

## **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>AEN</b>	: Agence de l'énergie nucléaire
<b>AFSSAPS</b>	: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
<b>AGPI</b>	: Acide Gras Polyinsaturé
<b>AIEA</b>	: Agence Internationale de l'Energie Atomique
<b>ALARA</b>	: As Low As Reasonably Achievable
<b>ASN</b>	: Autorité de sûreté Nucléaire
<b>ASR</b>	: Autorité Sénégalaise de Radioprotection
<b>ATM</b>	: Ataxia telangiectasia mutated
<b>ATR</b>	: Ataxia telangiectasia and Rad3-related protein
<b>CIPR</b>	: Commission Internationale de Protection Radiologique
<b>EQRS</b>	: Évaluation Quantitative des Risques Sanitaires
<b>DAdo</b>	: 2'-désoxyadénosine
<b>DCyd</b>	: 2'-désoxycytidine
<b>FAO</b>	: Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture
<b>Gy</b>	: Gray
<b>IRSN</b>	: Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
<b>ISO</b>	: International Organization for Standardization
<b>KeV</b>	: Kilo électron Volt
<b>mGy</b>	: milliGray
<b>mSV</b>	: millisievert
<b>OCDE</b>	: Organisation de coopération et de développement Economique
<b>OIT</b>	: Organisation Internationale du travail
<b>OMS</b>	: Organisation Mondiale de la Santé
<b>PAHO</b>	: Pan-American Health Organization
<b>R</b>	: radical libre
<b>R*</b>	: radical radioactif
<b>RA</b>	: risque absolu
<b>RAD</b>	: radiation absorbed dose

**REB** : Réparation par Excision de Base  
**RI** : rayonnements ionisants  
**ROS** : Réactive Oxygen Species  
**RT** : Radiographic Testing  
**Sv** : Sievert  
**TEP** : Tomographie par Émission de Positrons  
**TLE** : Transfert Linéique d'Énergie

## LISTE DES FIGURES

Figure 1: Schéma illustratif d'un rayonnement arrachant un électron à un atome de carbone .....	5
Figure 2: Rayonnement alpha .....	6
Figure 3: Rayonnement $\beta^-$ .....	7
Figure 4: Rayonnement $\beta^+$ .....	7
Figure 5: Pouvoir de pénétration des rayonnements ionisants. ....	8
Figure 6: Modes d'exposition humaine aux rayonnements ionisants.....	11
Figure 7: Description d'un tube à rayon X .....	14
Figure 8: Effet photoélectrique .....	16
Figure 9: Effet Compton .....	17
Figure 10 : Schéma de principe de la radiographie .....	19
Figure 11 : Schéma du principe de fonctionnement du scanner X.....	21
Figure 12 : Les différentes étapes de la radiolyse de l'eau .....	29
Figure 13: Structure de l'ADN. ....	33
Figure 14: Structures des bases de l'ADN .....	34
Figure 15 : Représentation schématique des lésions de l'ADN induites par les effets des rayons X .....	35
Figure 16: Dégradation de l'ADN par abstraction en H4' . ....	37
Figure 17 : Dégradation de l'ADN par abstraction en H5' .....	37
Figure 18 : Oxydation de la 2'-deoxyguanosine en 8,5'-cyclo-2'-deoxyguanosine.....	38
Figure 19 : Oxydation de la 2'-deoxyguanosine en 8-oxo-2'-deoxyguanosine. ....	39
Figure 20 : Oxydation de la guanine par effet direct de la radiation. ....	39
Figure 21: Cycle cellulaire.....	42
Figure 22 : Une voie de transduction menant à l'arrêt d'une cellule en phase G1 du cycle cellulaire .....	44
Figure 23: Les deux voies de la REB chez l'homme.....	46
Figure 24: Élaboration de la doctrine en radioprotection. ....	69

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Principales caractéristiques des effets déterministes et stochastiques. .....	51
Tableau II : Probabilité de décès par radiocancer sur toute la vie après une exposition de 1Gy à fort débit de dose (en %).....	55
Tableau III : Facteurs de pondération pour les rayonnements.....	70
Tableau IV : Facteur de pondération tissulaire.....	71

## TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION .....	1
PREMIERE PARTIE : GENERALITES SUR LES RAYONS X ET LE CANCER.....	4
Chapitre I : GENERALITES SUR LES RAYONS X.....	5
I. Les rayonnements ionisants.....	5
I.1. Définition et conséquences.....	5
I.2. Types de rayonnements ionisants.....	6
I.2.1. Rayonnements particuliers.....	6
I.2.2. Neutrons.....	7
I.2.3. Rayonnements électromagnétiques.....	8
I.2.4. Pouvoir pénétrant des rayonnements ionisants.....	8
I.3. Sources des rayonnements ionisants.....	8
I.3.1. Sources naturelles.....	8
I.3.2. Source artificielle.....	9
I.4. Modes d'exposition de l'homme aux rayonnements ionisants.....	10
II.1.Définition.....	11
II.3. Production de rayons X.....	13
II.4. Interaction des rayons X avec la matière.....	14
II.4.2. Loi d'atténuation du rayonnement X.....	17
II.5. Utilisation des rayons X.....	18
Chapitre II : Généralités sur le cancer.....	22
I .Définition et historique du cancer.....	22
II. Transformation de la cellule normale.....	23
III. Evolution du cancer.....	23
IV. Terrain et évènements favorables au cancer.....	24
V.2. Prédisposition au cancer.....	25
V.3.Instabilité génomique.....	26

DEUXIEME PARTIE : RISQUE DE CANCER LIE A UNE EXPOSITION AUX RAYONS X ET LA RADIOPROTECTION.....	27
Chapitre I: Risques de cancer liés à une exposition aux rayons X.....	28
I. Effets biologiques des rayons X.....	28
I.1. Effets moléculaires des rayons X.....	28
I.1.1. La radiolyse de l'eau.....	28
I.1.2. Effets des rayons X en solutions aqueuse.....	30
I.1.3. Effets sur l'oxygène.....	31
I.2.1. Effets des rayons X sur l'ADN.....	33
I.2.1.1. Structure de l'acide désoxyribonucléique.....	33
I.2.1.2 Principaux dommages radio-induits sur la molécule d'ADN.....	35
I.2.1. 2.1. Cassures simple et double brin de l'ADN.....	36
I.2.1.2.2. Dommages du cytosquelette de l'ADN.....	38
I.2. 2. Effets des rayons X sur les chromosomes.....	39
II. Effet sur les protéines.....	40
III. Effet sur les lipides.....	40
IV. Réponse de la cellule face aux dommages de l'ADN.....	41
V. Mécanismes de réparation et de défense de l'organisme.....	45
V.1. Mécanismes de réparation de l'ADN.....	45
VI. Propriétés mutagènes des lésions de l'ADN.....	47
VII. Risques des rayons X sur l'Organisme humain.....	48
VII.1. Risque stochastique.....	48
VII.2.1. Syndrome hématopoïétique.....	49
VII.2.5. Effet sur le système de reproduction.....	50
VIII. Risques liés aux rayons X.....	51
IX. MISE EN EVIDENCE DU RISQUE CANCEROGENE.....	52
X. Appréciation quantitative du risque cancérogène.....	53
X.1. Exigences statistiques.....	53
X.2. Méthodes utilisées.....	53
X.2.1. Modèle à risque absolu constant.....	54

X.2.2. Modèle à risque relatif constant .....	55
XI. Les faibles doses de rayonnements ionisants sont-elles ou non risquées ?..	55
XI.1.Les seuils des effets décelables.....	55
XI.4. Scanner et risque de cancer : résultats épidémiologiques récents .....	58
I.1.Définition.....	62
I.2.Règles de base de la radioprotection .....	62
II. Principes de radioprotection.....	63
III. Normes et Règlementations .....	65
IV. Organismes de radioprotection (CIPR, AIEA, Euratom).....	66
V. Principaux indicateurs dosimétrique.....	69
VI. Radioprotection au Sénégal .....	72
VI. 1. Les grands principes .....	72
VI. 2. Les moyens .....	72
VI. 3. Les sanctions.....	73
CONCLUSION .....	74
REFERENCES.....	74

# **INTRODUCTION**



Les rayons X sont des rayonnements électromagnétiques utilisés principalement en imagerie médicale (radiologie) et en cristallographie (étude des substances cristallines). Ils pénètrent facilement la matière, dont la chair, c'est pourquoi les radiologues l'utilisent. Ils ont été découverts en 1895 par le physicien allemand Wilhelm Röntgen ce qui lui a valu l'obtention du prix Nobel de Physique [1].

