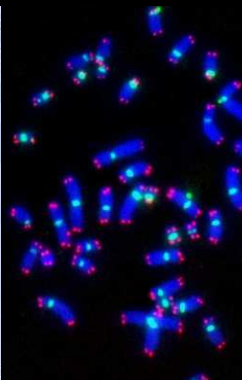
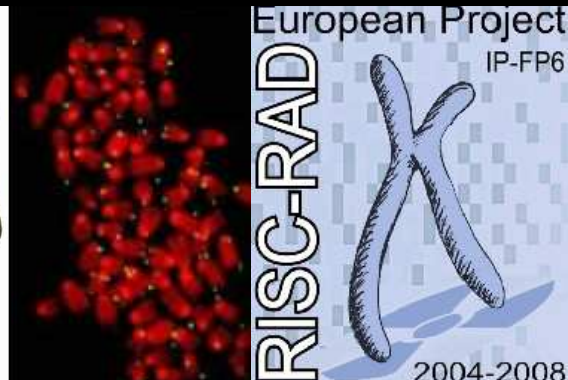
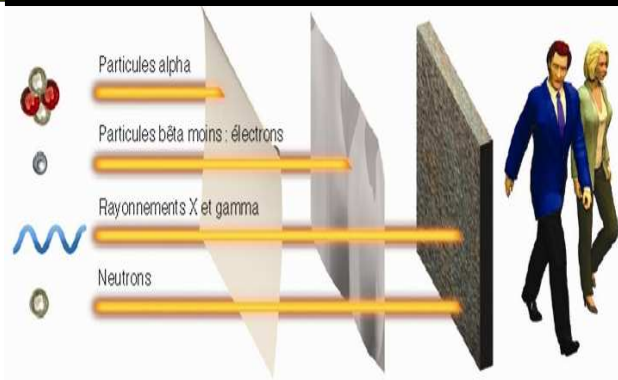


DOSSIER DE PRESSE



Les recherches sur les effets des faibles doses d'irradiation

26 février 2009

CONTACTS PRESSE :

CEA / Service Information-Media

Damien Larroque Tél. : 01 64 50 20 97 - damien.larroque@cea.fr

Delphine Nicolas Tél. : 01 64 50 14 88 - delphine.nicolas@cea.fr

Direction des sciences du vivant

Céline Gaiffier Tél : 01 46 54 93 71 - celine.gaiffier@cea.fr

CEA Saclay / Siège
Direction de la Communication
Service Information-Média
91191 Gif-sur-Yvette Cedex
Tél. : (33) 01 64 50 20 11
Fax : (33) 01 64 50 28 92
www.cea.fr/presse

Sommaire

Les recherches sur les effets des faibles doses d'irradiation

3 Les faibles doses

- 3 Exposition de l'Homme aux faibles doses de rayonnements ionisants
- 4 Gestion des risques à faibles doses d'irradiation : la relation linéaire sans seuil
- 5 Variabilité des effets des faibles doses
- 5 Objectifs des recherches sur les faibles doses
- 6 Stratégie de recherche

7 Le projet Risc-Rad

- 7 Carte d'identité
- 7 Objectifs scientifiques
- 8 Les résultats marquants
- 10 Les conclusions de Risc-Rad

12 Le groupe de travail sur les risques des faibles doses et l'initiative MELODI

- 12 Panorama de la recherche en radiobiologie
- 13 Le groupe de travail sur l'étude des risques liés aux faibles doses de rayonnements ionisants
- 14 L'initiative MELODI

16 Annexes

- 17 Généralités sur les effets des d'irradiations
- 25 Risc-Rad : la structure du projet
- 25 Risc-Rad : les partenaires du projet
- 27 À propos de la Direction des sciences du vivant (DSV) du CEA

Intervenants :

- **Florence Ménétrier, responsable de l'Unité PROSITON (PROtection Sanitaire contre les rayonnements Ionisants et TOxiques Nucléaires), CEA-DSV, Fontenay-aux-Roses**
- **Laure Sabatier, chef du Laboratoire de Radiobiologie & Oncologie, CEA-DSV, Fontenay-aux-Roses**
- **Dietrich Averbeck, expert en radiobiologie, ancien directeur de recherche au CNRS**

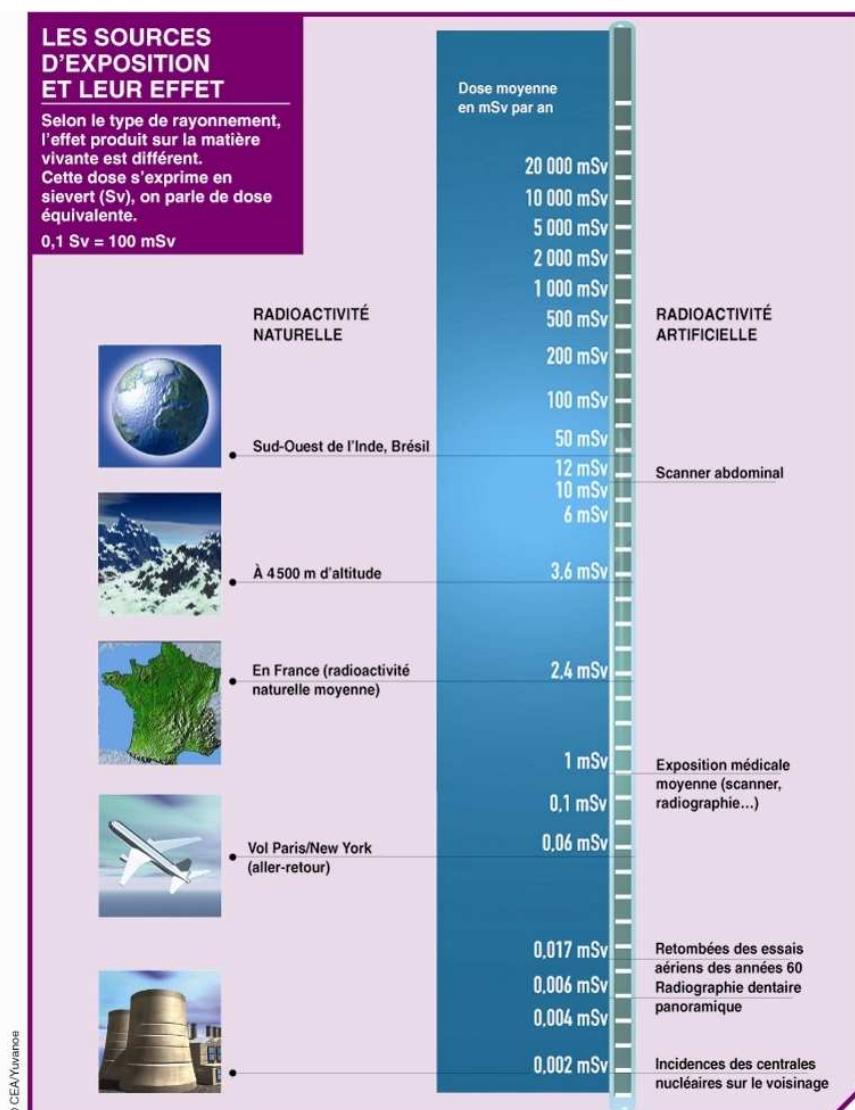
Les faibles doses

Exposition de l'Homme aux faibles doses de rayonnements ionisants

On parle de « faibles doses » de rayonnements ionisants pour des expositions inférieures ou égales à des doses de l'ordre de la centaine de millisieverts.

