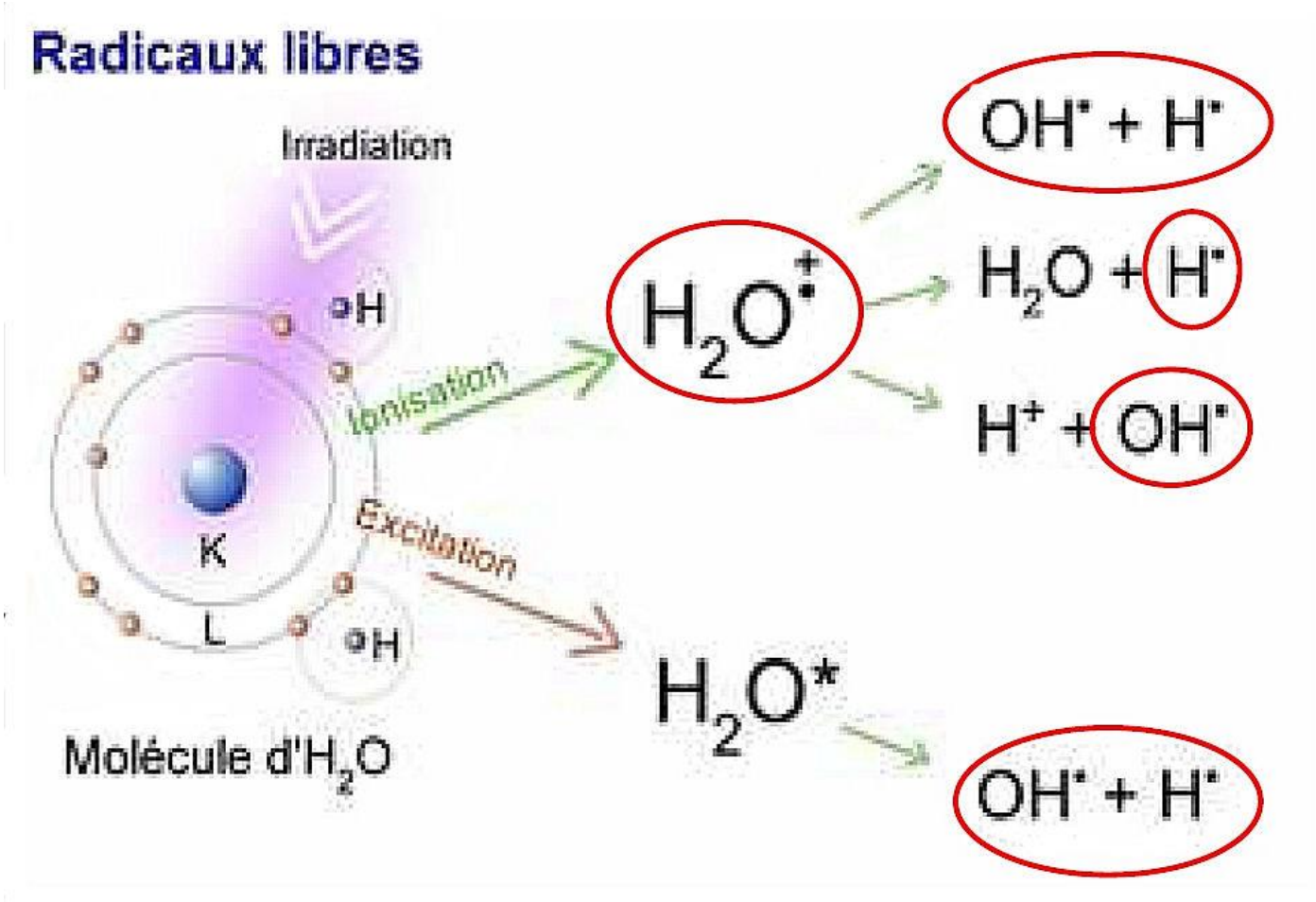
H_2O irradiée: Radiolyse de l'eau



$$\boxed{H^{\cdot} + OH^{\cdot}}$$

E > 12,6 eV pour ioniser la molécule d'eau

E > 6,6 eV pour exciter la molécule d'eau



Peroxyde d’hydrogène = eau oxygénée
Stress oxydatif de la cellule.

Exemple:Dans la cellule irradiée.

H_2O====➔$H^{\bullet}$ + $OH^{\bullet}$ (Radicaux libres)

H_2O====➔$H^{\bullet}$ + $OH^{\bullet}$

Si ($H^{\bullet}$ + $OH^{\bullet}$) se recombine avec ($H^{\bullet}$ + $OH^{\bullet}$)

2 ($H^{\bullet}$ + $OH^{\bullet}$) =====➔ H_2 + H_2O_2

Peroxyde d'hydrogène= eau oxygénée

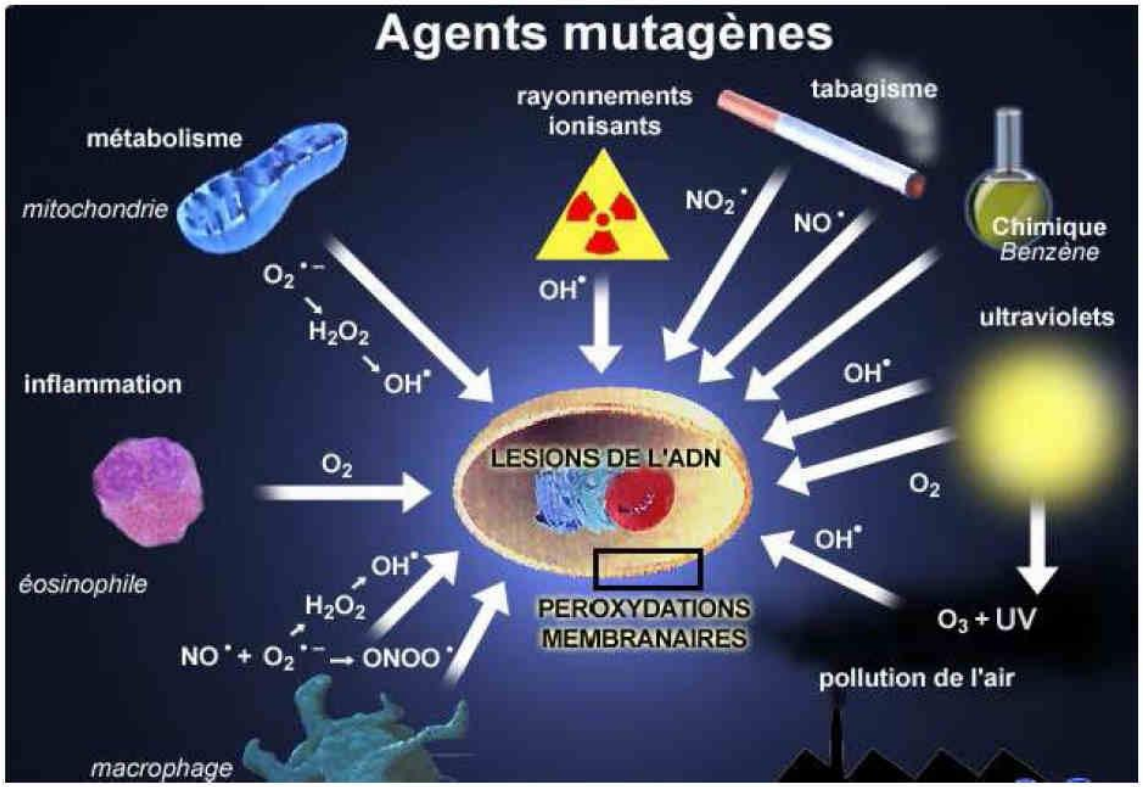
===➔ Stress oxydatif de la cellule+++++.

L'organisme est soumis en permanence, tout au long de son existence, a des agressions des radicaux libres d'origine:

* Physique,

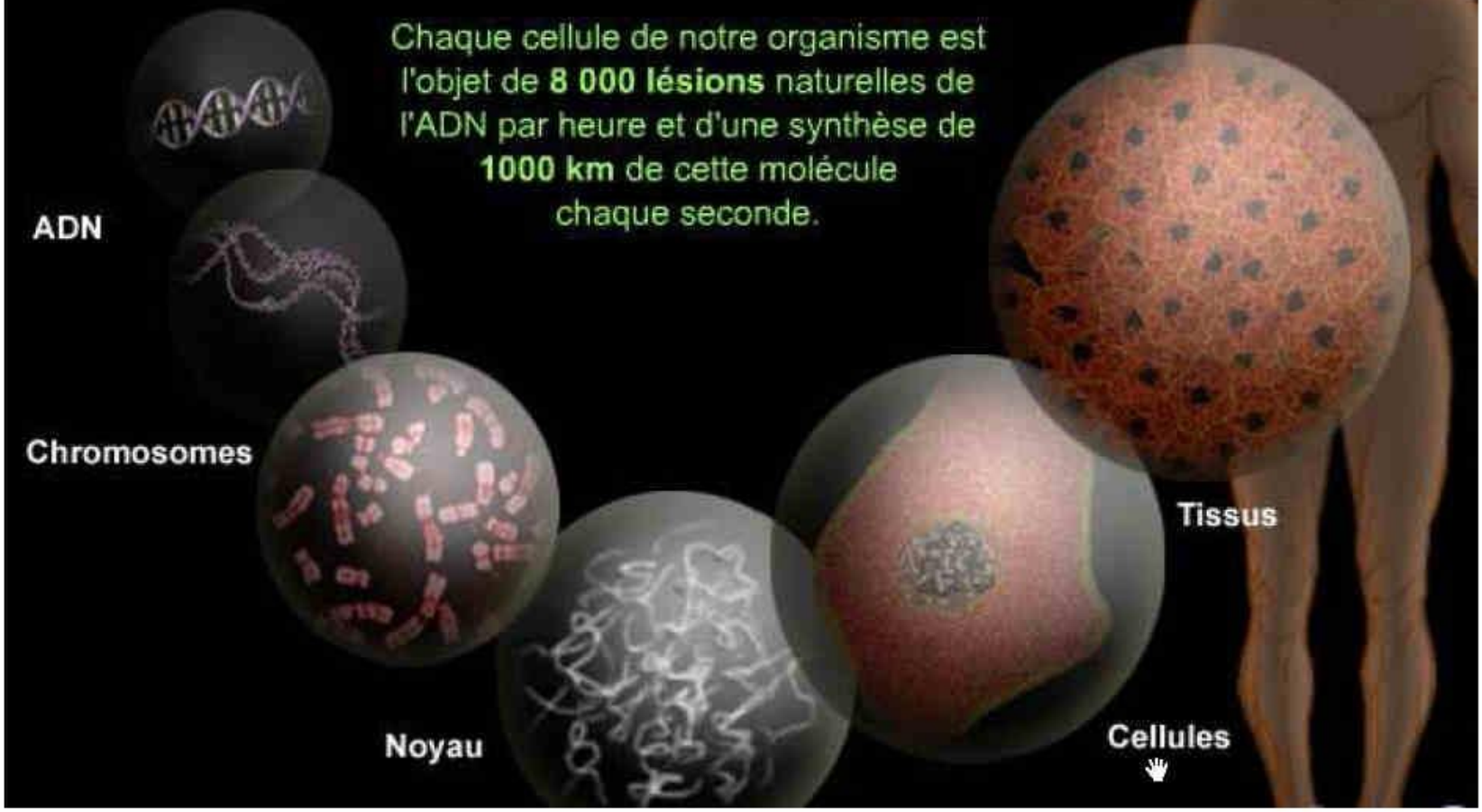
* Chimique,

* Biologique.



De l'ADN... à l'organisme

Chaque cellule de notre organisme est l'objet de **8 000 lésions** naturelles de l'ADN par heure et d'une synthèse de **1000 km** de cette molécule chaque seconde.



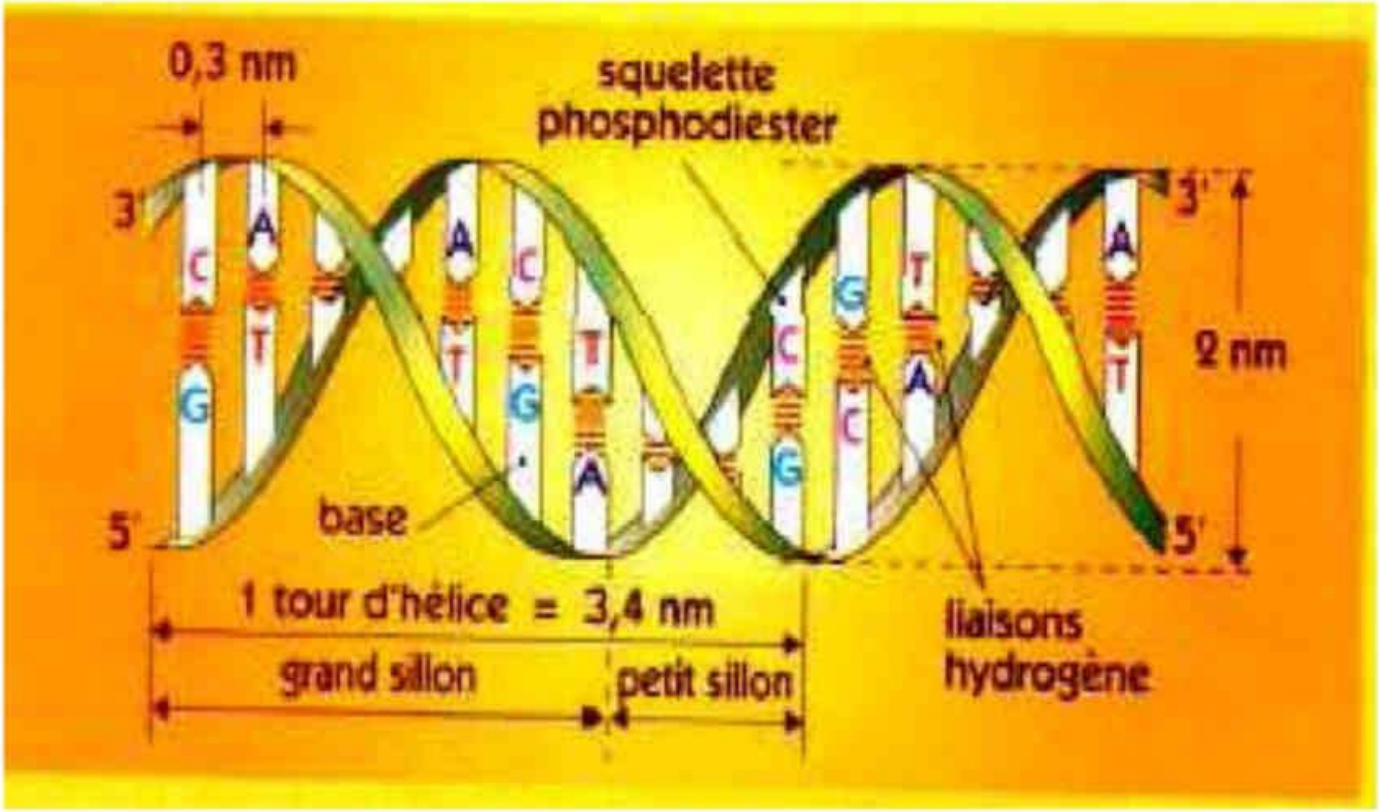
1 Gy

Lésions de bases	10 000	Réparées en 5 à 10 min
Lésions simple brin (CSB)	1000	10 à 15 min
Lésions double brin (CDB)	40	2 à 6 h
Pontages ADN-protéines	?	
Aberrations chromosomiques	1	

CDB résiduelles : déterminant de la létalité en réponse aux RI

1,5 coupure double brin non réparée est létale

La double hélice de l'ADN.