En 1896, les premières pathologies et les premières lésions radio-induites furent décrites. Ainsi, le premier cancer radio-induit fut décrit en 1902[2,3]. En 1904, les premiers décès attribués aux rayons X sont rapportés [2,3]. Ces derniers connaissent un regain d'intérêt de nos jours vu les nombreux avantages qu'ils présentent : radiodiagnostic, traitement par radiothérapie, la production d'énergie etc. Mais leur utilisation n'est pas dénuée de risque. En effet, de plus en plus l'homme est confronté à l'émergence de cancers induits par les rayons X qui auraient des effets nocifs sur la santé pour des durées d'exposition longues ou répétées et/ou pour de fortes intensités [4].

Ainsi, la relation entre l'exposition aux rayons X et l'induction de cancers a été un des effets stochastiques les plus étudiés. Des modèles mathématiques ont été proposés afin d'apporter des éléments de réponse aux questions des mécanismes de la cancérogénèse dans lesquels les rayons X peuvent être impliqués [13]. Aujourd'hui, malgré les progrès de la médecine dans le domaine de la cancérologie, le nombre de mort par cancer ne cesse d'augmenter d'année en année [5].

Malgré les nombreux avantages que présentent les rayons X des interrogations sur leur contribution à accroître le nombre de cancers subsiste.

Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de fournir des éléments de preuve directement issus de l'observation de l'incidence de cancer après exposition aux rayons X [24].

C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude qui a pour objectif d'identifier les risques de cancer qui seraient liés à une exposition aux rayons X et d'évaluer les mesures de protection prises à cet effet.

Ainsi, notre étude se présentera comme suit :

- dans une première partie, nous présenterons des généralités sur les rayons X et le cancer ;
- dans une deuxième partie, nous nous intéresserons aux effets radio-induits sur l'homme et les moyens de protection pour lutter contre leurs effets nocifs.

**PREMIERE PARTIE : GENERALITES  
SUR LES RAYONS X ET LE CANCER**

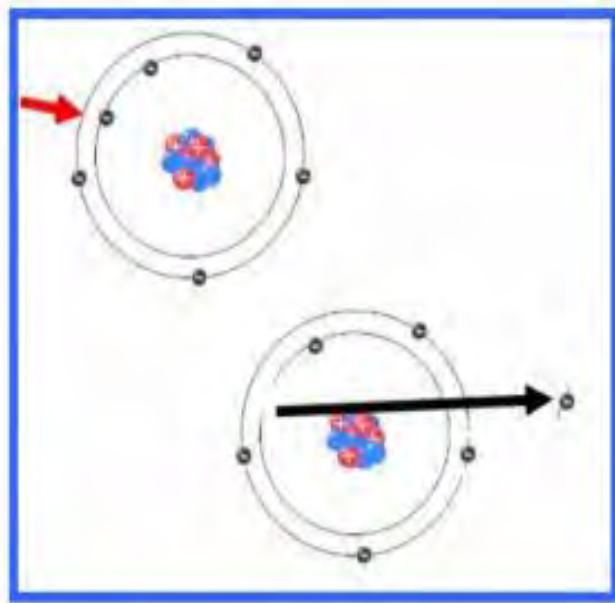
## Chapitre I : GENERALITES SUR LES RAYONS X

### I. Les rayonnements ionisants

#### I.1. Définition et conséquences

Un rayonnement est qualifié d'ionisant lorsqu'il est capable de transférer aux atomes qu'il croise une énergie suffisante pour leur arracher un électron (**figure1**). Cette altération peut déstabiliser les molécules constituant les cellules du vivant, induisant des perturbations biochimiques.