À ces niveaux de doses, les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence d'effet délétère sur la santé.

Les études expérimentales se poursuivent donc afin de progresser dans la connaissance des effets de ces faibles doses sur l'organisme.



Le seuil réglementaire admis pour les travailleurs du nucléaire est de 20 mSv sur douze mois. De plus, la Commission européenne a établi une recommandation selon laquelle la limite supérieure d'exposition pour les travailleurs du nucléaire est de 100 mSv sur cinq ans. Pour la population, ce seuil est établi à 1 mSv/an (en plus de la radioactivité naturelle et sauf exceptions en radiothérapie).

Pour estimer au mieux les risques liés aux rayonnements ionisants à faibles doses, il est nécessaire de prendre en compte l'exposition naturelle à laquelle l'Homme a toujours été soumis.

Naturellement, tous les organismes vivants semblent capables de corriger, jusqu'à un certain degré, les dégâts dus à ces irradiations.

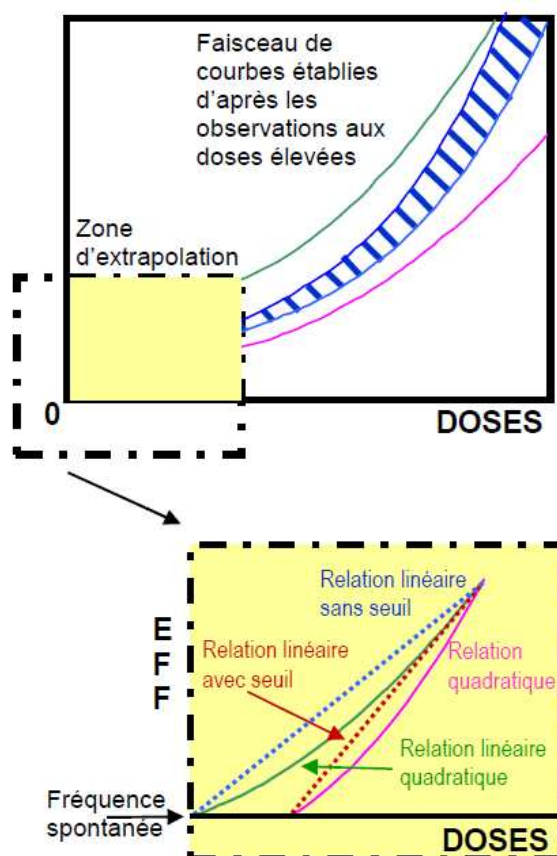
En France, l'exposition annuelle moyenne de l'Homme aux rayonnements ionisants est de 2 à 2,5 millisieverts (cf. schéma). Il faut ajouter à cette radioactivité naturelle, principale source d'exposition, des rayonnements provenant de sources artificielles, de même type que ceux émis par des sources naturelles et dont les effets sur les organismes vivants sont, à dose égale, identiques :

- les radiographies médicales ou dentaires : irradiation externe proche de 1 millisievert par an ;
- les activités industrielles non nucléaires (combustion du charbon, utilisation d'engrais phosphatés, télévision, montres à cadrans lumineux) : en moyenne, irradiation de 0,01 millisievert par an ;
- les activités industrielles nucléaires (centrales nucléaires, usines de retraitement) : exposition moyenne de 0,002 millisievert par an ;
- les retombées des anciens essais nucléaires atmosphériques et de l'accident de Tchernobyl : 0,017 millisievert par an (ce qui représente 1,5 % des rayonnements issus de sources artificielles).

Gestion des risques à faibles doses d'irradiation : la relation linéaire 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.

De ce fait, l'estimation des risques pour des faibles doses d'irradiation, est basée sur l'extrapolation des effets observés à fortes doses. À ce niveau de doses, l'analyse statistique montre qu'une relation linéaire sans seuil (ou LNT en anglais : *linear non-threshold relationship*), c'est-à-dire sans dose limite de rayonnement au-dessous de laquelle l'irradiation n'a pas d'effet, peut en général être compatible avec les résultats observés.



Pour permettre une gestion simple du risque et dans une logique de prudence, les commissions internationales ont retenu pour établir les normes la relation linéaire sans seuil fondée sur une relation de proportionnalité entre le risque et les doses reçues.

Variabilité 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.

Selon les mécanismes biologiques concernés (induction de dommages à l'ADN, d'aberrations chromosomiques ou de mutations, par exemple), il peut y avoir :

- une relation linéaire entre dose et effet,
- une relation non linéaire entre dose et effet,
- l'existence d'un seuil d'irradiation au-dessous duquel l'irradiation n'a pas d'effet,
- un effet bénéfique des faibles doses d'irradiation.

Aussi, 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 même 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 responsable de la cancérogénèse¹. Il faut ajouter à cela l'absence de spécificité 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.

Objectif des recherches sur les faibles doses

Un des enjeux de la recherche sur les faibles doses d'irradiation est donc de définir le risque résultant des expositions auxquelles peuvent être confrontés non seulement les travailleurs du nucléaire dans le cadre de leur activité, mais aussi la population lors d'examens médicaux ou d'irradiations naturelles provenant de l'environnement. Il s'agit notamment de comprendre en quoi la variabilité des effets biologiques peut modifier le risque individuel de développer ou non une maladie radio-induite.

¹ *Cancérogénèse, carcinogénèse : ensemble de phénomènes ou d'événements qui conduisent à la transformation d'une cellule physiologique (normale) en tissu cancéreux.*

L'estimation du risque, basée sur la moyenne des individus ne prend en compte ni la radiosensibilité individuelle liée à des facteurs physiopathologiques (âge par exemple) ou environnementaux, ni les prédispositions génétiques de chacun à être plus ou moins affecté par les radiations. ce qui rend incertaine l'estimation de ce risque.

Au sein de programmes de recherche européens, des scientifiques se penchent sur les différentes facettes du problème.

Stratégie de recherche

Une des limitations classiques de l'étude des faibles doses est la difficulté d'identifier de manière sensible et reproductible un événement biologique spécifique de l'irradiation parmi les événements biologiques multiples du fonctionnement cellulaire. Il est indispensable d'aborder le problème des faibles doses par des approches diversifiées utilisant les outils modernes de la biologie moléculaire et de la post-génomique.