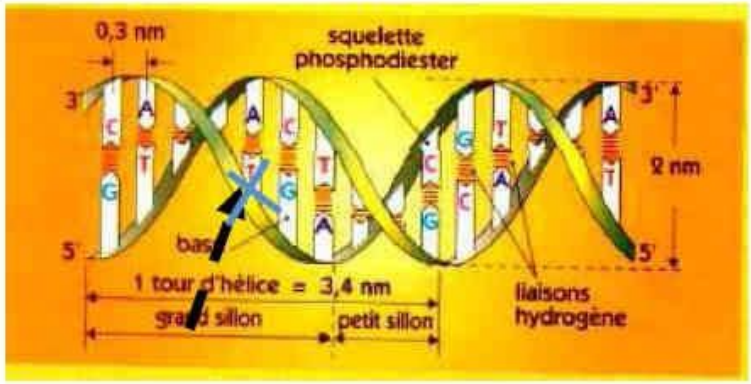


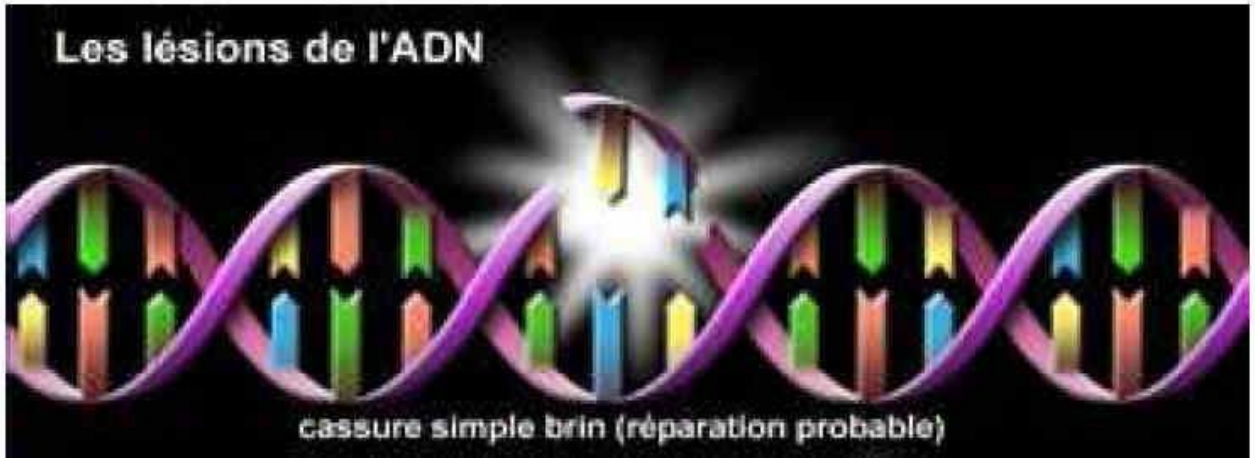
ADN: Support de l'information génétique.

ADN==➔ ARN $_m$ ==➔ Synthèse des protéines

les dommages à l'ADN :

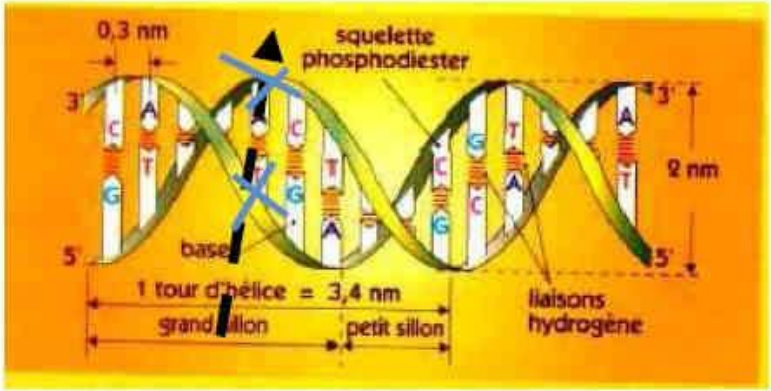
- **Simple brin**: Rupture d'une hélice de l'ADN.

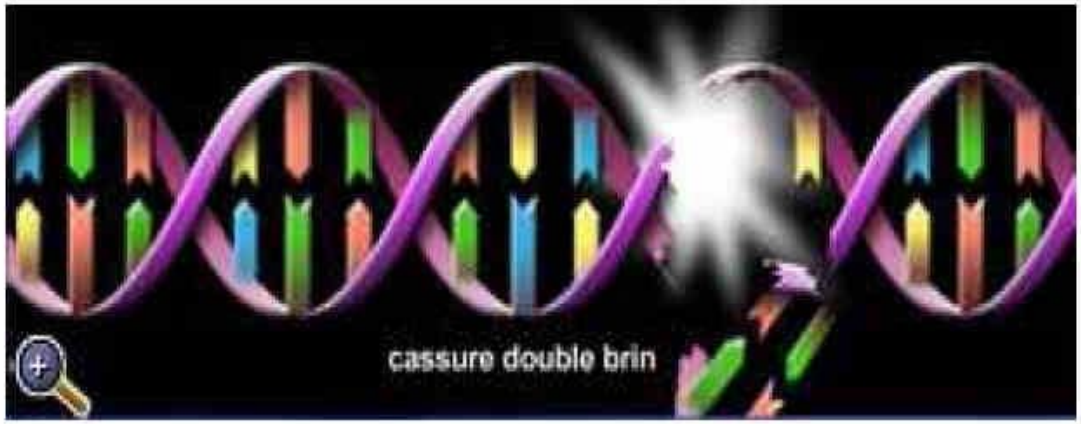




les dommages à l'ADN :

- **Double brin**: Atteinte des 2 hélices de l'ADN.





Différents types de réparation de l'ADN :

1. Réparation directe de la lésion. Réparation des lésions générées par les UV.

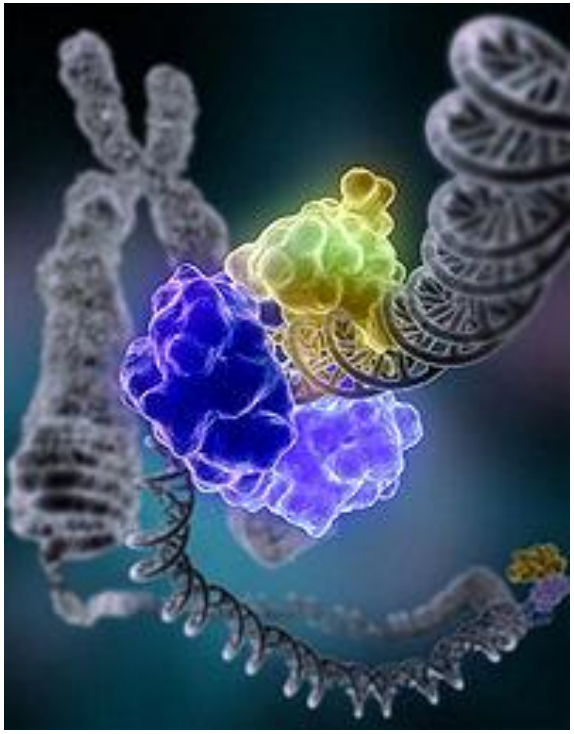
2. BER (Réparation par excision de bases) CSB

3. NER (Réparation par excision de nucléotides). Utilisée pour les pontages ADN molécules exogène

4. NHEJ (Réparation non homologue) Une protéine (Ku70) va ligaturer les extrémités de l'ADN. Modification de l'information génétique. Mutation de la cellule. (CDB)

Différents types de réparation de l'ADN :

1. Réparation par recombinaison Homologue. CDB



3 ETAPES DANS LA REPARATION DE L'ADN:

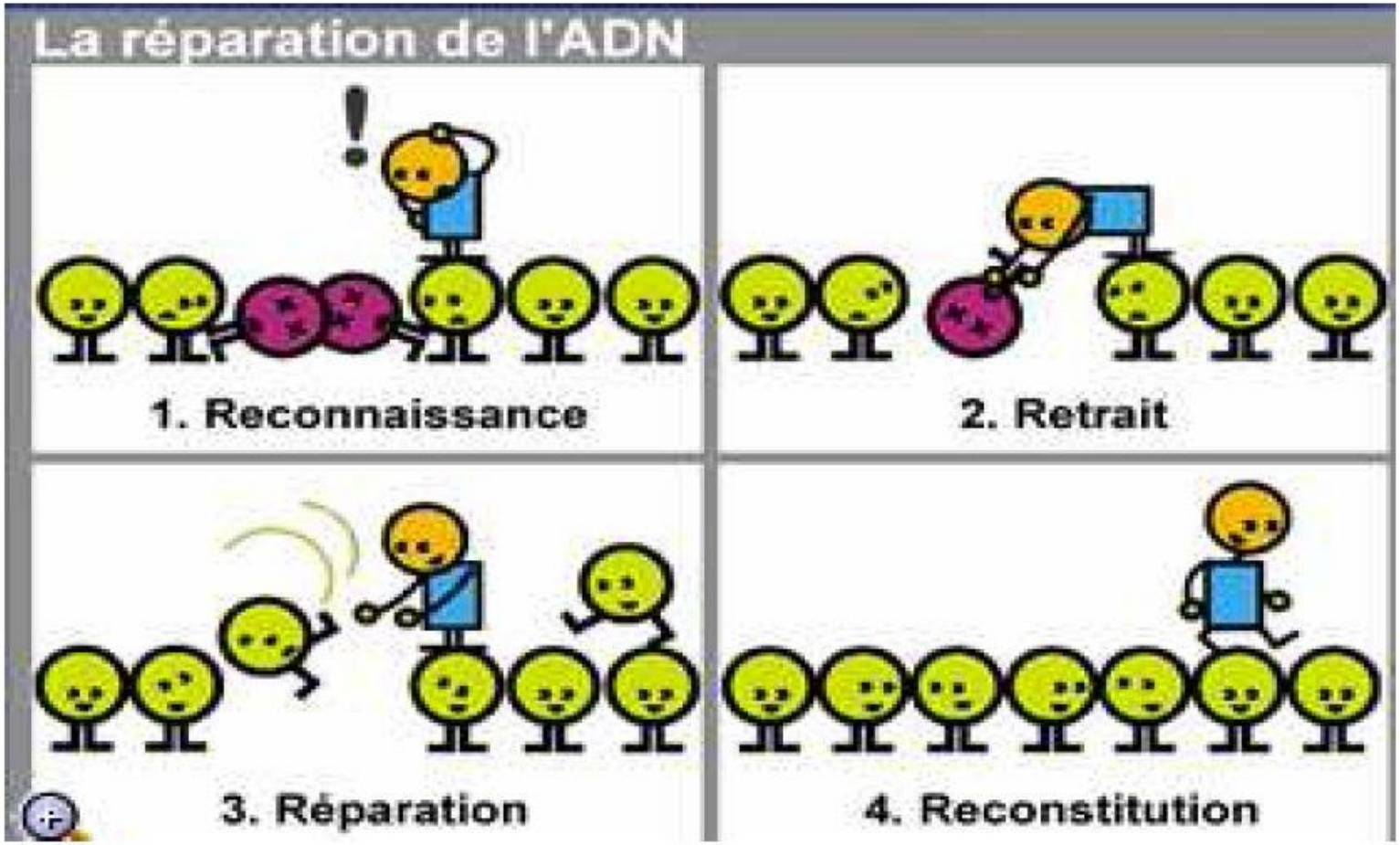
1-RECONNAISSANCE DE LA CHAINE ADN MODIFIEE + ELIMINATION PAR DES ENDONUCLEASES
C'EST L'EXCISION

2-ADN POLYMERASE COMBLE LA BRECHE,NUCLEOTIDE PAR NUCLEOTIDE, EN RECONSTITUANT L'INFORMATION GENETIQUE ORIGINALE A PARTIR DE LA CHAINE NON MODIFIEE
C'EST LA RESYNTHESE

3-QUAND LA BRECHE EST COMBLEE ,SOUDAGE PAR ADN LIGASE QUI COMPLETE LA RECONSTRUCTION

Endonucléases

ADN-polymérases



ADN-polymérases

ADN-ligases

- Si la réparation est incomplète et fautive(double brin) ====→ Mutation
- Modification permanente de l'ADN
- L'échec de réparation joue un rôle essentiel dans la cancérogenèse+++

Le caryotype:

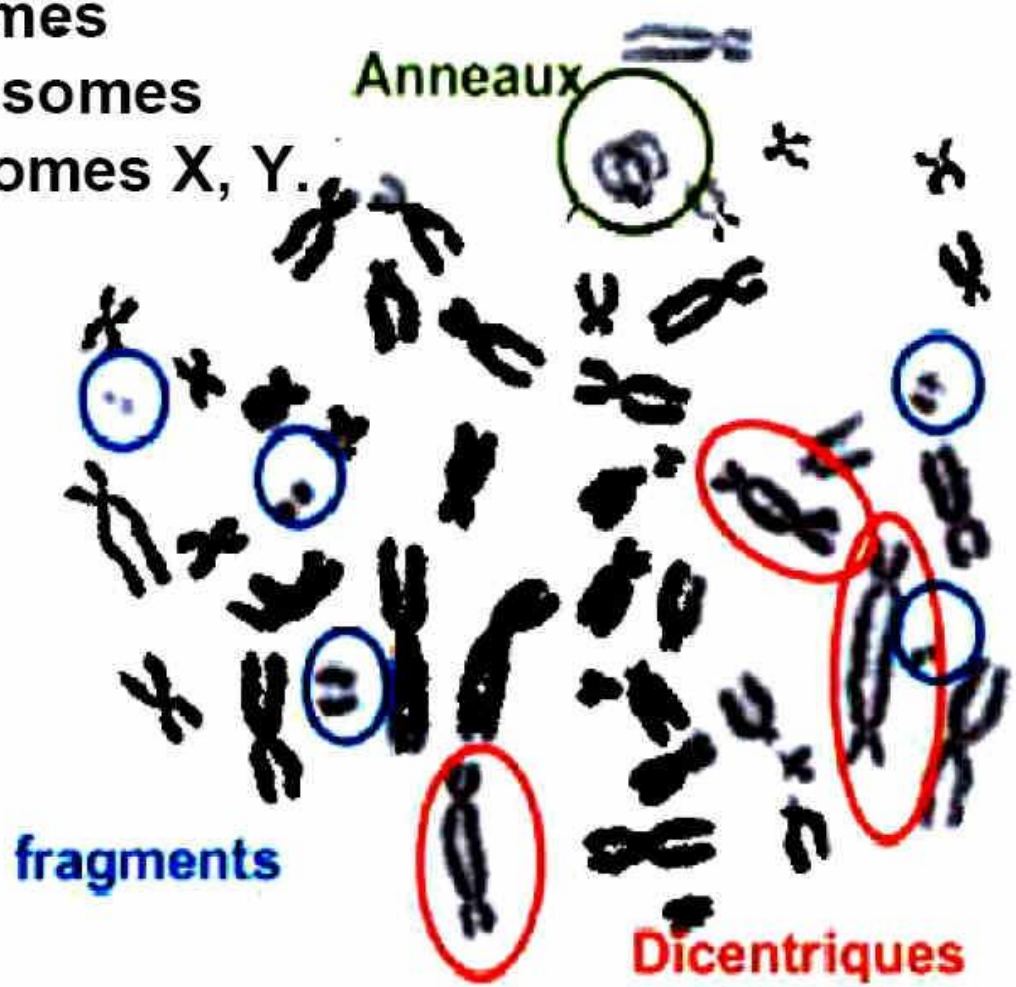
= 46 chromosomes

* 22 paires autosomes

* 1 paire gonosomes X, Y.

Pathologie:

- Fragments
- Anneaux
- Dicentriques



une cellule qui n'est plus capable d'effectuer efficacement les réparations des dommages subis par son ADN, peut entrer dans l'un des trois états suivants

- un état de dormance irréversible, connu sous le nom de sénescence
- une mort par suicide cellulaire, également connu sous le nom d'apoptose ou mort cellulaire programmée
- une division cellulaire non contrôlée qui va conduire à la formation d'une tumeur cancéreuse.