Les conséquences biologiques peuvent être importantes. En effet, les lésions cytoplasmiques et membranaires peuvent entraîner la mort de la cellule d'où l'apparition de lésion ou de la perte de fonction du tissu touché. Lorsque l'ADN est altéré nous pouvons potentiellement observer un développement tumoral [6,7].



Flèche rouge = rayonnement ionisant.

Flèche noire = électron arraché.

**Figure 1:** Schéma illustratif d'un rayonnement arrachant un électron à un atome de carbone [8].

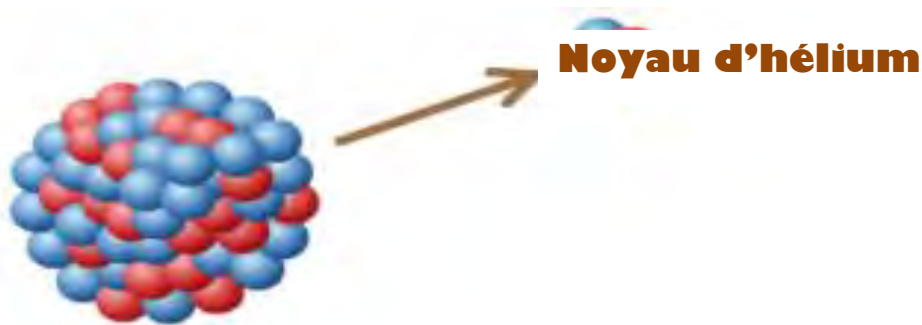
## I.2. Types de rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants sont constitués par les rayonnements particuliers (alpha et bêta), les neutrons ainsi que les rayonnements électromagnétiques (gamma et X) [9].

### I.2.1. Rayonnements particuliers

#### ➤ Rayon $\alpha$

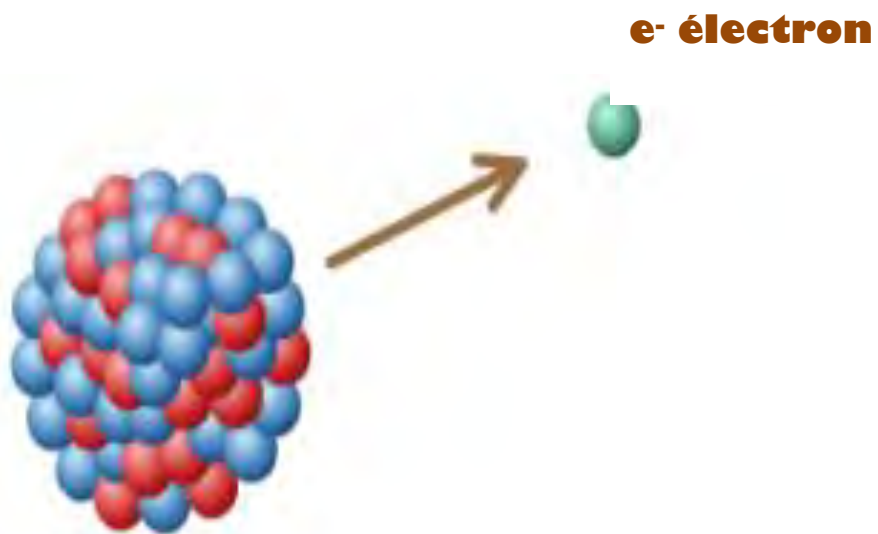
Les rayons  $\alpha$  sont constitués de noyaux d'hélium ( ${}^4_2\text{He}$ ), eux-mêmes composés de deux protons et deux neutrons (**figure 2**). Ils représentent un danger pour la santé lors d'une contamination interne où la source de rayons  $\alpha$  est en contact permanent avec l'organisme [10].