Ces approches permettront de collecter des données par le biais :

- d'études expérimentales de cancérogénèse sur des modèles animaux,
- de recherches aux niveaux cellulaire et moléculaire,
- de modélisations mathématiques des effets des faibles doses d'irradiation.

L'intégration de nouveaux concepts et de méthodologies émergentes à la radiobiologie permettra de faire évoluer les modalités d'estimation du risque lié aux expositions à de faibles doses d'irradiation.

Le programme Risc-Rad, projet de recherche en biologie cellulaire et moléculaire sur les effets des faibles doses, qui s'est clôt il y a quelques mois, participe à cette stratégie.

Le projet Risc-Rad

Carte d'identité

Le projet Risc-Rad (*Radiosensitivity of Individuals and Susceptibility to Cancer Induced by Ionizing Radiations*) est un projet de recherche en biologie cellulaire et moléculaire sur les effets des faibles doses et faibles débits de dose d'irradiation.

Son activité s'est étalée de 2004 à 2008 dans le cadre du volet Euratom du 6^e Programme Cadre de Recherche et Développement de la Commission européenne.

Coordonné 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.

30 millions d'euros ont été investis dans ces recherches, dont 10 millions par la Communauté européenne.

Environ 90 chercheurs, 28 post-doctorants et 53 doctorants ont participé au projet.

Le fruit de leur recherche a permis la publication de 163 articles dans des revues scientifiques.



L'approche principale développée par les chercheurs de Risc-Rad a consisté à rechercher l'impact des effets des faibles doses d'irradiation sur les mécanismes connus à l'échelle moléculaire pour jouer un rôle dans la cancérogénèse : dommages induits à l'ADN, mécanismes de signalisation et de réparation de ces dommages, instabilité du génome, et la susceptibilité génétique aux rayonnements ionisants. Le but ultime de ces recherches étant d'intégrer l'ensemble de ces informations dans un modèle prédictif et quantitatif pour l'évaluation des risques de cancer liés aux faibles doses.

Comme tout projet européen, Risc-Rad avait pour mission de communiquer ses résultats et de former de jeunes chercheurs. Ainsi, 53 étudiants en thèse ont été formés, et les membres du projet ont présentés leurs résultats au cours de nombreux congrès tels que ceux de l'ICRR, l'IRPA, l'UNSCEAR, le NHC, l'ESRB² et l'US Low Dose program Meeting. Un site Internet présente les dernières avancées des chercheurs (www.riscrad.org).

Objectifs scientifiques

L'un des principaux enjeux des recherches du projet Risc-Rad était de contribuer à améliorer les fondements scientifiques de la connaissance des effets des faibles doses dans le but d'établir les normes de radioprotection de manière plus précise.

² ICRR : *International Conference Radiation Research* – IRPA : *International Radio Protection Association* – UNSCEAR : *United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation* – NHC : *National Health Council* – ESRB : *European Society for Radiation Biology*.

La stratégie adoptée par les membres du réseau s'est focalisée sur trois grandes questions afin d'évaluer la validité des modèles (actuels et à venir) d'extrapolation du risque basés sur les effets induits par les fortes doses d'irradiation, d'estimer la distribution des risques dans la population (radiosensibilité individuelle) et d'identifier les domaines dans lesquels la recherche devra se concentrer à l'avenir pour améliorer la modélisation du risque à faibles doses.

Ces trois questions étaient les suivantes :

- Les mécanismes de la cancérogénèse induite par les fortes doses d'irradiation sont-ils également impliqués dans la cancérogénèse associée aux faibles doses d'irradiation ?
- Dans quelle mesure les prédispositions génétiques peuvent-elles modifier le risque individuel de développer un cancer radio-induit ?
- Quel est le modèle mathématique d'estimation du risque de développer un cancer le plus en accord avec les données actuellement disponibles et quelles en sont les conséquences opérationnelles ?

Les résultats marquants

Trois enseignements clés ressortent des études Risc-Rad :

- Il n'y a pas une forme unique de relation dose-effet pour tous les processus biologiques cellulaires étudiés.
- 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 du projet 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, 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 cellulaire³.

³ 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 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, pour chaque dose d'irradiation il se produit des réponses cellulaires qui peuvent être soit bénéfiques en induisant un effet protecteur contre la cancérogénèse, soit néfastes en augmentant le risque de cancérisation des cellules.

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 le facteur influençant le risque de cancer.

Les rayonnements peuvent avoir des effets indirects, qui joueraient dans la cancérogénèse un rôle 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, des chercheurs de Risc-Rad 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 sont en cours de développement. **Leurs résultats préliminaires tendent à mettre en évidence un rôle mineur des effets *bystander*.**

Les prédispositions génétiques modulent le risque de développer un cancer

À ce jour, on connaît peu de gènes impliqués dans les cancers radio-induits. Les études menées dans le cadre de Risc-Rad ont apporté de nombreuses indications sur l'existence de facteurs de risques génétiques, ceci sur plusieurs types de tumeurs (ostéosarcome⁴, cancer de la peau, lymphome⁵...).

⁴ L'ostéosarcome est un type de cancer des os.

⁵ Un lymphome est un type de cancer touchant les organes du système immunitaire.

Certains gènes spécifiques ont pu être identifiés, mais il ressort surtout de ces études que, dans la majorité des cas, chaque gène a individuellement peu d'impact en termes de risque, mais y participe dans un réseau complexe d'interactions : l'intervention de nombreux facteurs génétiques et environnementaux est nécessaire pour aboutir au développement de la maladie.

Un certain nombre de gènes impliqués dans la réponse aux dommages à l'ADN induite par l'irradiation sont connus pour jouer un rôle dans la prédisposition au cancer. Les chercheurs de Risc-Rad ont mis en évidence d'autres gènes et d'autres voies cellulaires impliqués dans cette réponse, 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.

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. Cette évaluation serait un apport considérable, notamment dans le cadre des protocoles de radiothérapie.

Les conclusions de Risc-Rad

L'ensemble des recherches menées dans le cadre de Risc-Rad, ainsi que celles menées par les acteurs des programmes internationaux sur les faibles doses permettent d'avancer dans la compréhension des mécanismes de cancérogénèse associée 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 elles 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 effet/dose** selon le mécanisme observé et l'importance des prédispositions génétiques dans la sensibilité individuelle aux faibles doses d'irradiation.

Il reste donc indispensable de continuer à apporter de nouvelles données pour mieux comprendre ces effets biologiques complexes et leur impact sur l'établissement des normes de radioprotection.

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* tout en testant

les hypothèses émises en épidémiologie avec une approche globale de biologie systémique⁶.

Enfin, au cours des quatre dernières années, la collaboration instaurée entre les partenaires de Risc-Rad utilisant des approches de biologie expérimentale et ceux utilisant les techniques de **modélisation mathématique** a pour objectif le développement d'un nouveau modèle capable de décrire la cancérogénèse induite par de faibles doses d'irradiation.