Lésions naturelles et lésions par irradiation

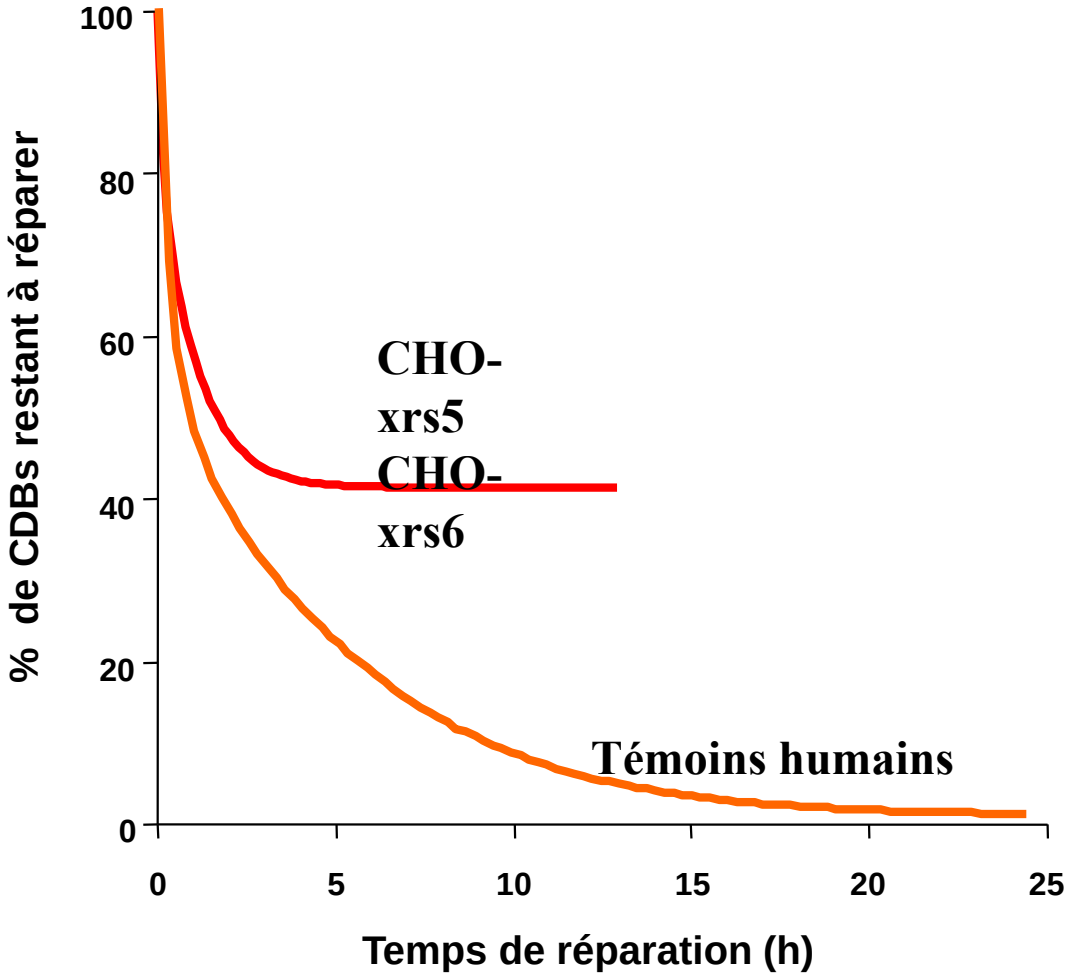
	Nombre de lésions par seconde et par noyau
Lésions naturelles dues au métabolisme oxydatif	2
Irradiation de 1 Gy en 1 seconde (Hiroshima)	2000
Irradiation de 1 Gy en 1 minute (radiothérapie)	33
Irradiation de 1 Gy en 1 an	0,00006
Irradiation naturelle : 2,4 mSv/an	0,00000015

Attention, toutes les lésions n'ont pas les mêmes conséquences (cassures simple brin et double brin)

©OMIRIS2004

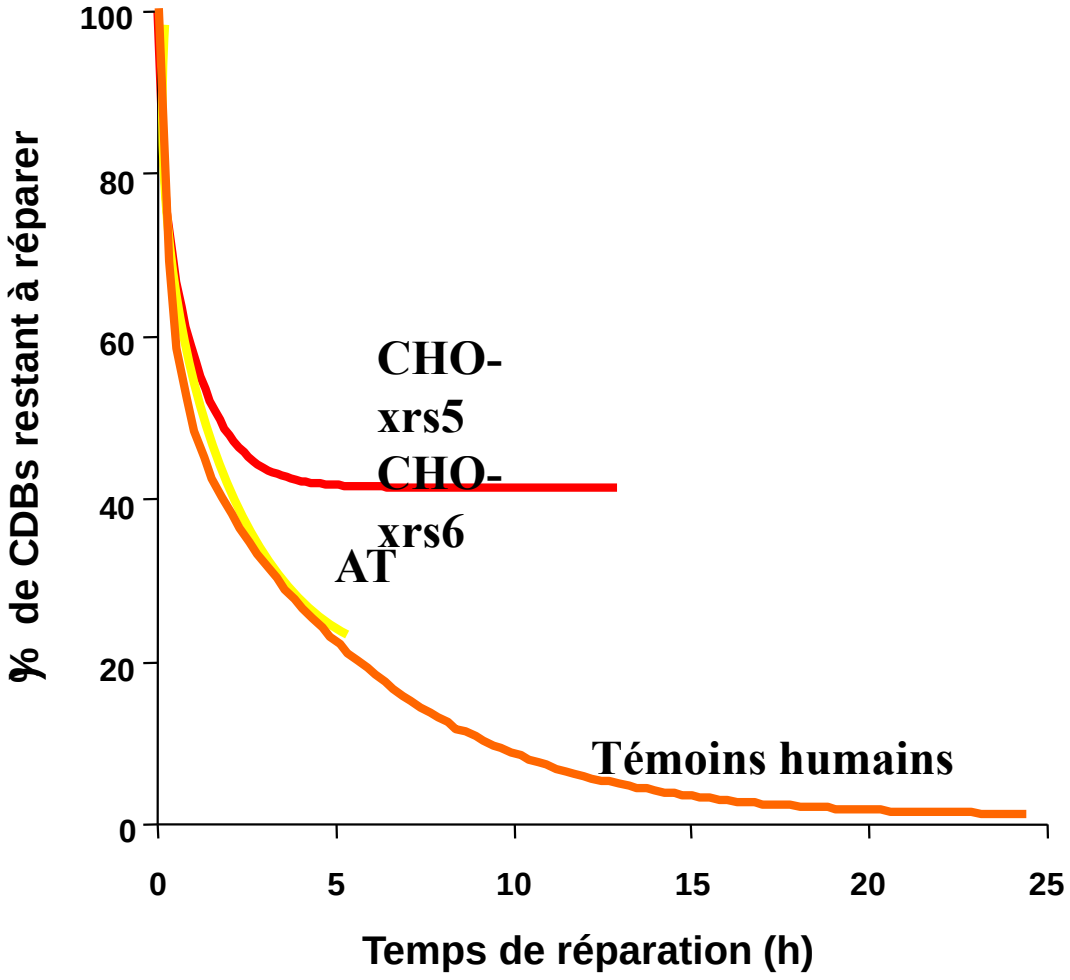
Petite histoire de la réparation des CDBs - Episode I

1985 : La réparation des CDBs des lignées radiosensibles de rongeurs



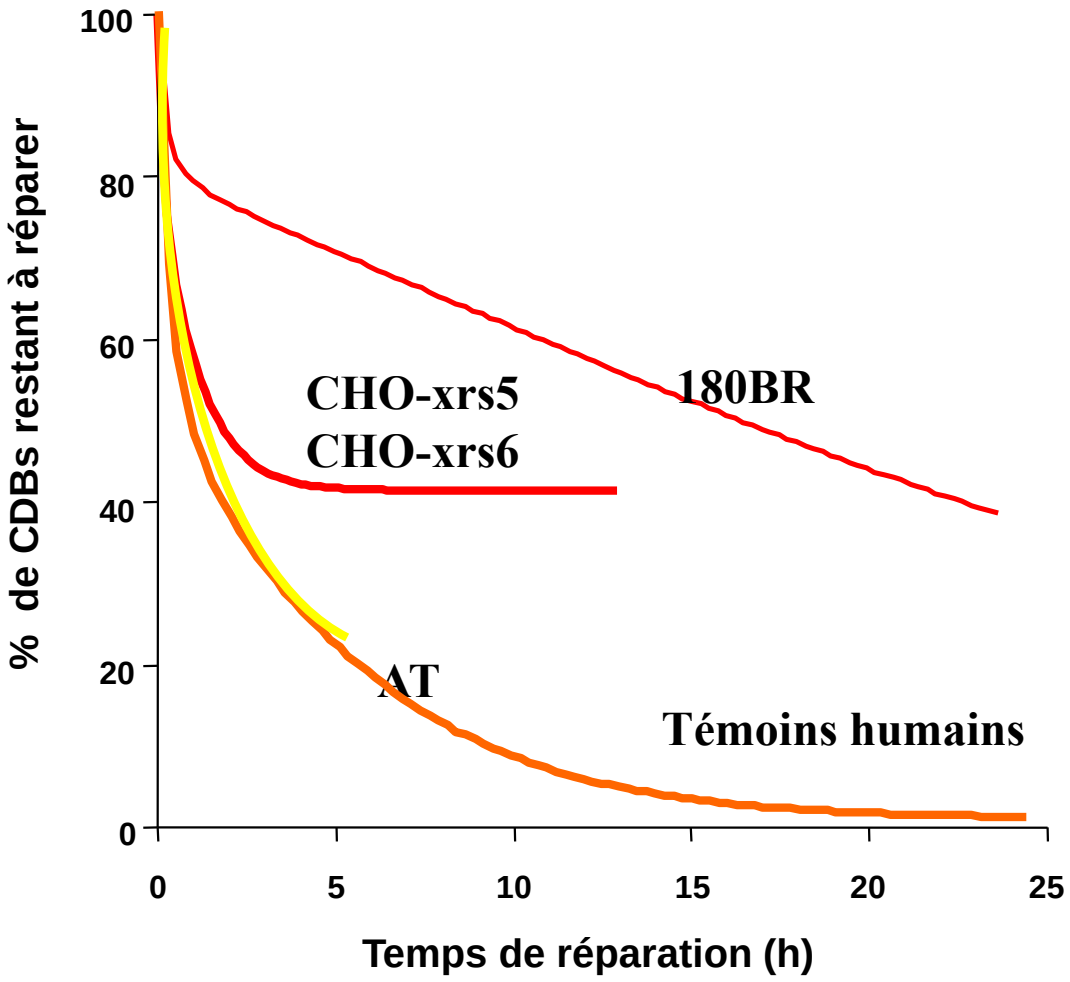
Petite histoire de la réparation des CDBs - Episode II

1985 : La réparation des DSBs des AT *paraît* normale!!! Le doute s'installe



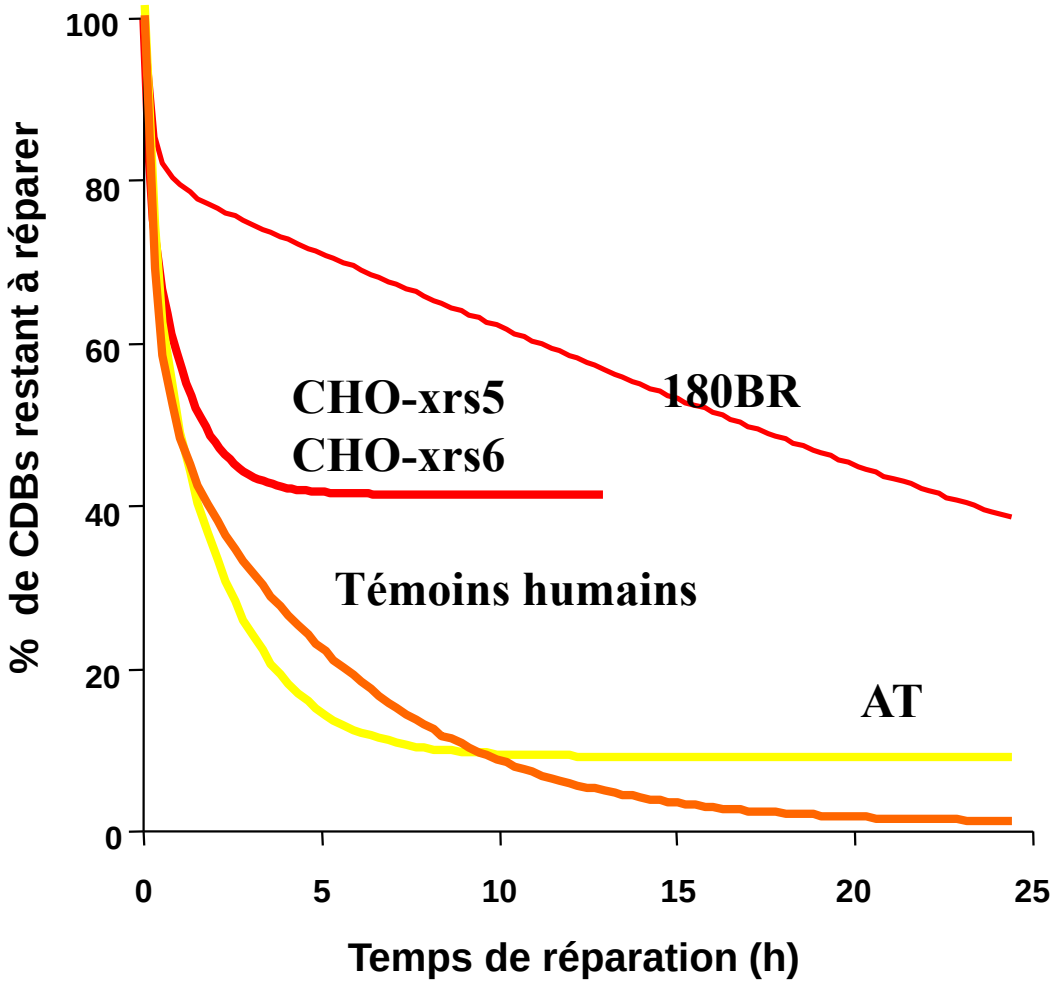
Petite histoire de la réparation des CDBs - Episode III

1995 : Arrivée d'un patient hyperradiosensible non-ataxique (180BR)



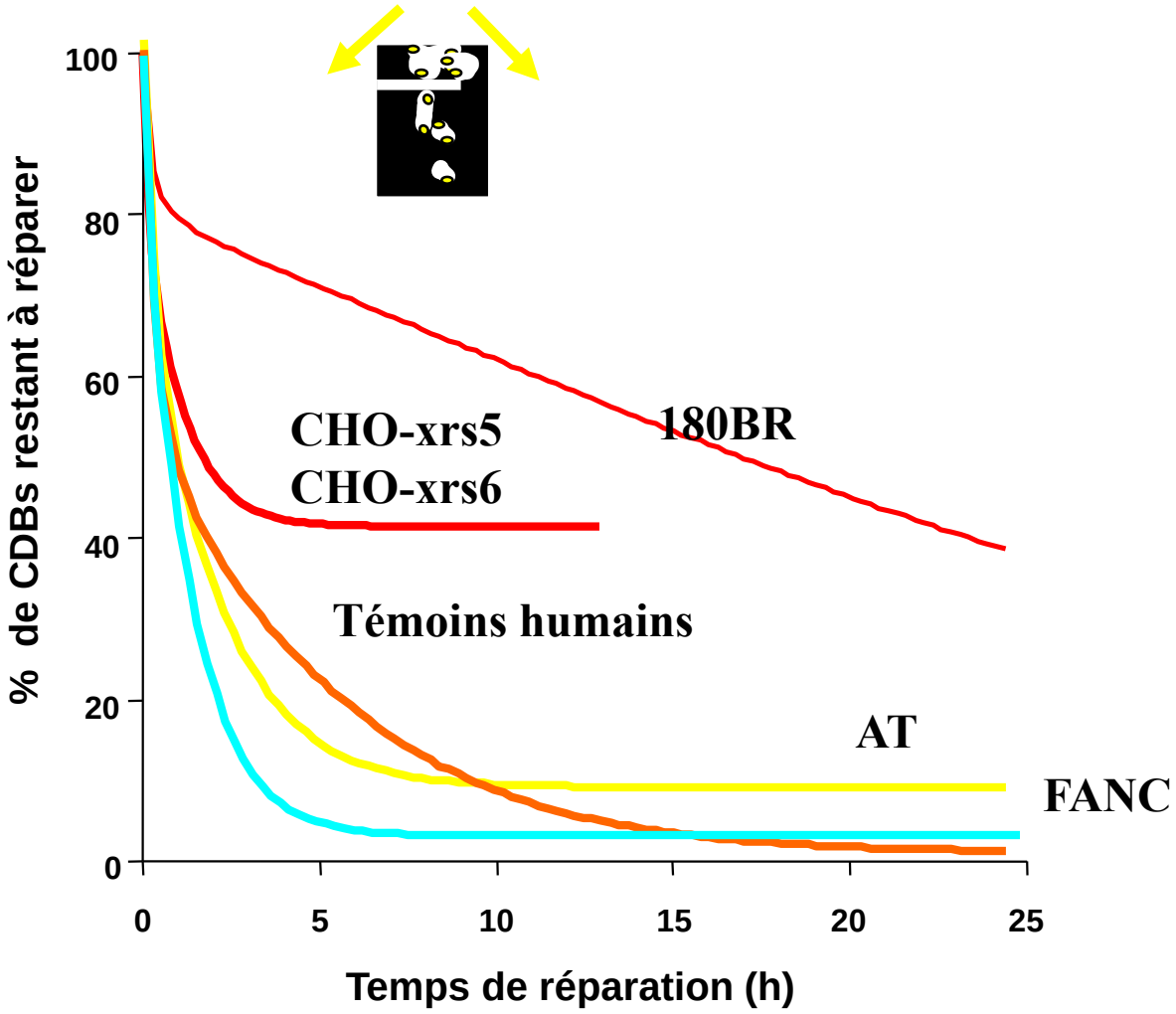
Petite histoire de la réparation des CDBs - Episode IV

1997 : Mise au point d'une technique plus fine :
les AT réparent plus vite puis plus lentement!