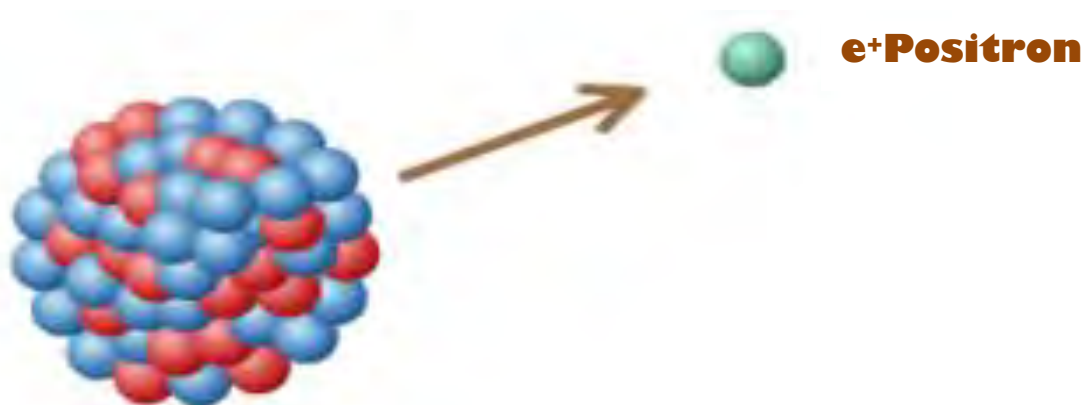
**Figure 2:** Rayonnement alpha [10,11].

#### ➤ Rayon $\beta$

Le rayon  $\beta$  est composé d'un positon  $\beta^-$  (**figure 3**) ou d'un électron  $\beta^+$  (**figure 4**) émis lors d'une désintégration radioactive. Elles peuvent parcourir une distance de quelques centimètres dans la matière vivante.



**Figure 3:** Rayonnement  $\beta^-$  [10,11].



**Figure 4:** Rayonnement  $\beta^+$  [10,11].

### **1.2.2. Neutrons**

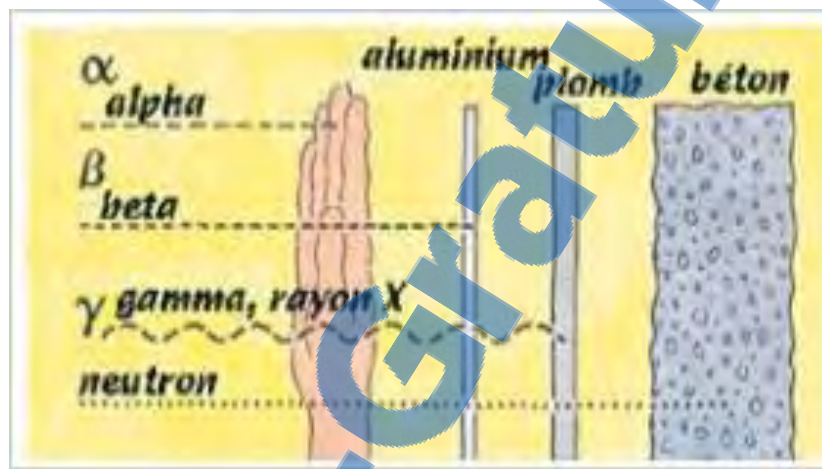
Les neutrons traversent aisément les métaux les plus lourds. Ils sont cependant rapidement ralentis et absorbés par des substances contenant des atomes légers et donc par le corps humain [10].

### I.2.3. Rayonnements électromagnétiques

Ce type de rayonnements correspond à une onde énergétique répondant aux lois de la physique ondulatoire. Ces rayonnements ionisants sont compris entre le rayonnement ultraviolet et les rayonnements cosmiques. Il en existe deux : rayonnement  $\gamma$  et X [9 ; 12].

### I.2.4. Pouvoir pénétrant des rayonnements ionisants.

Comme indiqué sur la **figure 5**, le pouvoir pénétrant des rayonnements dans le corps humain est en fonction de la nature de ces derniers.



**Figure 5:** Pouvoir de pénétration des rayonnements ionisants [13-15].

### I.3. Sources des rayonnements ionisants

Les rayonnements ionisants sont issus principalement de deux sources ; sources naturelles et de sources artificielles.