Ce travail de longue haleine n'en est qu'à ses débuts.

⁶La biologie des systèmes (ou biologie systémique) est un domaine académique qui cherche à intégrer différents niveaux d'informations pour comprendre comment fonctionnent des systèmes biologiques. En étudiant les relations et les interactions entre différentes parties du système biologique (organites, cellules, systèmes physiologiques, réseaux de gènes et de protéines permettant la communication des cellules), le chercheur tente de découvrir un modèle de fonctionnement de la totalité du système.

Le groupe de travail sur les risques des faibles doses et l'initiative MELODI

La question des risques liés aux faibles doses d'irradiation est une préoccupation qui concerne toute la communauté scientifique (en France, en Europe et à l'international). Aujourd'hui, une réflexion est menée au niveau européen pour définir les priorités de recherche pour les vingt années à venir.

Panorama de la recherche en radiobiologie

En France

En 1994, le CEA a initié, avec le soutien du ministère de la Recherche, une relance concertée de la radiobiologie qui s'est traduite par la constitution d'un réseau de recherche national associant les compétences d'organismes (CNRS, Inserm, Inra, Institut Curie, Institut Gustave Roussy...) et d'universités.

Ainsi, depuis près de 15 ans, la Direction des Sciences du Vivant du CEA mène des recherches en radiobiologie, focalisées sur la compréhension des mécanismes biologiques et les effets des faibles doses sur la santé. Elle est considérée aujourd'hui comme un acteur important dans ces recherches au niveau européen et plusieurs de ses équipes ont participé à différents projets des PCRD Euratom successifs. Lors de son lancement en 2003, le 6^e PCRD Euratom a centré son programme *Radioprotection* sur la question des effets des expositions à de faibles doses de radiation. C'est dans ce cadre que s'est monté le projet Risc-Rad (2004-2008) dont la coordination a été confiée au CEA.

En Europe et à l'international

Face aux enjeux politiques et sociaux-économiques, l'importance de mener des recherches sur les risques liés aux faibles doses d'irradiation s'est traduite par la mise en place de programmes nationaux. Ces programmes ont concerné en 1^{er} lieu des pays moteurs dans l'utilisation des rayonnements ionisants, soit dans le domaine de l'énergie nucléaire, soit dans le domaine médical. Aux États-Unis, ce programme est piloté par le *Department of Energy* (DOE). Au Japon, il est mené par plusieurs instituts dont le *National Institute of Radiological Sciences* (NIRS) et l'*Institute of Environmental Sciences and Technology* (IEST). En parallèle, les instances nationales et internationales telles que le United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) et le *National Council on Radiation Protection and Measurements* (NCRP) synthétisent les données scientifiques obtenues, pour mieux adapter la radioprotection des travailleurs, patients et membres du public.

Au niveau européen, bien que de nombreux États membres menaient des recherches dans le domaine soit au niveau national, soit au niveau européen

(notamment grâce au soutien de la Commission européenne via le PCRD Euratom), il devenait indispensable de coordonner et de structurer les efforts de recherche afin de pallier à leur fragmentation et d'assurer leur pérennité. C'est ainsi qu'en 2008, dans le cadre d'une action non compétitive du 7^e PCRD Euratom, la Commission a chargé un groupe de représentants à haut niveau (HLEG – High Level Expert Group) de proposer pour les vingt années à venir une feuille de route, à l'échelon européen, des recherches dans le domaine des effets sur la santé des faibles doses de rayonnements ionisants.

Le groupe de travail sur l'étude des risques liés aux faibles doses de rayonnements ionisants

HLEG (*High Level Expert Group on European Low Dose Risk Research*) est 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).



Le HLEG, auquel sont associés également la Commission européenne ainsi que des 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.

Cette structure opérationnelle devra permettre de programmer et mettre en œuvre les activités de recherche en adéquation avec la feuille de route, de mieux intégrer les activités de recherche nationales et celles de la Commission, d'exploiter les synergies et de réviser périodiquement la feuille de route.

Elle devra également s'assurer de rester réceptive à l'apparition des besoins et mettre en œuvre des collaborations efficaces entre programmes européens de recherche sur les faibles doses et autres activités extérieures à l'Union Européenne.

Le HLEG a publié ses recommandations en février 2009 (rapport disponible à l'adresse <http://www.hleg.de/dr.pdf>).

Cinq axes thématiques de recherche ont été identifiés par les experts comme prioritaires dans le domaine des effets sanitaires des faibles doses :

- les formes des relations dose-réponse et la sensibilité des tissus,
- la variabilité individuelle,
- la qualité des rayonnements,
- l'exposition interne et externe,
- les effets non-cancéreux.

Pour chacun de ces axes, le HLEG dresse un état des connaissances, identifie les directions de recherche prometteuses et définit un planning pour leur conduite.

Un large consensus existe au sein du HLEG concernant les problématiques majeures et les axes de recherche permettant d'y répondre. Des éléments à la fois pratiques et stratégiques doivent maintenant être mis en place pour prendre en compte la complexité des questions scientifiques, la diversité des stratégies et des programmes nationaux de recherche.

À cette fin, le HLEG propose :

- la création d'**une structure de gouvernance transnationale** de la recherche dans le domaine, baptisée **MELODI** « Multidisciplinary European LOw Dose Initiative »,
- la mise en place d'**une stratégie scientifique** permettant de structurer les programmes de recherche, prenant en compte les moyens existants.

L'initiative « MELODI » et la stratégie scientifique

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 (SRA) ;
- assurer l'interface avec les parties prenantes, en particulier les utilisateurs finaux des recherches et la communauté scientifique ;
- 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.

La stratégie scientifique permettant de structurer les programmes de recherche

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.

Le HLEG a identifié quatre éléments clefs qui doivent être intégrés dans la stratégie :

- adopter une approche holistique⁷,
- établir des revues périodiques d'objectifs,
- diffuser les résultats de recherche,
- interagir avec les utilisateurs,
- prendre en compte les recommandations du HLEG.

Concernant l'approche holistique, 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

⁷ Holistique : du grec « holes » qui signifie « tout entier ». Une approche holistique est donc une approche globale.

les plus récentes (ex. la biologie des traceurs, l'analyse des traces, la micro dosimétrie).

Montrant son attachement au besoin de structuration des recherches sur les faibles doses au niveau européen, et donc à l'initiative MELODI, la Commission européenne a ouvert, dans l'appel à propositions 2009 du 7^e PCRD Euratom, une ligne dotée d'environ 15 M€ afin de soutenir la mise en place d'un réseau d'excellence (NoE)⁸ dans ce domaine.

⁸ Un réseau d'excellence (Network of Excellence NoE) est un projet collectif multinational de recherche et développement cofinancé par la Communauté européenne renforçant l'excellence européenne de la recherche dans un domaine précis. 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 consiste en des activités qui visent à augmenter la complémentarité des recherches menées par les partenaires (mise en commun d'infrastructures de recherche, échange de personnel, etc...), 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...)