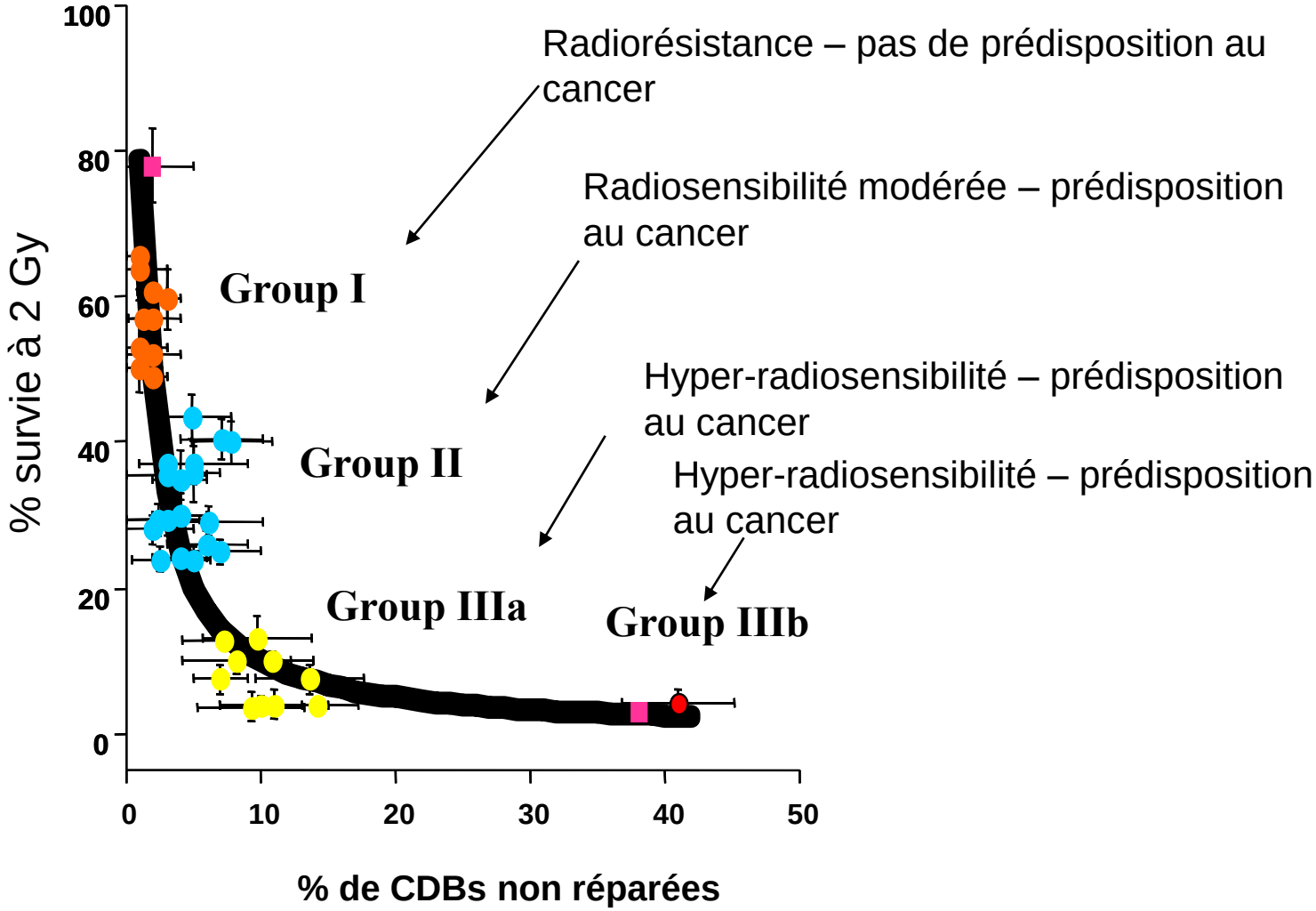


Petite histoire de la réparation des CDBs - Episode V

2000-2006 Les lignées moins radiosensibles peuvent réparer encore plus vite!!

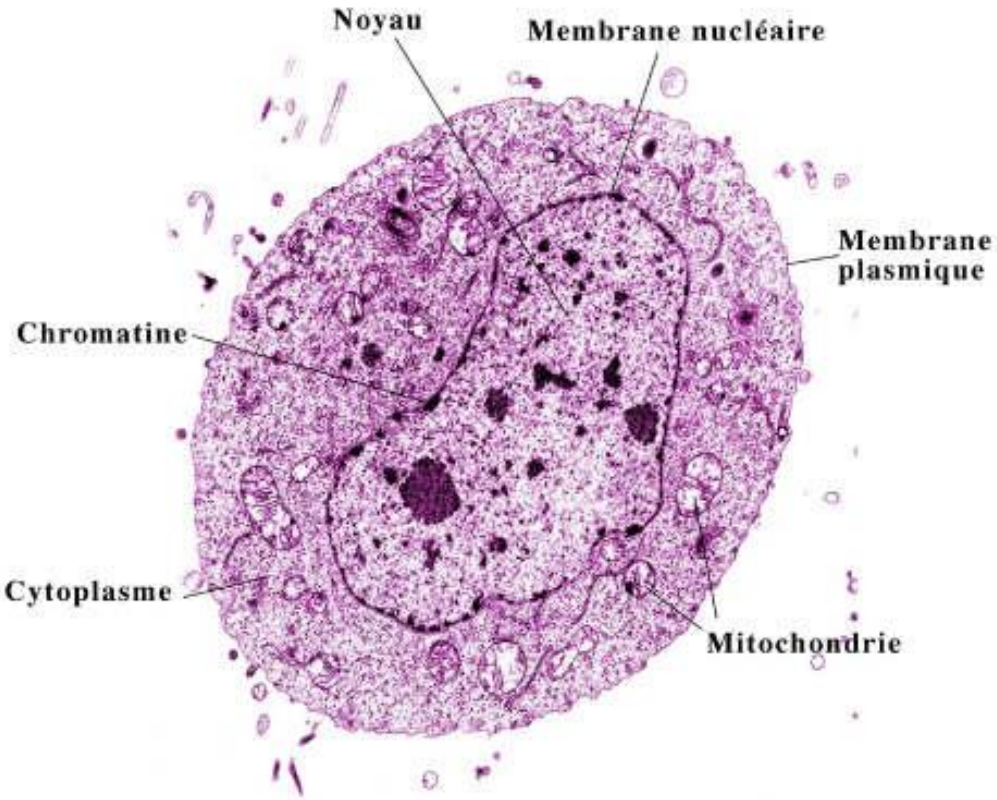


40 fibroblastes de radiosensibilité différentes, 10 maladies génétiques, 5 techniques différentes



Joubert et al.,Adv DNA Repair, 2007
Joubert et al., Int J Radiat Biol, 2008
Varela et al., 2009 Nature Med

Les atteintes cellulaires



Les cellules se multiplient par la division cellulaire

Les lésions cellulaires peuvent être responsables de :

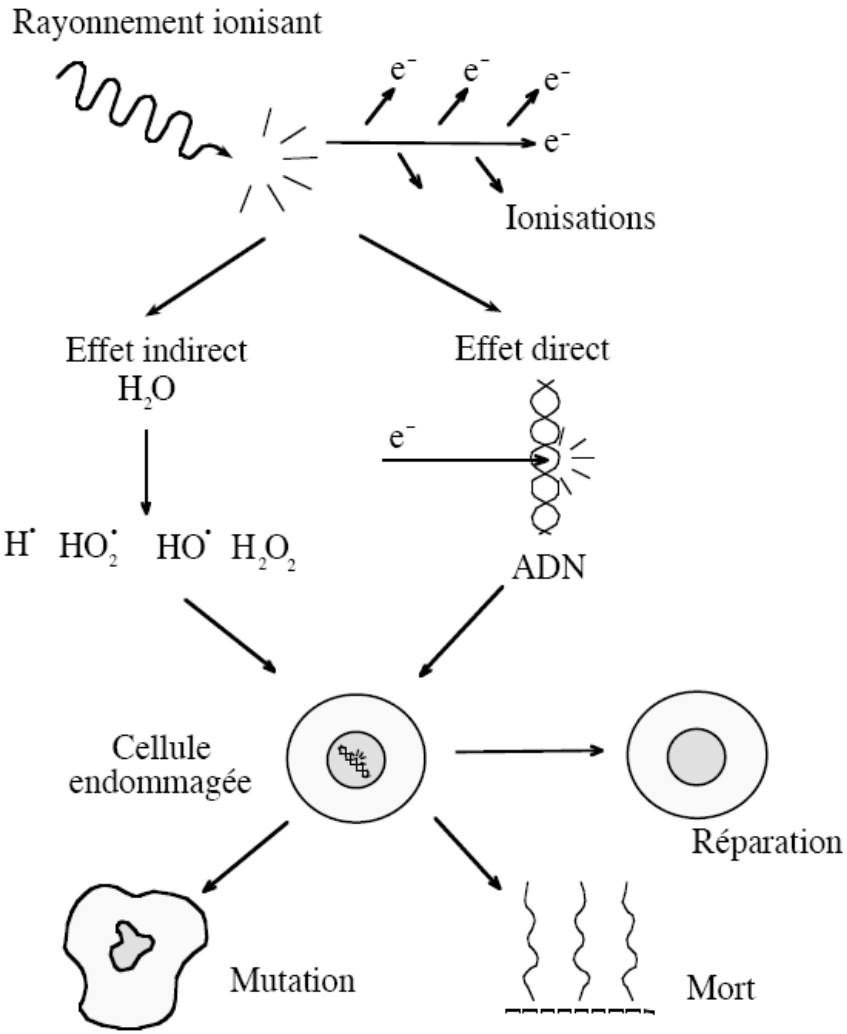
1. La mort immédiate de la cellule
2. L’apoptose (mort cellulaire programmée)
3. La mort différée de la cellule (du fait de lésions non réparées la cellule perd sa capacité à se diviser)
4. La mutation

Les effets cellulaires:

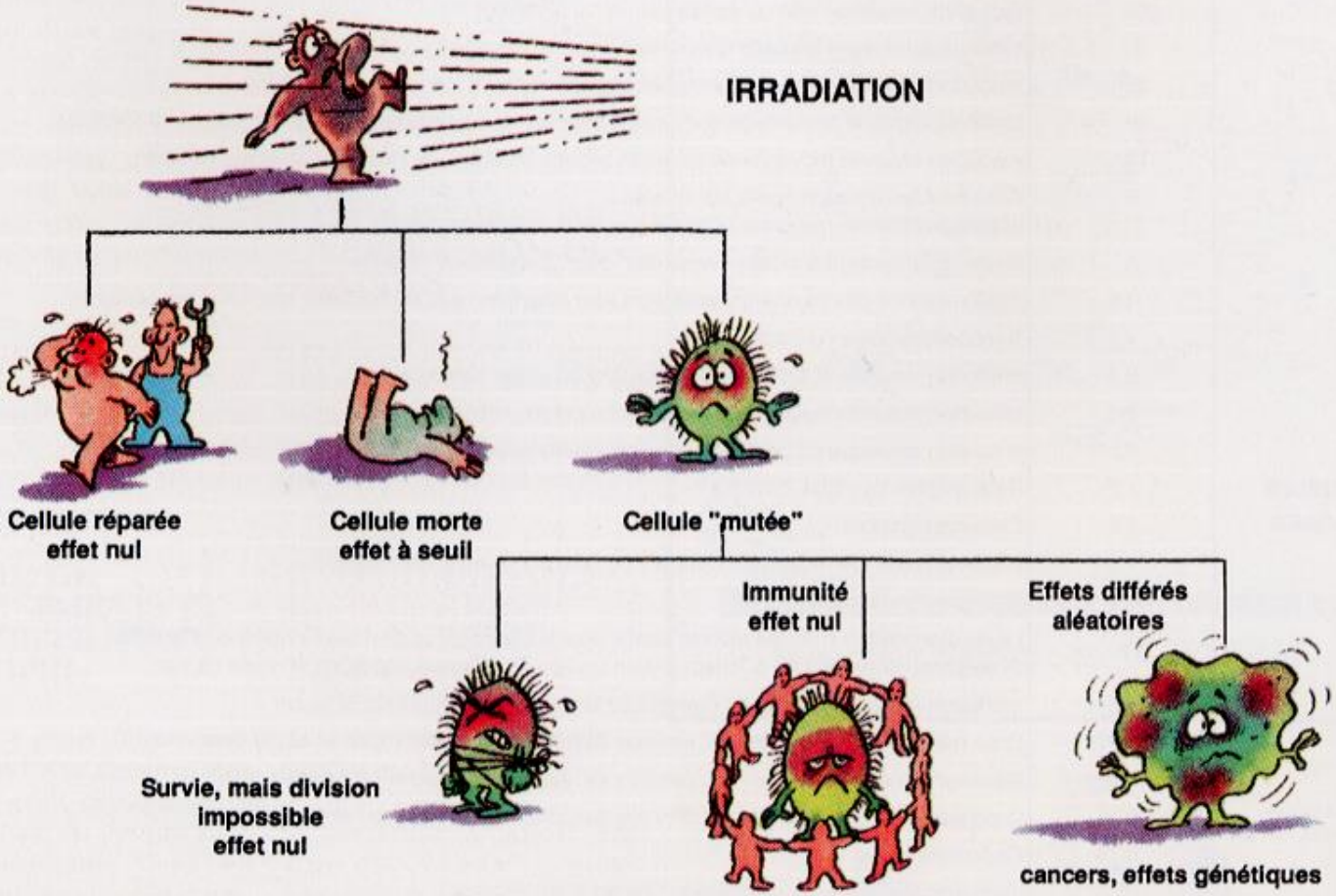
Une cellule est d'autant plus radiosensible si:

- Elle est jeune.
- Elle est immature.
- Elle est indifférenciée.
- Elle se multiplie rapidement.