#### I.3.1. Sources naturelles

Les sources naturelles sont d'origine cosmique ou tellurique. Les rayonnements cosmiques sont émis lors d'éruptions solaires ou d'explosions d'étoiles. Ils représentent 12% des expositions naturelles annuelles.

Le rayonnement tellurique résulte de la désintégration de l'uranium 238 et de ses descendants (radon, thorium, radium...).

Lors de sa désintégration, l'uranium émet des rayonnements  $\alpha$  et  $\beta$ , généralement accompagnés de rayonnements gamma. Ces rayonnements gamma telluriques représentent 21% de l'exposition naturelle annuelle. L'exposition aux rayonnements  $\alpha$  et  $\beta$  sera principalement causée par une exposition interne.

Ces émissions augmentent le risque d'apparition d'effet radio-induit au niveau des voies respiratoires et plus particulièrement des poumons [13,16].

### **I.3.2. Source artificielle**

Les rayonnements ionisants provenant de sources artificielles sont majoritairement issus des pratiques de la médecine moderne (scanner, radiothérapie...) et apportent en moyenne 1,3mSv par personne et par an, ce qui en fait la deuxième source d'exposition après le radon (en moyenne 1,4mSv par personne et par an). Certaines professions comme sont en contact avec des sources artificielles de façon chronique, tels que les radiologues, exposés aux rayons émis par leur équipement, ou les travailleurs du cycle du nucléaire, exposés aux produits issus de l'enrichissement de l'uranium. Des études ont montré que plus de 95% des travailleurs en France surveillés reçoivent moins de 1mSv, et seulement quelques dizaines de travailleurs reçoivent une dose dépassant 20 mSv par an [13;17]. Aujourd'hui, les sources artificielles les plus courantes de rayonnements ionisants sont les appareils de radiographie X et autres dispositifs médicaux [19].



#### **I.4. Modes d'exposition de l'homme aux rayonnements ionisants**

L'exposition aux rayonnements ionisants peut être d'origine externe ou interne.

##### **➤ Exposition interne**

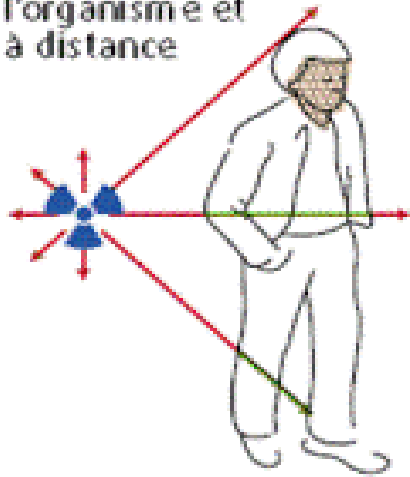
L'exposition interne résulte d'une contamination par des particules radioactives. Celle-ci peut se produire par inhalation, par ingestion (nourriture contaminée), par radiothérapie métabolique avec injection de substances radioactives, par pénétration transcutanée, par transfert sanguin à partir d'une plaie contaminée ou parfois par contact avec un radioélément (**Figure 6**). Lors d'une telle exposition, la contamination est continue jusqu'à l'élimination du radioélément par voie naturelle.

##### **➤ Exposition externe**

L'exposition externe peut se produire selon l'éloignement entre la source et l'organisme (plus la source est éloignée, moins l'exposition sera importante), selon le type de protection (écran de plomb, épaisseur de verre etc.), selon le temps d'exposition (plus le temps d'exposition est long, plus la dose absorbée sera importante), selon le type d'irradiation (globale ou localisée), les conséquences seront différentes (**Figure 6**) [18].