ANNEXES

Généralités sur les effets des irradiations

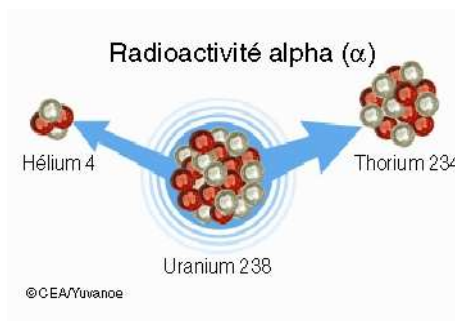
Les rayonnements ionisants

Notre monde, un bain de rayonnements

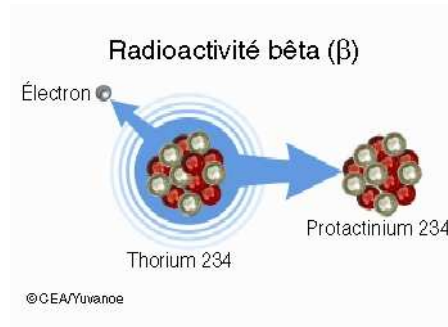
L'Homme est exposé aux rayonnements ionisants depuis son apparition sur Terre. Un rayonnement est ionisant s'il transporte une énergie suffisante pour arracher un électron à une molécule ou un atome.

Les rayonnements ionisants regroupent :

- les rayonnements cosmiques (qui proviennent de l'espace et du Soleil) capables de traverser d'épaisses couches de roches,
- les ondes électromagnétiques les plus énergétiques : les rayonnements X et gamma. Les rayons X peuvent être produits par un faisceau d'électrons envoyé sur une cible métallique : ces électrons interagissent avec ceux des atomes du métal, les font changer d'énergie et émettre des rayons X. Les rayons gamma sont émis par des atomes radioactifs lors de leurs désintégrations,
- les rayonnements alpha, bêta plus et bêta moins émis par des atomes radioactifs lors de leurs désintégrations.

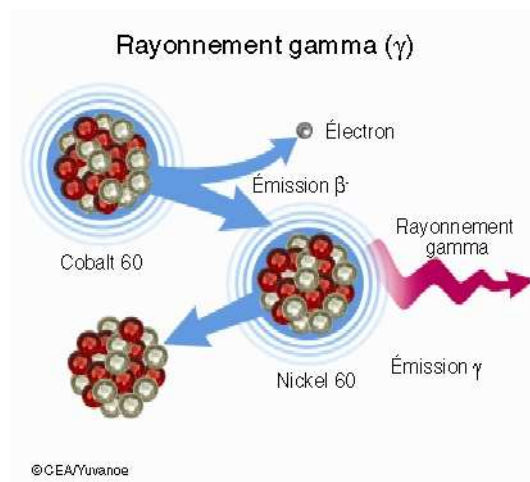


Le rayonnement alpha est constitué d'un noyau d'hélium comprenant 2 protons et 2 neutrons. Il porte 2 charges positives. Des atomes dont les noyaux radioactifs sont trop chargés en protons et en neutrons émettent souvent un rayonnement alpha. Ils se transforment en un autre élément chimique dont le noyau est plus léger. Par exemple, l'uranium 238 est radioactif alpha et se transforme en thorium 234.



Le rayonnement bêta moins est constitué d'un électron chargé négativement. Certains atomes dont les noyaux sont trop chargés en neutrons émettent un rayonnement bêta moins. Un des neutrons au sein du noyau se désintègre en un proton plus un électron, ce dernier étant éjecté. Ainsi l'atome s'est transformé en un autre élément chimique. Par exemple, le thorium 234 est radioactif bêta moins et se transforme en protactinium 234.

Le rayonnement bêta plus est constitué d'un positon (particule de même masse que l'électron mais chargée positivement). Certains atomes dont les noyaux sont trop chargés en protons émettent un rayonnement bêta plus. Un des protons au sein du noyau se désintègre en un neutron plus un positon, ce dernier étant éjecté. Ainsi l'atome s'est transformé en un autre élément chimique. Par exemple, l'iode 122 est un radioactif bêta plus et se transforme en tellure 122.



Le rayonnement gamma est une onde électromagnétique hautement énergétique. Ce rayonnement suit souvent une désintégration alpha ou bêta. Après émission de la particule alpha ou bêta, le noyau est encore excité car ses protons et ses neutrons n'ont pas trouvé leur équilibre. Il se libère alors rapidement d'un trop-plein d'énergie par émission d'un rayonnement gamma. Par exemple, le cobalt 60 se transforme par désintégration bêta en nickel 60 qui atteint un état stable en émettant un rayonnement gamma.

Mesures de la radioactivité

Le Becquerel

Un échantillon radioactif se caractérise par son activité qui est le nombre de désintégrations de noyaux radioactifs par seconde qui se produisent en son sein. L'unité d'activité est le becquerel, de symbole Bq.

1 Bq = 1 désintégration par seconde.

Le gray

L'unité qui permet de mesurer la quantité de rayonnements absorbés – ou dose absorbée – par un organisme ou un objet exposé aux rayonnements est le Gray (Gy).

1 gray = 1 joule par kilo de matière irradiée.

Le sievert

Unité utilisée pour donner une évaluation de l'impact du rayonnement sur l'homme.

L'unité la plus couramment utilisée est le millisievert, ou millième de sievert.



Pouvoir de pénétration des rayonnements ionisants

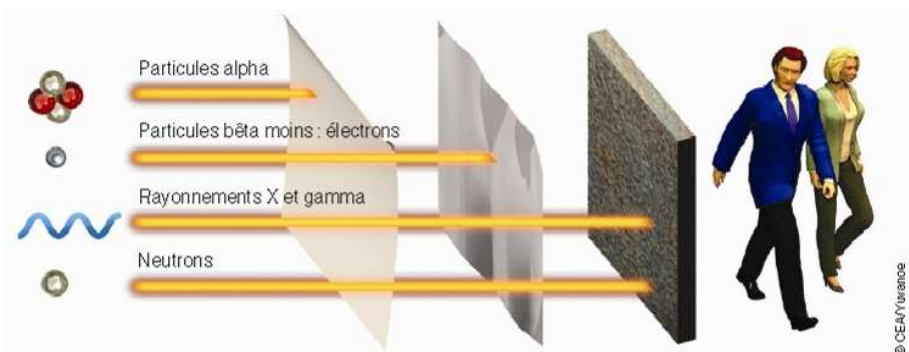
Le pouvoir de pénétration des rayonnements ionisants est différent pour chacun d'entre eux. **Plus un rayonnement ionisant est énergétique, plus il se propage en profondeur dans un milieu.**

Les particules alpha ont une pénétration très faible dans l'air : une simple feuille de papier est suffisante pour les arrêter.