(Loi biologique de Bergonié-Tribondeau)


Rayonnement ionisant
e⁻
e⁻
e⁻
e⁻
Ionisations
Effet indirect
H_2O
Effet direct
e⁻
$H^{\bullet}$ $HO_2^{\bullet}$ $HO^{\bullet}$ H_2O_2
ADN
Cellule endommagée
Réparation
Mutation
Mort

CONSEQUENCES DE L'IRRADIATION DES CELLULES



Les mécanismes de réparation pour les faibles doses

Point sur les connaissances actuelles

Un nouveau concept a émergé....
une défense au moindre coût

état basal : métabolisme oxydatif / irradiation naturelle

- 3000 CSB / cellule / jour
- 8 à 50 CDB / cellule / jour
- systèmes de réparation basal activés

très faible dose (qq mGy) et débit de dose (< 5 mGy / min)

Hypersensibilité à très faible dose

- pas de signalisation supplémentaire
- les lésions complexes ne sont pas réparées
- mort cellulaire

Rothkamm - Lobrich. *PNAS 2003* ; Collis. *J Biol Chem 2004*

et pour quelques mGy de plus

- signalisation, communication intercellulaire (bystander) destiné à éliminer les cellules voisines (instabilité génétique induite) et à solliciter les cellules de remplacement dans le tissu
- sans induction de systèmes de réparation
- les lésions simples sont réparées
- les lésions complexes conduisent à l'apoptose

une défense au moindre coût …

de quelques mGy à # 100 - 200 mGy

- signalisation
- induction de systèmes de réparation
- leur efficacité diminue avec la dose
- apoptose / réparation

La réparation d'ADN peut être à l'origine d'erreur donc mutagenique ce qui peut augmenter le risque de cancer.

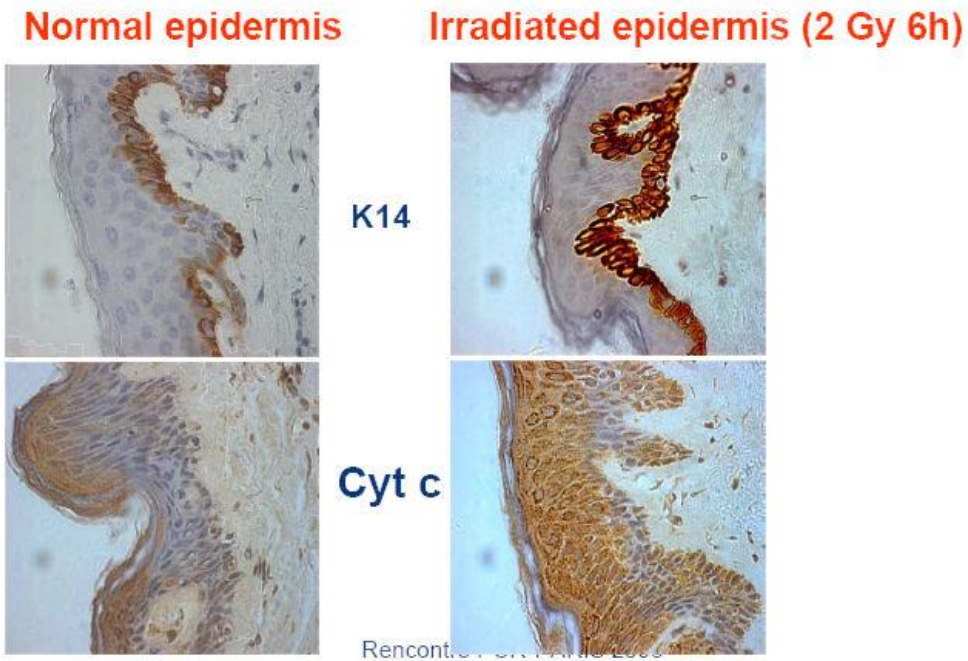
- --> Extrapolations des effets de doses élevée aux faibles doses ne correspond pas à la réaction réelle aux RI des cellules vivantes

au delà de 100 - 200 mGy

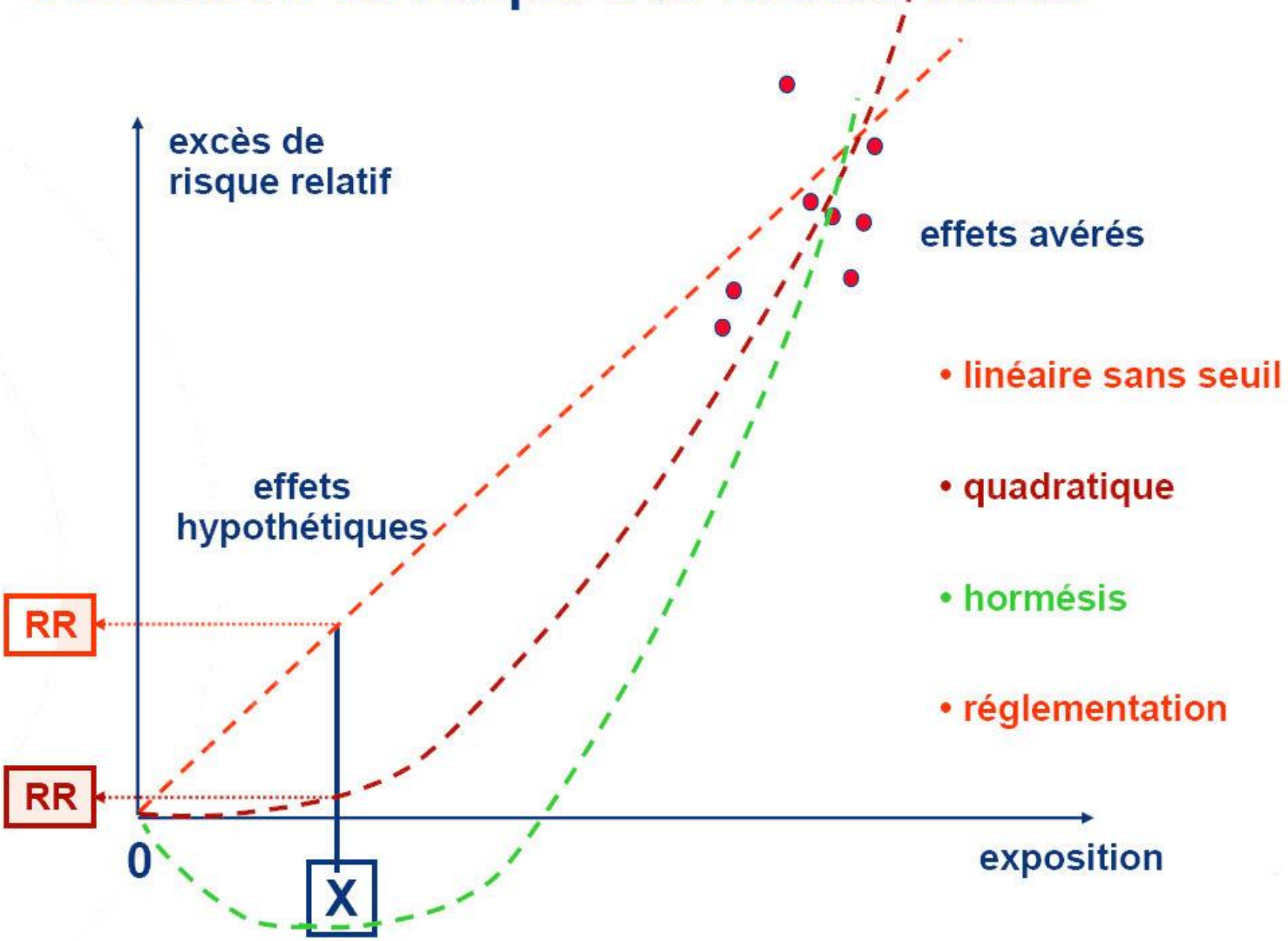
- la réparation est impérative pour la fonction tissulaire
- les lésions complexes sont réparées avec risque d'erreur
- la cancérogénicité augmente
- le risque de cancer est le prix de la réparation
- tissus protégés par taux élevé d'apoptose (grêle)

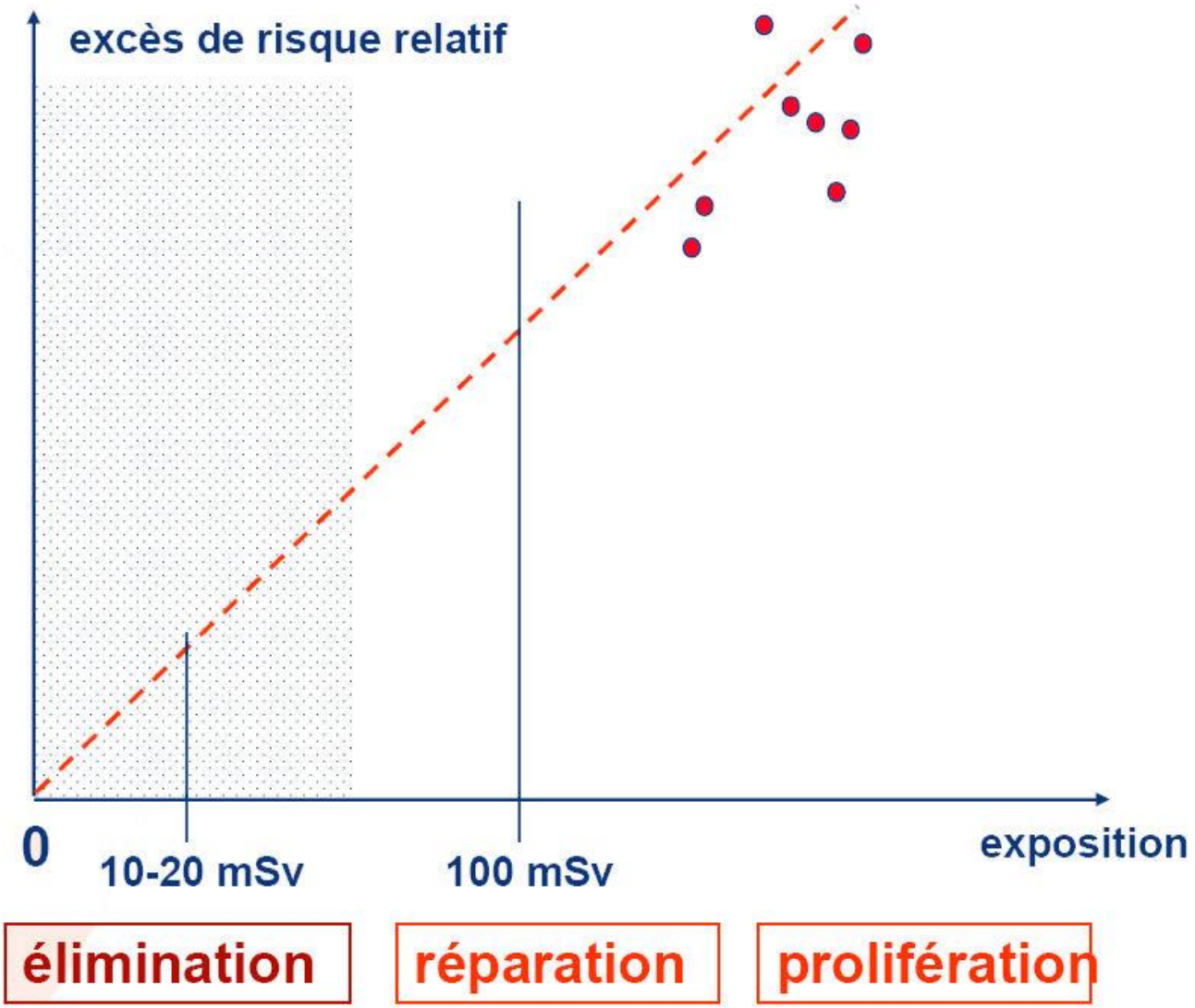
Au-dessus de 500 mGy

- on observe une prolifération stimulée, afin de compenser la mort cellulaire. Les divisions de cellules interfèrent la réparation et augmentent la probabilité des erreurs.
- **facteur épigénétique**

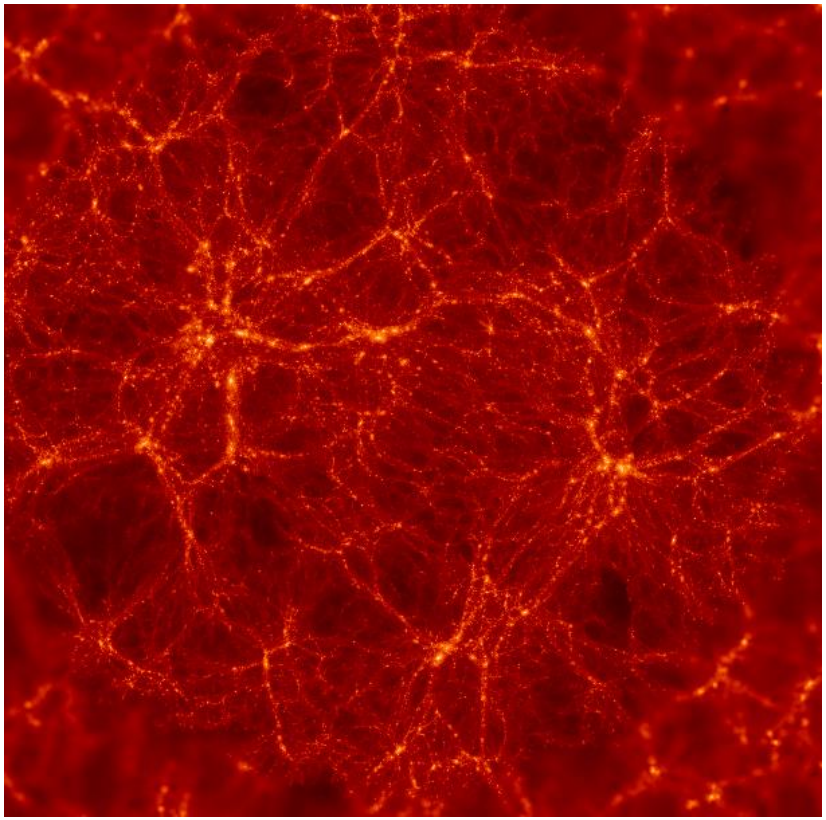


évaluation du risque des faibles doses




excès de risque relatif
0
10-20 mSv
100 mSv
exposition
élimination
réparation
prolifération

Les atteintes tissulaires



1.LES EFFETS SUR L'HOMME.

Ils dépendent de plusieurs facteurs qui déterminent la gravité des conséquences sanitaires:

1°) L'importance de la dose reçue.

Elle varie selon :

*** Le type de rayonnements W_R et TEL pour les α, β, γ, x, n….**

*** Les énergies en MeV**

*** La granulométrie des particules et leurs formes chimiques**

*** La radiosensibilité des tissus W_T et EBR (sein, moelle osseuse….)**

2°) La dose délivrée dans le temps ou débit de dose en Sv/h:

Plus le débit de dose est élevé, plus l'organisme aura des difficultés à réparer les dommages moléculaires et cellulaires radio-induits.

Importance du débit de dose

Lésions naturelles et lésions par irradiation

	Nombre de lésions par seconde et par noyau
Lésions naturelles dues au métabolisme oxydatif	2
Irradiation de 1 Gy en 1 seconde (Hiroshima)	2000
Irradiation de 1 Gy en 1 minute (radiothérapie)	33
Irradiation de 1 Gy en 1 an	0,00006
Irradiation naturelle : 2,4 mSv/an	0,00000015

Attention, toutes les lésions n'ont pas les mêmes conséquences (cassures simple brin et double brin)

©OMIRIS2004

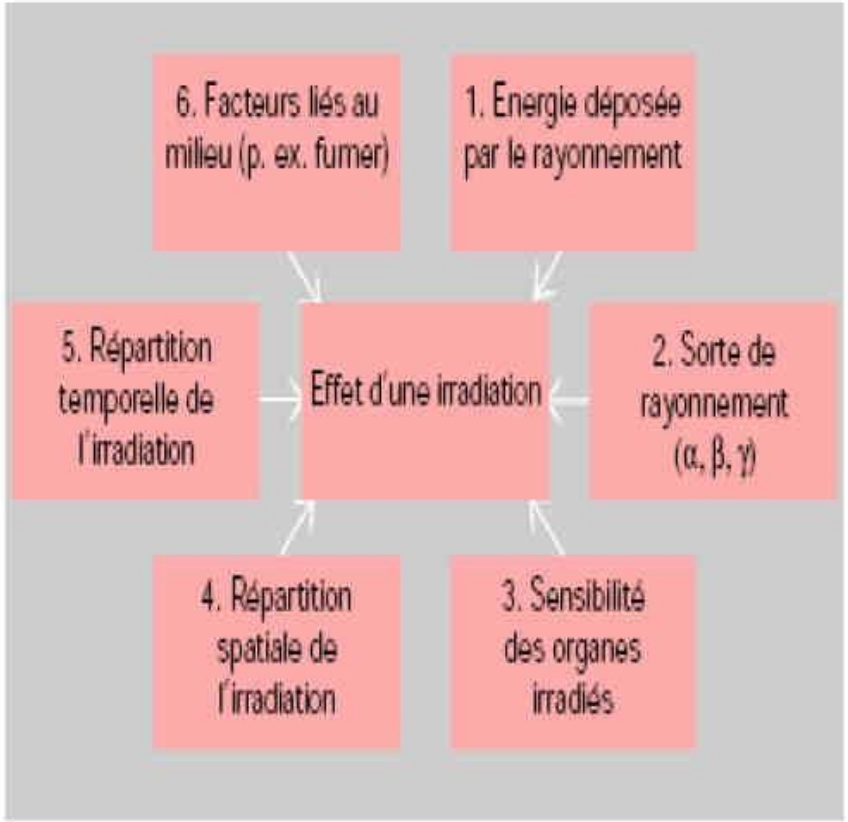
3°) Les modalités d'exposition.

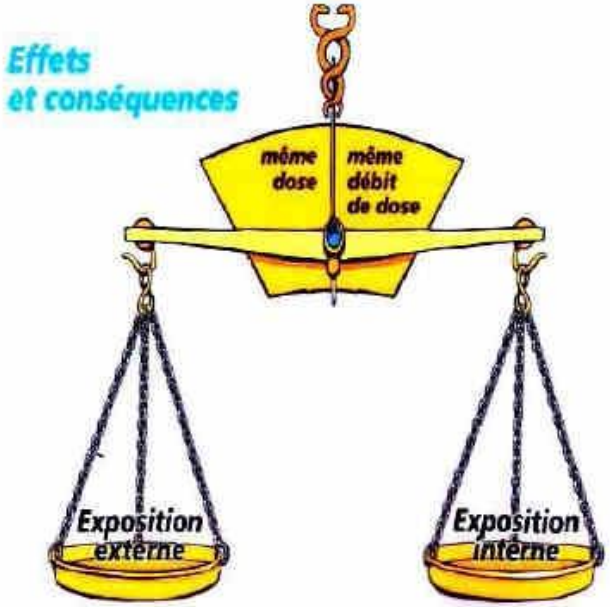
*Externe, interne ou mixte.
*Localisée ou généralisée.
*Selon les tissus touchés dont la radiosensibilité varie selon W_T.
*Homogène ou hétérogène.
*Aiguë ou chronique.
*Simple ou complexes (α, β, γ, x, n….)
*Fractionnée et étalée dans le temps…

CHANGEMENTS EN RADIOPROTECTION

TISSUS/ORGANES	W_T 1990	W_T 2007
Gonades	0, 20	**0, 08**
Poumons	0, 12	0, 12
MOR	0, 12	0, 12
Estomac	0, 12	0, 12
Côlon	0, 12	0, 12
Thyroïde	0, 05	0, 04
Foie	0, 05	0, 04
Œsophage	0, 05	0, 04
Seins	0, 05	**0, 12**
Vessie	0, 05	0, 04
Cerveau		**0, 01**
Peau	0, 01	0, 01
Surface des os	0, 01	0, 01
Autres tissus	0, 01	**0, 12**
Glandes salivaires		**0, 01**
Corps entier	1,00	1, 00

CIPR/ICRP


6. Facteurs liés au milieu (p. ex. fumer)
1. Energie déposée par le rayonnement
5. Répartition temporelle de l'irradiation
Effet d'une irradiation
2. Sorte de rayonnement (α, β, γ)
4. Répartition spatiale de l'irradiation
3. Sensibilité des organes irradiés


Effets
et conséquences
même dose
même débit de dose
Exposition externe
Exposition interne

Effets déterministes

Les effets déterministes ou non aléatoires

Ils apparaissent dès que la dose reçue dépasse une valeur seuil.

Ce sont en général des effets précoces (sauf pour la cataracte) dus à des pertes cellulaires.

Les effets diffèrent selon que l'irradiation est globale ou partielle, que la dose reçue l'a été en une seule fois (irradiation aiguë) ou en plusieurs fois (irradiation chronique).

La gravité est proportionnelle a la dose

1°) Cas de l'irradiation globale, généralisée.

-a) Un syndrome initial: Asthénie, anorexie, hyperthermie, nausées, vomissements…., à partir de 1 Gy.

-b) Phase de latence: Asymptomatique.

-c) Phase d'état:

•Syndrome hématopoïétique(> 0,5 Gy): Chute des lymphocytes, anémie, leucopénie, thrombopénie: Aplasie médullaire

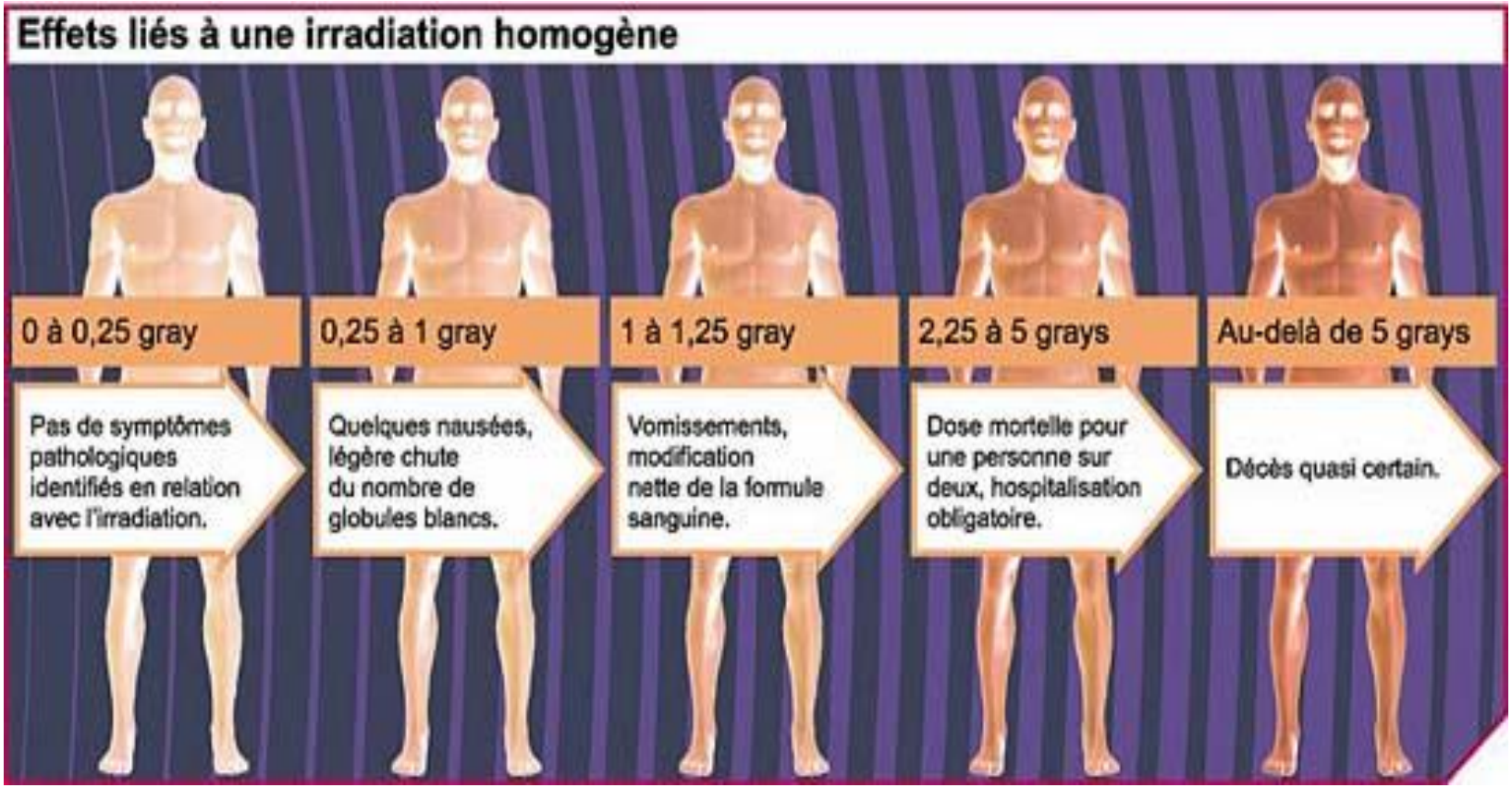
DL_{50}= 4,5 Gy

•Syndrome digestif(> 7 Gy): Diarrhées, ulcérations, infections, hémorragies digestives, péritonites et sépticémies.

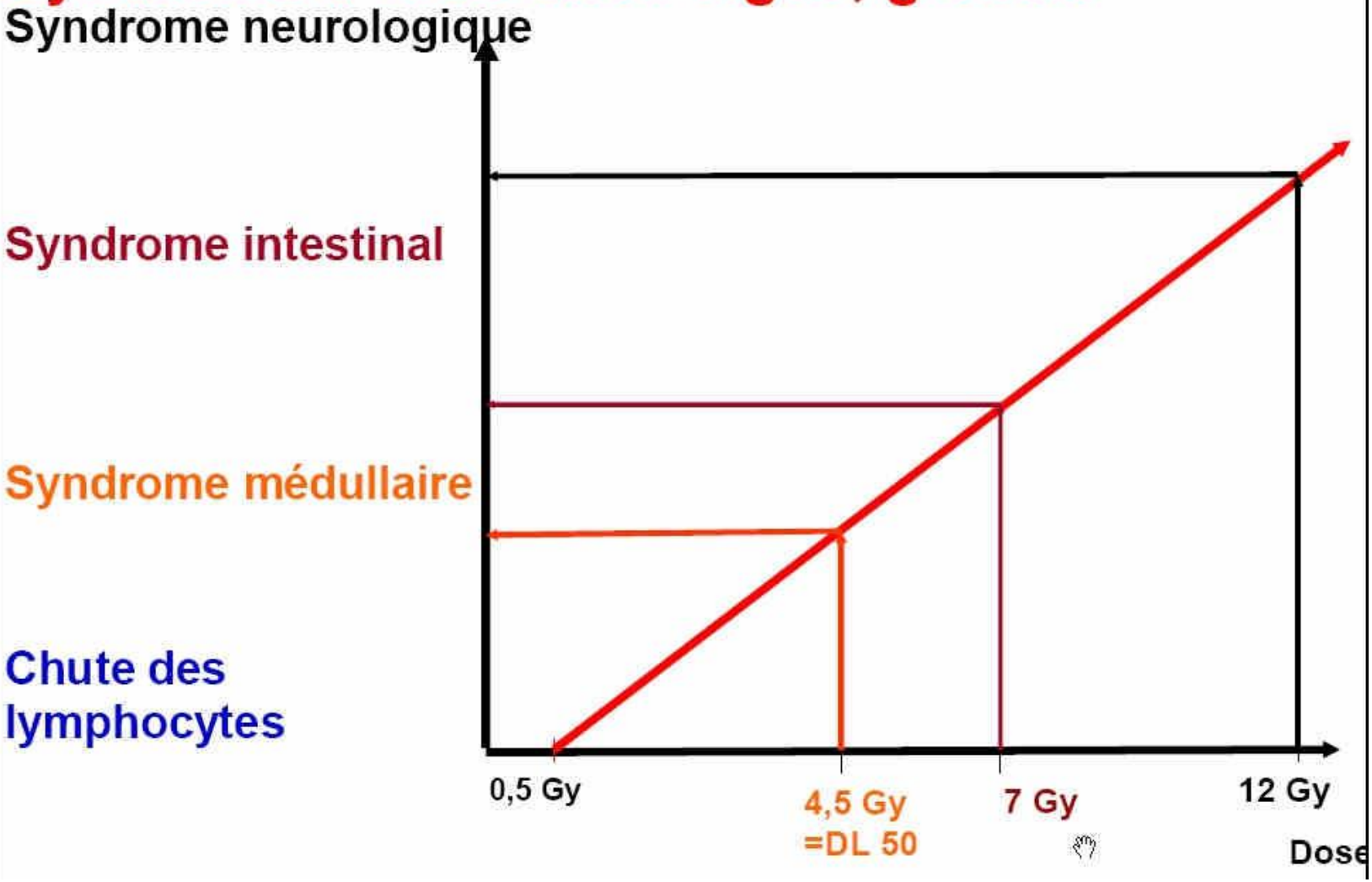
•Syndrome neuro-végétatif(> 12 Gy): Confusion mentale, désorientation tempo-spatiale, crises convulsives, coma…

Effets déterministes

Exposition corps entier



Syndrome d'irradiation aiguë, globale



2°) Cas de l'irradiation partielle, localisée.

Elle peut porter sur certains organes radio-sensibles notamment:

***a- La pilosité.**

***b- La peau.**

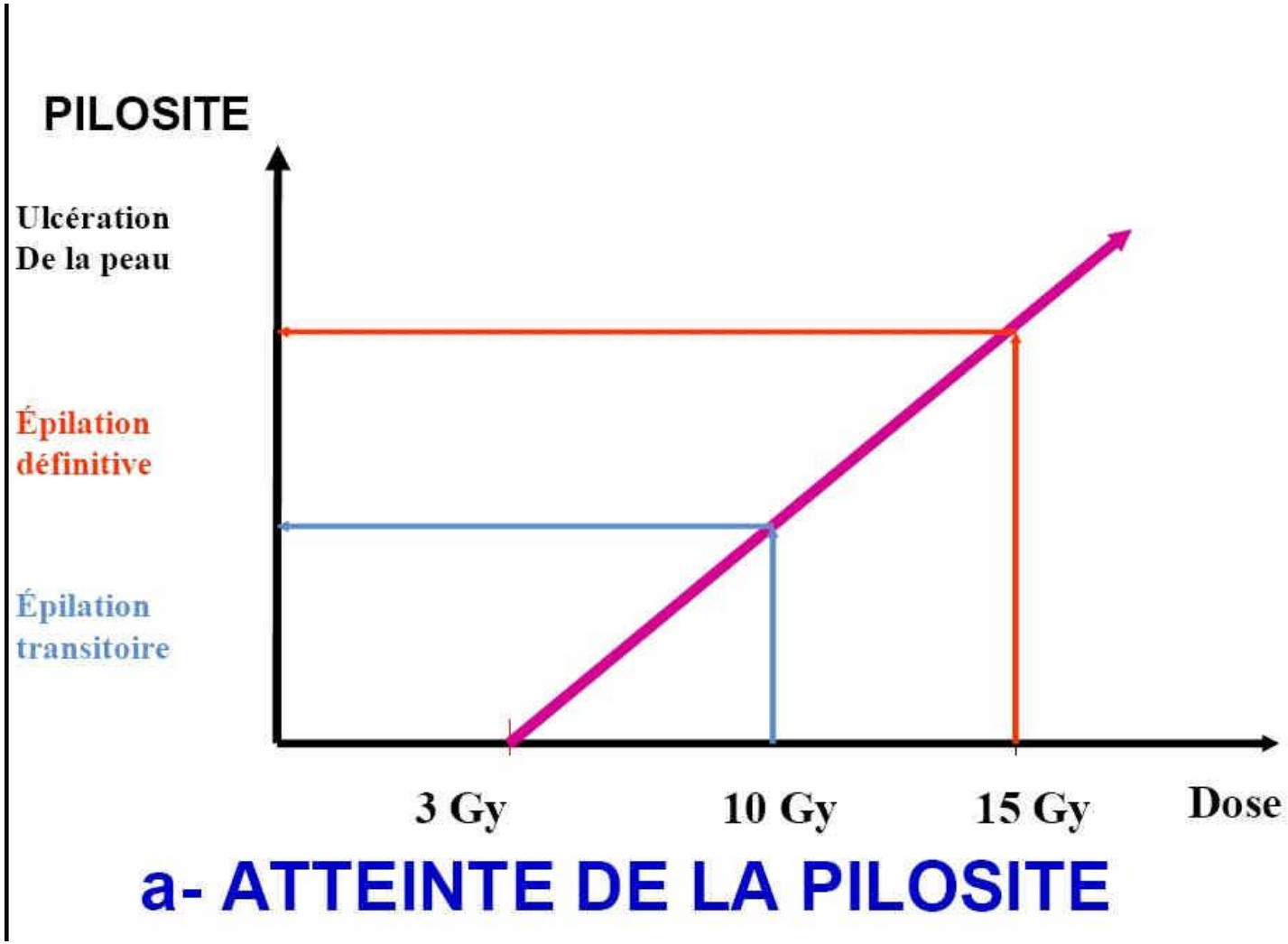
***c- Les yeux.**

***d- Les gonades.**

***e- La thyroïde.**

***f- Les poumons.**

***g- IN UTERO.**



a- ATTEINTE DE LA PILOSITE

a)- Atteinte de la peau: Radiodermite.