Les particules bêta ont également une pénétration faible : elles peuvent parcourir quelques mètres dans l'air. Une plaque d'aluminium de quelques millimètres peut arrêter les électrons.

À l'inverse, les rayonnements gamma ont une pénétration beaucoup plus grande, selon l'énergie du rayonnement. Une forte épaisseur de plomb ou éventuellement de béton permet de s'en protéger.

Quant aux neutrons, leur pouvoir de pénétration dépend de leur énergie. Une forte épaisseur de béton, d'eau ou de paraffine peut les absorber.



Les voies d'atteinte de l'homme

L'exposition de l'Homme aux rayonnements ionisants peut s'effectuer de manière externe ou interne. Elle se traduit par un dépôt d'énergie sur tout ou partie du corps.

- **L'exposition externe** de l'Homme à des sources de rayonnements qui lui sont extérieures (substances radioactives dans le sol ou sous forme d'aérosols, sources à usage industriel ou médical...) provoque une irradiation externe. Elle peut concerner tout l'organisme ou une partie seulement de celui-ci. Elle cesse dès que l'individu n'est plus sur la trajectoire des rayonnements (cas par exemple d'une radiographie du thorax).
- **L'exposition interne** (contamination interne) est possible lorsque des substances radioactives se trouvent à l'intérieur de l'organisme. Celles-ci provoquent une irradiation interne. Elles ont pu pénétrer par inhalation, par ingestion, par blessure de la peau, et se distribuent ensuite dans l'organisme. On parle alors de contamination interne. Celle-ci ne cesse que lorsque les substances radioactives ont disparu de l'organisme après un temps plus ou moins long par élimination naturelle et décroissance radioactive ou par traitement.

Les doses

La quantité d'énergie délivrée par un rayonnement se traduit par une dose qui est évaluée de différentes manières, suivant qu'elle prend en compte la quantité d'énergie absorbée, son débit ou ses effets biologiques :

- **La dose absorbée** est la quantité d'énergie absorbée en un point par unité de masse de matière, selon la définition de la Commission internationale des unités et des mesures radiologiques (ICRU). Les rayonnements ionisants interagissent avec les éléments du milieu dans lequel ils pénètrent. Une certaine quantité d'énergie est alors absorbée par le milieu, elle est mesurée par la dose absorbée. Elle s'exprime en grays (Gy). La dose absorbée à l'organe est obtenue en faisant la moyenne des doses absorbées en différents points, selon la définition de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR).
- **Le débit de dose** correspond au quotient de l'accroissement de dose par l'intervalle de temps. Il définit l'intensité d'irradiation (énergie absorbée par la matière par unité de masse et de temps). L'unité légale est le gray par seconde (Gy/s).
- **La dose équivalente** correspond à la dose absorbée dans un tissu ou un organe pondérée par un facteur (dit de pondération), différent selon la nature et l'énergie du rayonnement. Il varie de 1 à 20 : les rayonnements alpha sont ainsi considérés comme 20 fois plus nocifs que les rayonnements gamma en fonction de leur efficacité biologique pour des effets aléatoires. Une dose équivalente s'exprime en sieverts (Sv).
- **La dose efficace** tente d'évaluer les effets aléatoires au niveau du corps entier. Elle correspond à la somme des doses équivalentes reçues par les différents organes et tissus d'un individu, pondérées par un facteur propre à chacun d'entre eux (facteurs de pondération) en fonction de sa sensibilité propre. Elle permet d'additionner des doses provenant de sources différentes, d'irradiation externe ou interne. Pour les situations d'exposition interne (inhalation, ingestion), la dose efficace est calculée sur la base du nombre de becquerels incorporés pour un radionucléide donné (DPUI, dose par unité d'incorporation). S'exprime en Sieverts (Sv).

Selon la dose reçue et le type de rayonnements, leurs effets peuvent être plus ou moins néfastes pour la santé. Pour étudier ces effets biologiques, les chercheurs disposent de deux approches différentes : l'épidémiologie et la radiobiologie, c'est à dire l'étude sur des molécules, des cellules ou des organismes vivants.

L'épidémiologie analyse les effets sur des populations ayant subi des surexpositions (populations d'Hiroshima et Nagasaki, premiers radiologues, populations autour de Tchernobyl, travailleurs dans les mines d'uranium...)⁹.

⁹ Créé en 1955, le Comité Scientifique des Nations Unies sur les effets des rayonnements atomiques (UNSCEAR) établit périodiquement des synthèses de l'ensemble des données scientifiques internationales dans son domaine de compétence. L'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire en a fait la synthèse. Disponible depuis le site de l'Institut (<http://www.irsn.fr>), le document décrit de façon succincte neuf rapports examinés lors de la 54^e session de l'UNSCEAR qui s'est tenue en mai 2006 et qui s'inscrit dans un cycle de travail couvrant les années 2003 à 2007.

La radiobiologie analyse les lésions et des perturbations engendrées par les rayonnements ionisants sur l'ADN (par exemple des mutations à l'origine de la survenue de certains cancers), les cellules, les organismes vivants.

En particulier, les chercheurs étudient également les mécanismes de réparation qu'une cellule est capable d'activer lorsque sa molécule d'ADN a été détériorée.

Les deux outils d'analyse des effets des rayonnements ionisants que sont l'épidémiologie et la radiobiologie permettent de définir des règles et des normes de radioprotection et de soigner les personnes ayant subi des irradiations accidentelles.

Cancers et cancers radio-induits

Les cancers sont des maladies dont la fréquence augmente avec l'âge. La mortalité globale par cancer est d'environ 25% dans les pays développés (2^{ème} cause de mortalité après les maladies cardiovasculaires).

L'incidence des cancers dans la population dépasse 30% : environ une personne sur trois développera un cancer au cours de sa vie.

Les cancers correspondent à la multiplication incontrôlée de cellules anormales. Elles ne répondent donc plus aux mécanismes de contrôle de l'organisme, qui aboutissent notamment à l'apoptose¹⁰ de cellules anormales ou vieillissantes.

Par l'épidémiologie et les études animales, on sait qu'il existe un long temps de latence (plusieurs années à dizaines d'années) entre l'exposition à l'agent causal (physique, chimique) et l'apparition des tumeurs induites.

Les études moléculaires sur les mécanismes de la cancérogenèse montrent que pour développer un cancer, les cellules mutées ayant échappé aux différents mécanismes de contrôle sont le siège d'une accumulation de modifications dans le génome (ADN) et d'une activation de la multiplication cellulaire. Les causes de ces deux types d'évènements, qui peuvent se répéter au cours de la phase de latence, ne sont pas toutes connues, ni comprises.

Parmi les cancers on distingue :

- **Les leucémies**

Leur fréquence globale est faible, 2-3%. La fréquence globale varie peu en fonction de l'âge, en revanche, les types de leucémies sont différents aux différents âges de la vie. Certains types de leucémies peuvent être radio-induits (leucémies myéloïdes aiguës, par exemple). Ce sont les mêmes types de leucémies aiguës qui peuvent être induites par d'autres toxiques (chimiques).