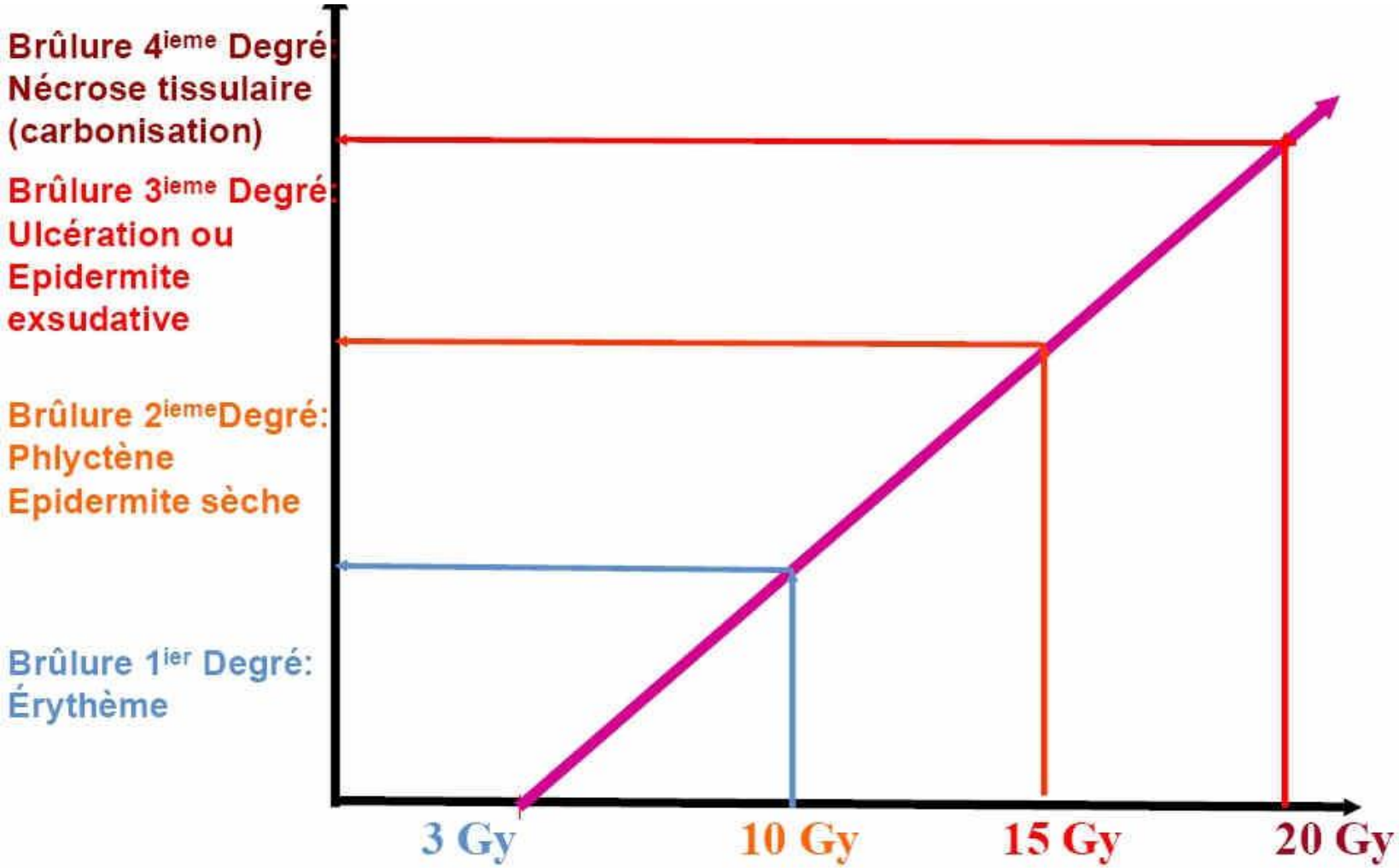
1°) Pour une exposition aigue.

On distingue 4 stades de « brûlure radiologique » selon l'importance de la dose reçue.

- Érythème à 3 Gy.
- Epidermite sèche à 10 Gy.
- Epidermite exsudative à 15 Gy.
- Radionécrose épidermique et dermique à 20 Gy.

2°) Pour une exposition chronique.

- Épilation.
- Radiodermite: Atrophie ou hyperplasie avec acanthose épidermique, sclérose dermique, télangiectasies, ischémie, dyschromie puis évolution vers la kératose, les ulcérations douloureuses et les non-cicatrisations spontanées.
- Cancérisation dans 20 à 30% des cas avec épithéliomas spino et baso-cellulaires.



b- ATTEINTE AIGUE DE LA PEAU

Exposition des mains d'un chercheur dans le faisceau d'un accélérateur de particules. - Photo Institut Curie

Atteintes cutanées
Accident de source de gammagraphie (CND)

J + 4

J + 18

b) Atteinte des autres organes.

- a) Les yeux

Des opacités du cristallin si la dose dépasse 2 Gy et une cataracte apparaît à partir de 8 Gy.

- b) La stérilité:

* Chez l'homme est transitoire pour des doses de 0,5 Gy et définitive à partir de 6 Gy
* Chez la femme, stérilité provisoire à 3 Gy et définitive à partir de 10 Gy.

-c) Le poumon

Une exposition du poumon à 8 Gy, le risque de fibrose est majeur.

- d) La thyroïde

Une exposition de la thyroïde à 10 Gy provoque une hypothyroïdie.

Effets tératogènes

·1) PHASE DE PRE IMPLANTATION :

- Fécondation jusqu'au 8ième jour.

Les cellules qui se divisent (blastocytes) sont indifférenciées et totipotentes.

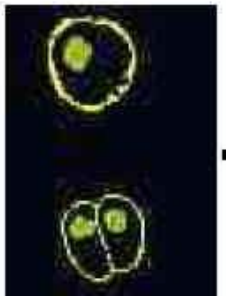
- Une irradiation à ce stade peut provoquer:

* Un effet létal: Échec de l'implantation ou mort de l'oeuf.
* Ou un développement normal de l'œuf.

(loi du tout ou rien ?)

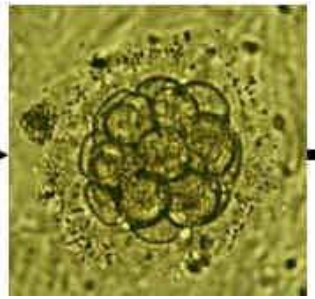
Avortement spontané 15%

2 cellules



8 (2^3) cellules

Morula (2^x); blastula, gastrula



Nidation (implantation)
Dans l'utérus

2°) DE LA 2ème SEMAINE AU 2ème MOIS: L'ORGANOGENESE.

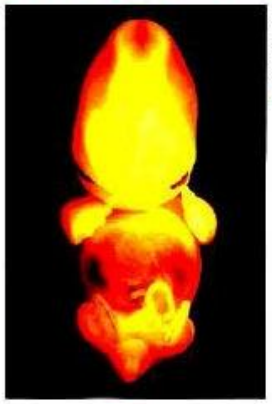
Les différents organes de l'embryon se mettent en place.

En fonction du stade de l'organogenèse au moment de l'irradiation, les conséquences seront différentes et se traduiront par des:

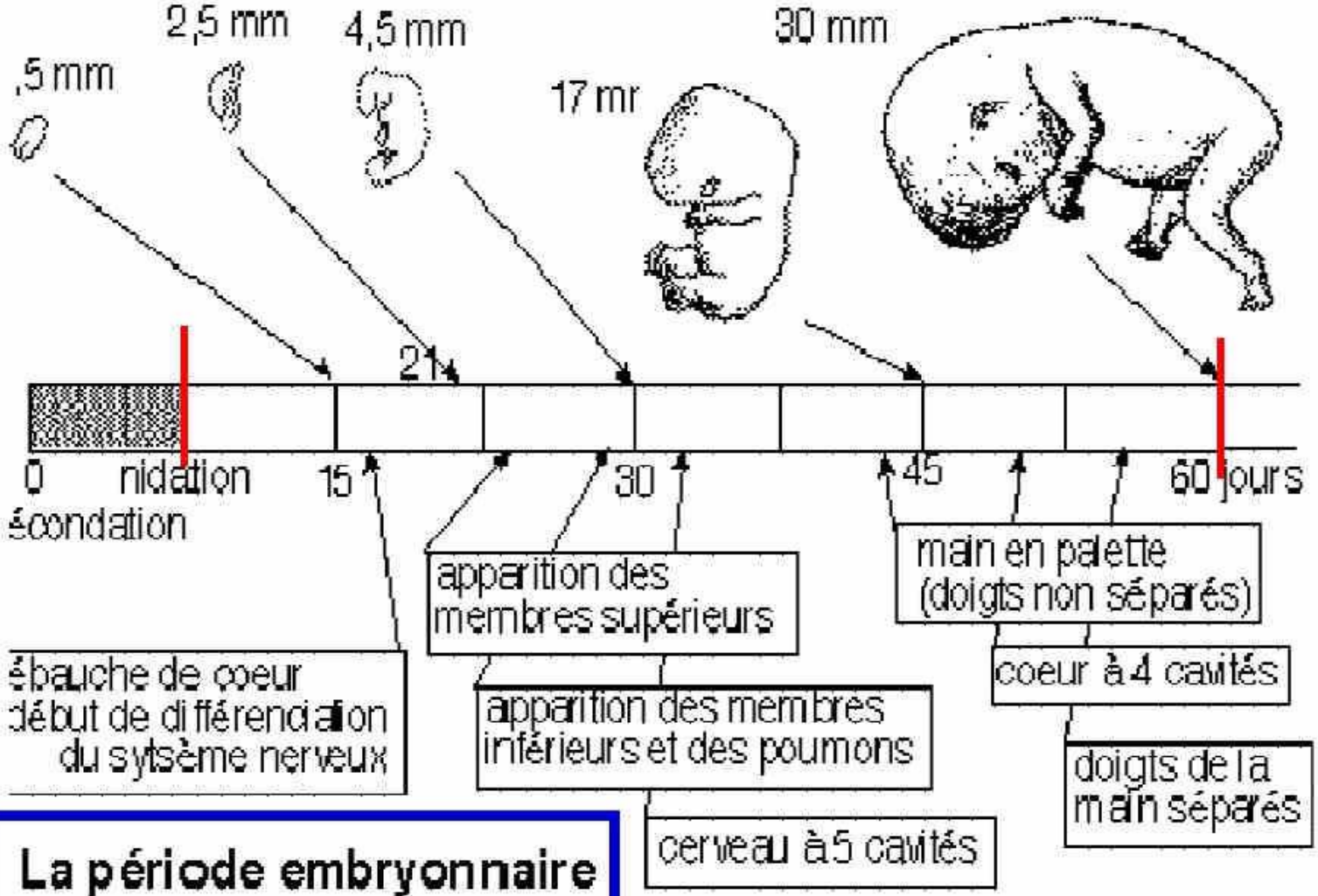
MALFORMATIONS CONGENITALES

Ces effets de nature déterministe apparaissent pour une dose-seuil de 100 mSv

Incidence naturelle des malformations congénitales: 3% à 5%



Embryon humain de six semaines chez lequel se dessinent les doigts. Ces tissus seront éliminés par apoptose à 7-8 semaines.



La période embryonnaire

·3°) DE LA 8ème A LA FIN DE LA GROSSESSE: STADE FŒTAL.

L'organogenèse se complète et la croissance des organes se développe.

Il se déroule en 2 phases:

a) De la 8ième à la 15ième semaine:

Développement intense du système nerveux central dont les neuroblastes++++.

Les conséquences d'une exposition à ce stade:

RISQUE DE RETARD MENTAL AVEC BAISSE DU QI (> 30 Sv $^{-1}$ et dose-seuil de 500 mSv) .

Incidence naturelle des retards mentaux graves: 0,5%.

-b) Au-delà de la 15ième semaine.

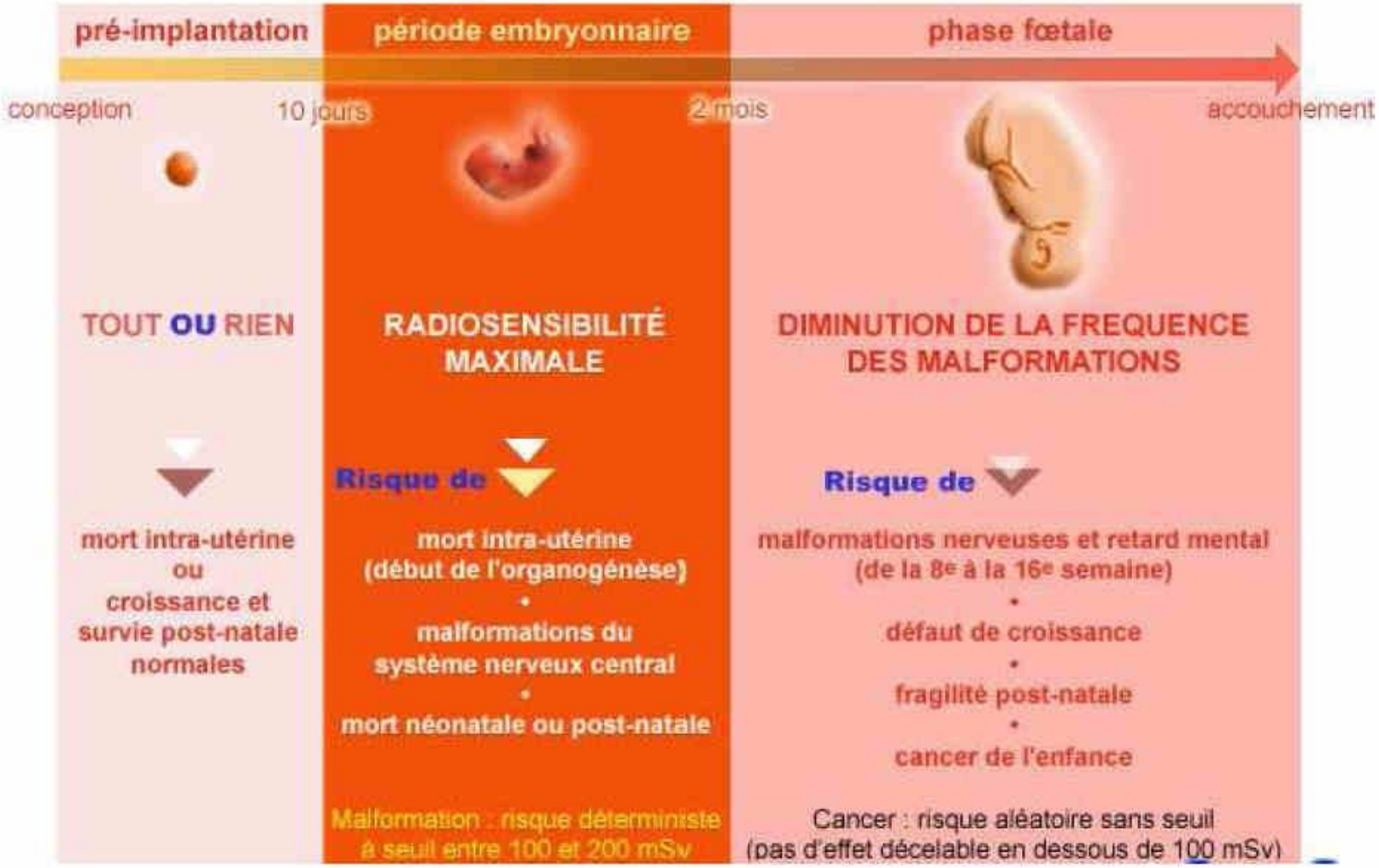
Une irradiation sera responsable:

***TROUBLE DE LA CROISSANCE SANS MALFORMATION:**
Mal-développements.
Microcéphalie, hydrocéphalie, spina-bifida, retards staturo-pondéraux, retards mentaux…

***RISQUE DE CANCERS : X 2 à 3 PAR RAPPORT A LA POPULATION.**

Risque naturel de 0 à 15 ans= 0,3%

Effets sur l'embryon et le fœtus



Effets tératogènes

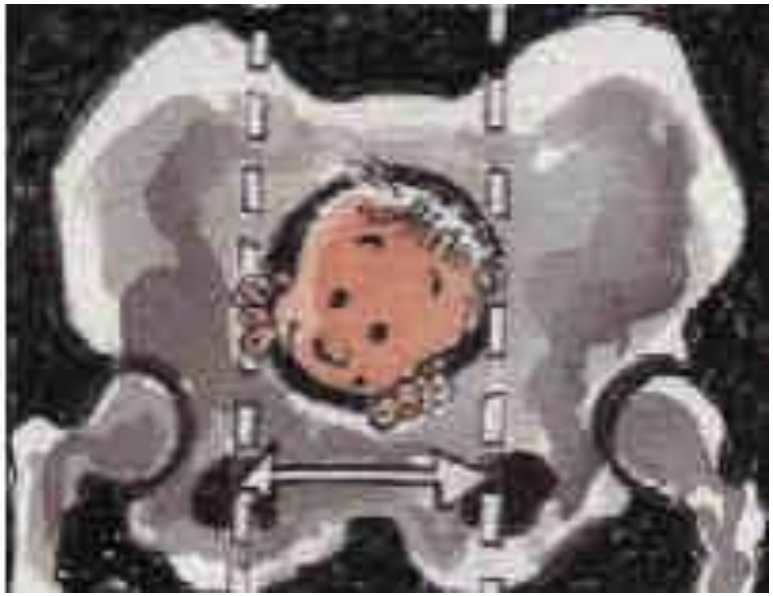
En pratique

Éviter d'irradier toute femme enceinte.

En cas de grossesse méconnue, les conséquence sont fonction de l'âge du fœtus et des doses reçues.

- doses inférieures à 0,1 Gray : aucune mesure particulière, si ce n'est éviter une nouvelle irradiation.
- entre 0,1 et 0,2 Gray : attitude à discuter avec les parents en fonction du contexte familial et clinique.
- doses supérieures à 0,2 Gray : une interruption thérapeutique de grossesse peut être conseillée.

Cas concret : la pelvimétrie



Dosimétrie d'une pelvimétrie pour le fœtus: 8 mGy.

EFFETS CANCÉROGÈNES D'UNE IRRADIATION PRÉNATALE (**)

		Pelvimétrie	*Témoin*	*Excès*	
Leucémies	Enfant unique (10 %) (*)	3,4 ‰	2,3 ‰	1,1 ‰	50%
	Jumeaux (50 %) (*)	2,6 ‰	1,2 ‰	1,4 ‰	220%
Autres cancers	Enfant unique	3,9 ‰	2,7 ‰	1, 2 ‰	
	Jumeaux	3, 1 ‰	2 ‰	1,1 ‰	

(*) Les mères de 10 % des enfants uniques et de 50 % des jumeaux ont subi une « pelvimétrie » (radiographies du bassin).

(**) Emprunté à : MOLE R.H., « Antenatal irradiation and childhood cancer : causation or coincidence », Br. J. Cancer, *30*, 199-208, 1974.

Résultats : Doses efficaces :

Résultats	Valeurs Moyennes
RX Conventionnels	Dose Efficace : **5 à 10 mSv**
MDCT Brilliance 40	Dose Efficace : **0.8 mSv**

On peut donc conclure, que la pelvimétrie par MDCT est environ **10 fois moins irradiante** que la pelvimétrie en clichés conventionnels

Embryon et Fœtus
Recommandations de la CIPR 84:

* Dose à l'enfant à naître < 100 mSv :
Aucune action

* Dose > 200 mSv:
Interruption Thérapeutique de Grossesse ITG recommandée.

* 100 mSv < Dose < 200 mSv:
Réflexion.

Effets Stochastiques

1. **Effets aléatoires**
2. **Se manifestent au hasard**
3. **Temps de latence élevé**
4. **Gravité indépendante de la dose**
5. **Fréquence proportionnelle à la dose**
6. **Absence de seuil connu**

2 TYPES D'EFFETS STOCHASTIQUES:

1°) LES CANCERS RADIO-INDUITS.

MUTATION D'UNE CELLULE SOMATIQUE
= CANCER.

2°) LES EFFETS GENETIQUES.

MUTATION D'UNE CELLULE GERMINALE
= EFFET GENETIQUE.

1°) Les cancers radio-induits

- Ils sont évidents à fortes doses.

- Existe-il une dose-seuil à faibles doses???

- Nos connaissances sur ces effets sont issues:
* d'expérimentations sur l'animal
* des données des études épidémiologiques
* de la biologie moléculaire

*Expérimentation animale :

Étude en fonction dose, débit de dose, organe exposé….

*Étude épidémiologique humaine:

1- Survivants Hiroshima Nagasaki.
2- Patients de Radiothérapie.
3- Travailleurs exposés aux rayonnements
4- Irradiations accidentelles.
5- Exposition naturelle élevée.

Hiroshima -Nagasaki

-200 000 victimes immédiates décédées

-86 572 individus suivis

-Nombre de décès par cancers radio-induits (période 1950-1997) :440 cancers solides et 87 leucémies.

-Dose moyenne de 200 mGy dans le groupe exposé (5 mGy à 3 Gy)

-Le risque total ne pourra être déterminé qu'à l'extinction de la cohorte.

Hiroshima Nagasaki

6 août 1945 — 9 août 1945

1re année : 200 000 morts (95% à moins de 2 km des épicentres)

SOUFFLE 50% — CHALEUR 35% — IRRADIATION 15%

- les 120 000 survivants ...
- les enfants in utero ...
- Descendants des survivants ...
- En conclusion, à ce jour ...

Tchernobyl

26 avril 1986

- 600 travailleurs interviennent en urgence...
- 600 000 liquidateurs chargés des opérations de nettoyage...
- Exposition de la population dans les territoires contaminés ...
- En conclusion, à ce jour ...

Radiologues

de 1897 à 1997

Enquête sur 2698 radiologues britanniques
de sexe masculin inscrits à une société de radiologie entre 1897 et 1979

de 1897 à 1920 :
Exposition à une dose annuelle pouvant aller jusqu'à 1 Sv en l'absence de recommandations en matière de radioprotection
Excès de risque de décès par cancer

de 1921 à 1954 :
Le nombre de décès par cancer n'est plus augmenté, mais le risque augmente avec le nombre d'années d'appartenance à une société de radiologie.
Excès de risque de décès par cancer de 41% pour les radiologues inscrits depuis plus de 40 ans à une société de radiologie.

de 1955 à 1997 :
Applications des recommandations de la CIPR en matière de radioprotection
Pas d'excès de risque de décès par cancer.

En Conclusion,
Cette enquête suggère l'hypothèse d'un effet à long terme de l'exposition aux rayonnements ionisants. L'évolution à la baisse du risque observée montre l'efficacité de la radioprotection et des recommandations émises par la CIPR.

Kerala

août 1995 — décembre 1998

exposition naturelle

Etude de la fréquence des malformations congénitales chez 36 805 nouveau-nés

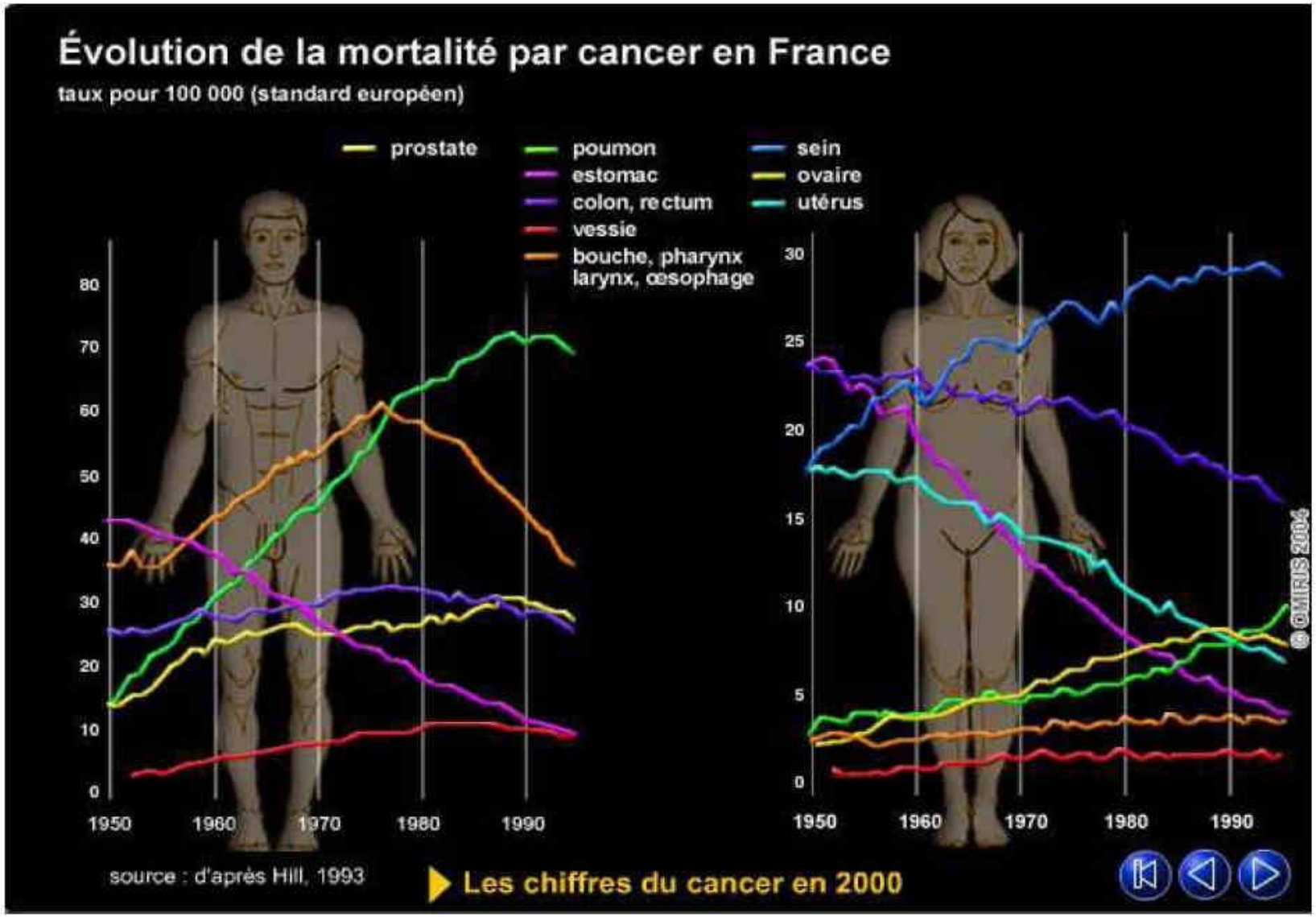
Dose (mGy/an)	Nbre total de nouveau-nés	Nbre avec malformations	
< 1,5	10 654	147	1,38%
1,5 à 3	22 598	337	1,49%
3 à 6	2 196	30	1,37%
6 à 18	975	16	1,65%
> 18	382	6	1,57%

Le taux de malformations, de morts-nés ou de naissances gémellaires n'est pas corrélé avec le niveau des rayonnements naturels dans les différentes zones de résidence

En Conclusion,
Aucune différence significative observée entre les régions d'exposition faible et celles d'exposition élevée.

Référence : Radiation research 1999

Exposition au rayonnement naturel très élevé de 1 à plus de 35 mSv par an.
A comparer avec la valeur de l'exposition naturelle annuelle moyenne de 2,4 mSv par an


Évolution de la mortalité par cancer en France
taux pour 100 000 (standard européen)
prostate
poumon
estomac
colon, rectum
vessie
bouche, pharynx larynx, œsophage
sein
ovaire
utérus
80
70
60
50
40
30
20
10
0
1950
1960
1970
1980
1990
30
25
20
15
10
5
0
1950
1960
1970
1980
1990
© OMRIS 2004
source : d'après Hill, 1993
Les chiffres du cancer en 2000

Les hypothèses retenues.

Les 4 hypothèses « prudentes » et « conservatoires » prises en compte pour l'établissement des normes internationales sont:

1°) La relation linéaire dose/effet.
2°) L'absence de seuil de dose.
3°) La notion de dose collective.
4°) A fort débit de dose et forte dose extrapolés = A faible débit de dose et faible dose.

L'ensemble de ces hypothèses prudentes donne une évaluation du risque de cancer par excès de:

« 5% de cancers mortels sur une population de 10.000 personnes exposées chacune à 1 Sv ».
(dose collective=10.000 H.Sv)

(A comparer à l'incidence naturelle de cancer de 25 % à 30%).

- Les effets **précoces**, comme les brûlures, n'apparaissent qu'à partir d'une dose seuil ; leur **gravité** augmente avec la dose.

- Les effets **tardifs**, cancers, leucémies apparaissent de façon aléatoire sans seuil de dose démontré ; leur **probabilité** d'apparition augmente avec la dose.

- Aux **faibles doses**, on n'observe pas d'effets pathologiques immédiats ; on ne peut qu'estimer la probabilité d'apparition d'effets tardifs.

Actuellement la publication 60 de la CIPR (1990) estime, par prudence, le risque de cancers mortels pour une population exposée à 5% par Sv de dose efficace reçue.

(hypothèse basée sur des valeurs de probabilités estimées à partir des extrapolations des connaissances des fortes doses aux faibles doses)

2°) Les effets génétiques.

- Mutation germinale.
- Dose efficace E en mSv: Indicateur de risque stochastique.
- Effets non spécifiques.
- Incidence naturelle estimée à 10%
- Enfants d'Hiroshima : « Aucun effet décelable ».
- Enfants de patients exposés aux RI : « Aucun effet décelable ».
- Estimation faite à partir « d'extrapolation sur la souris et les insectes à fortes doses ».

En conclusion ….

Tout est toxique, rien n’est toxique, tout est affaire de dose….