¹⁰ On nomme apoptose (ou mort cellulaire programmée, ou suicide cellulaire) le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal. C'est une mort cellulaire physiologique, génétiquement programmée, nécessaire à la survie des organismes pluricellulaires.

- **Les tumeurs solides**

- **Les sarcomes**

Les sarcomes sont des types de cancers peu fréquents qui touchent le tissu conjonctif qu'on retrouve par exemple dans les os ou l'épiderme.

Des ostéosarcomes (cancer des os) radio-induits ont été observés au niveau de l'orbite chez des personnes qui avaient été irradiées pendant l'enfance pour des tumeurs de la rétine, au niveau des mâchoires chez des femmes, peintres de cadrans lumineux et qui avaient été exposées de façon chronique à des sels de radium (radium 226 et radium 228).

Parmi les sarcomes, certains types seraient plus susceptibles d'être radio-induits, comme les ostéosarcomes et le fibrosarcome.

- **Les tumeurs épithéliales**

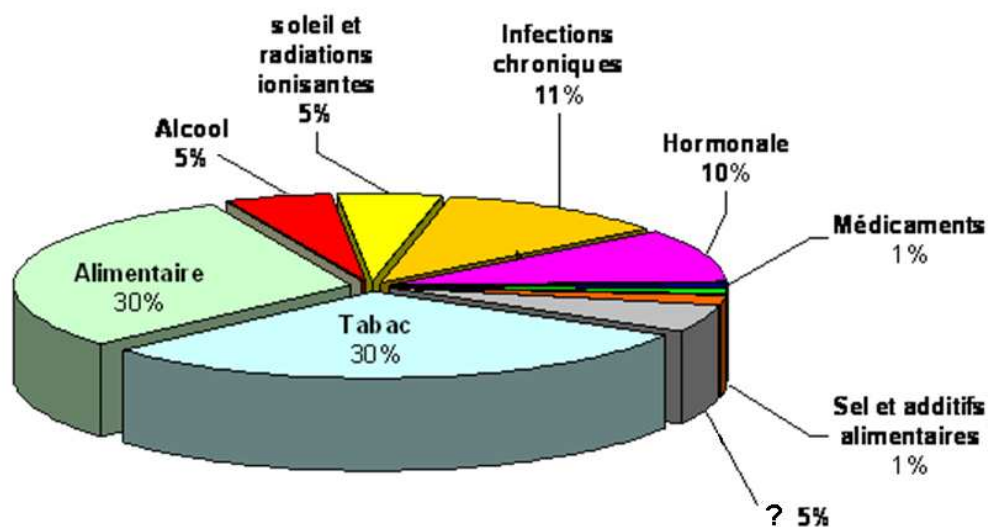
Elles se développent à partir des épithéliums de revêtement (épiderme, muqueuse intestinale, muqueuse bronchique, vessie...) ou des organes (cellules du foie, cellules rénales...).

Ce sont les cancers spontanés les plus fréquents (plus de 90% de l'ensemble des cancers), leur fréquence augmente avec l'âge. Ils sont diagnostiqués surtout chez l'adulte, pour l'essentiel au-delà de 40 ans.

De nombreux types histologiques de cancers épithéliaux peuvent être induits par des rayonnements ionisants, mais aussi par différents autres produits de l'environnement domestique ou professionnel. Leur développement est favorisé par une inflammation chronique quelle qu'en soit la cause (infection, irritation mécanique ou chimique ...).

Causes de décès par cancers

Les cancers sont des maladies multi-factorielles, il n'existe aucun moyen simple de distinguer un cancer induit par des radiations, d'un cancer apparu spontanément. Pour identifier un excès de cancers chez les sujets irradiés, on a recours à des études épidémiologiques. Il s'agit de comparer la fréquence de cancers dans la population irradiée à celle d'une population témoin non irradiée, ayant la même répartition en âge et en sexe, ainsi que des conditions de vie comparables.



Les cancers radio-induits

Le cancer est le risque tardif redouté après une exposition aux rayonnements ionisants. Après irradiation à forte dose et/ou débit de dose, un excès de cancer a été observé dans pratiquement tous les organes et tissus. Il n'y a pas de spécificité clinique apparente des cancers radio-induits.

Certains facteurs favorisant l'apparition de cancers radio-induits ont été identifiés :

- **l'âge** : l'enfant dont l'organisme est en croissance et dont les tissus sont le siège de prolifération cellulaire est plus radiosensible que l'adulte ;
- chez l'adulte, **les tissus qui sont en division cellulaire permanente**, comme la moelle osseuse (leucémies) ;
- **l'interaction** avec d'autres produits cancérigènes ou stimulant la multiplication cellulaire ;
- **l'altération** des fonctions immunitaires ;
- les **facteurs génétiques** prédisposant au développement de cancers. Certaines mutations sur des gènes de réparation, des gènes de contrôle de l'intégrité du génome,... ont été identifiées comme des facteurs de prédisposition à certains types de cancer.

Risc-Rad : la structure du projet

Le projet Risc-Rad est structuré autour de cinq groupes thématiques de travail (*Work Package*, WP), chacun animé par un *Work Package Leader* :

- WP 1 : les mécanismes de réponse aux dommages de l'ADN : induction, réparation, mort cellulaire programmée.
- WP 2 : transmission des dommages et rôle du vieillissement dans l'initialisation du processus tumoral : instabilité génomique, effets épigénétiques.
- WP 3 : mécanismes de tumorigénèse : lésions pré-cancéreuses.
- WP 4 : mécanismes de tumorigénèse : facteurs génétiques impliqués dans les cancers radio-induits.
- WP 5 : modèles mathématiques de l'évaluation des risques à faible dose.

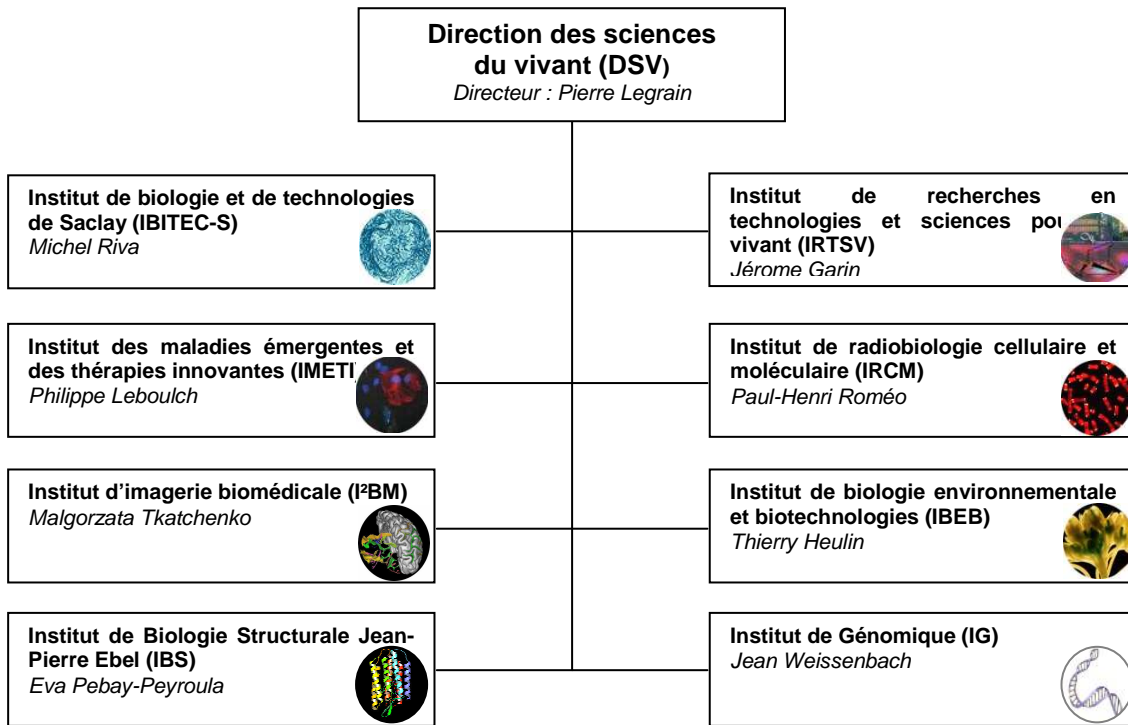
Risc-Rad : les partenaires du projet

Organisation	Acronyme	Scientifique	Pays
Commissariat à l'Énergie Atomique	CEA	Laure SABATIER Sylvie CHEVILLARD	France
Leiden University Medical Center	LUMC	Leon MULLENDERS	Pays-Bas
Health Protection Agency – Radiation Protection Division	HPA-RPD	Simon BOUFFLER	Royaume-Uni
Helmholtz Zentrum Muenchen German Research Center for Environmental Health	GSF	Mike ATKINSON Herwig PARETZKE	Allemagne
Radiation and Nuclear Safety Authority	STUK	Sisko SALOMAA	Finlande
Erasmus Medical Center	EMC	Jan HOEIJMAKERS	Pays-Bas
The University of Sussex	UoS	Alan LEHMAN	Royaume-Uni
Medical Research Council	MRC-RGS	Peter O'NEILL	Royaume-Uni
Stockholm Universitet	SU	Mats HARMSS- RINGDAHL	Suède
Centre National de la Recherche Scientifique	CNRS	Murat SAPARBAEV	France
Ecole Normale Supérieure de Lyon	ENSL	Eric GILSON	France
Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas	CNIO	Maria BLASCO	Espagne
Universitat Autònoma de Barcelona	UAB	Anna GENESCA Jordi SURRALLES	Espagne
Università degli Studi di Pavia	UNIPV	Elena GIULOTTO Andrea OTTOLENGHI	Italie
Brunel University	UBRUN	Predrag SLIJEPCEVIC	Royaume-Uni
University of Southern Denmark	SDU	Nedime SERAKINC	Danemark
Ente per le Nuove Tecnologie, l'Energia e l'Ambiente	ENEA	Anna SARAN	Italie
Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori	INT	Tommaso DRAGANI	Italie

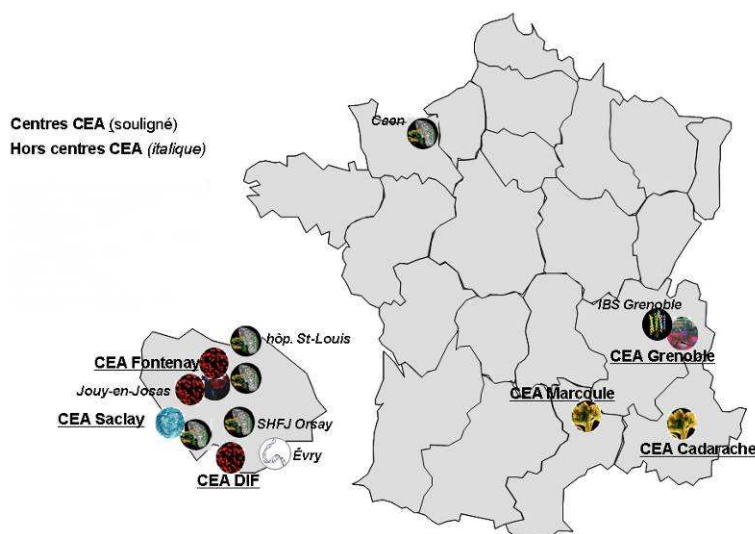
Nuclear Research & Consultancy Group	NRG	René HUISKAMP	Pays-Bas
Kirchhoff-Institute for Physics	UHEI-KIP	Christoph CREMER	Allemagne
National University of Ireland, Galway	NUIG	Noel LOWNDES	Irlande
University of Cambridge	UCAM	Paul SCHOFIELD	Royaume-Uni
Association pour le Développement de la Physique Atomique	ADPA-CPAT	Michel TERRISSOL	France
Universidad Autonoma de Madrid	UAM	Javier SANTOS	Espagne
Universität Salzburg	USALZ	Werner HOFFMANN	Autriche
The Imperial College of Science, Technology and Medicine	ICSM	Mark LITTLE	Royaume-Uni
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu	RIVM	Harmen BIJWAARD	Pays-Bas
Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale	INSERM	François PARIS	France
Gray Cancer Institute	GCI	Kevin PRISE	Royaume-Uni
Universitätsklinikum Freiburg	UKL-FR	Georg BAUER	Allemagne
Fondazione Istituto FIRC di Oncologia Molecolare	IFOM	Fabrizio D'ADDA DI FAGNANA	Italie

À propos de la Direction des Sciences du Vivant (DSV) au CEA

Les huit instituts de la DSV



Répartition géographique des unités de la DSV



La DSV en quelques chiffres

- env. 2480 collaborateurs
- dont 1280 salariés CEA

Des programmes en forte interaction avec l'ensemble des pôles du CEA

Les sciences du vivant sont présentes au CEA depuis ses origines, pour que les technologies générées par le nucléaire bénéficient à la santé et pour évaluer l'impact des activités nucléaires sur l'environnement et la santé.

Préparer les conditions du développement d'un électronucléaire durable :

- Évaluer les risques
- Répondre au questionnement du public
- Former des experts pour les instances internationales

Énergie

Faire bénéficier le secteur de la santé des technologies générées par le nucléaire :

Une spécificité de compétences :

- Imagerie médicale
- Biologie structurale (RMN, X)
- Ingénierie des protéines
- Biotechnologies

Technologies pour la santé

Préparer les connaissances et outils pour répondre aux demandes liées aux préoccupations de sécurité globale :

- Maladies émergentes
- bioterrorisme,...

Sécurité, défense