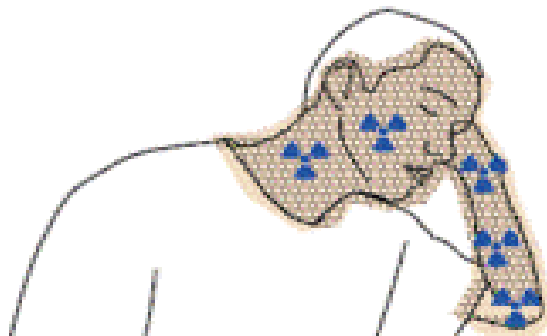
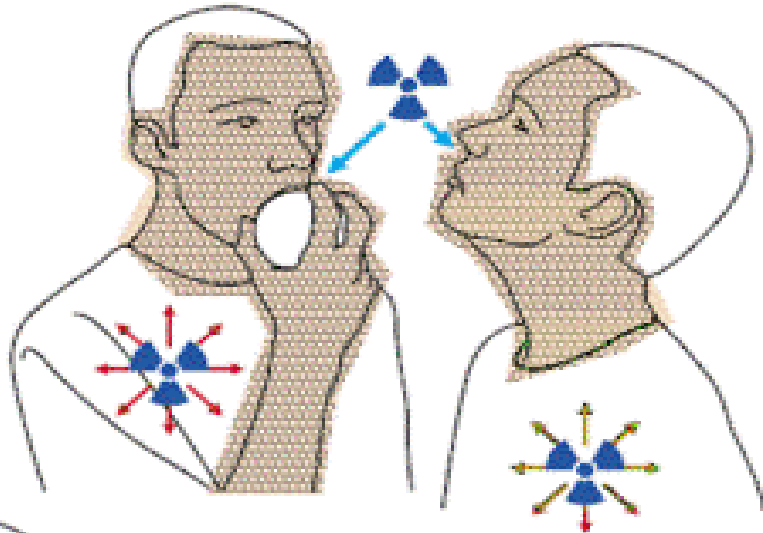
### Exposition externe

Source d'exposition à l'extérieur de l'organisme et à distance



### Contamination interne

Matière radioactive passée dans l'organisme par ingestion, inhalation ou plaie



### Contamination externe

Source au contact de l'organisme, sur la peau

Figure 6: Modes d'exposition humaine aux rayonnements ionisants [20].

## II. Rayons X

### II.1. Définition

Les rayons X sont des rayonnements électromagnétiques à haute fréquence. Ils sont constitués de photons dont la longueur d'onde est comprise entre 0,01 nanomètre et 10 nanomètres, correspondant à des fréquences de 30 pétahertz à 30 exahertz. L'énergie de ces photons va d'une centaine d'ev, à une centaine de keV [18 ; 21,22].

## II.2. Historique des rayons X

À la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, Wilhelm Conrad Röntgen, comme de nombreux physiciens de l'époque, se passionne pour les rayons cathodiques qui ont été découverts par Hittorf en 1869 ; ces nouveaux rayons avaient été étudiés par Crookes. À cette époque, tous les physiciens savent reproduire l'expérience de Crookes mais personne n'a eu d'idée d'application de ces rayonnements [2].

En 1895, Wilhelm Conrad Röntgen reproduit l'expérience à de nombreuses reprises en modifiant ses paramètres expérimentaux (types de cibles, tensions différentes, etc.). Le 8 novembre 1895, il parvient à rendre luminescent un écran de platinocyanure de baryum. Röntgen décide alors de faire l'expérience dans l'obscurité en plongeant son tube de Crookes dans un caisson opaque. Le résultat est identique à la situation normale. Röntgen place ensuite différents objets de différentes densités entre l'anode et l'écran fluorescent, et en déduit que le rayonnement traverse la matière d'autant plus facilement que celle-ci est peu dense et peu épaisse. Lorsqu'il place des objets métalliques entre le tube et une plaque photographique, il parvient à visualiser l'ombre de l'objet sur le négatif [2].

Röntgen en déduit que les rayons sont produits dans la direction des électrons du tube et que ce rayonnement est invisible et très pénétrant.

Faute de trouver une dénomination adéquate, Röntgen les baptise « rayons X ». Ce rayonnement est encore souvent appelé Röntgenstrahlung (littéralement : « rayons de Röntgen ») en Allemagne et dans toute l'Europe (sauf en France). L'autre nom de la radiologie est encore aujourd'hui la röntgenologie [2].

Le premier cliché est celui de la main d'Anna Bertha Röntgen (22 décembre 1895) ; il s'agit de la première radiographie, la radiologie est née [2].

### II.3. Production de rayons X

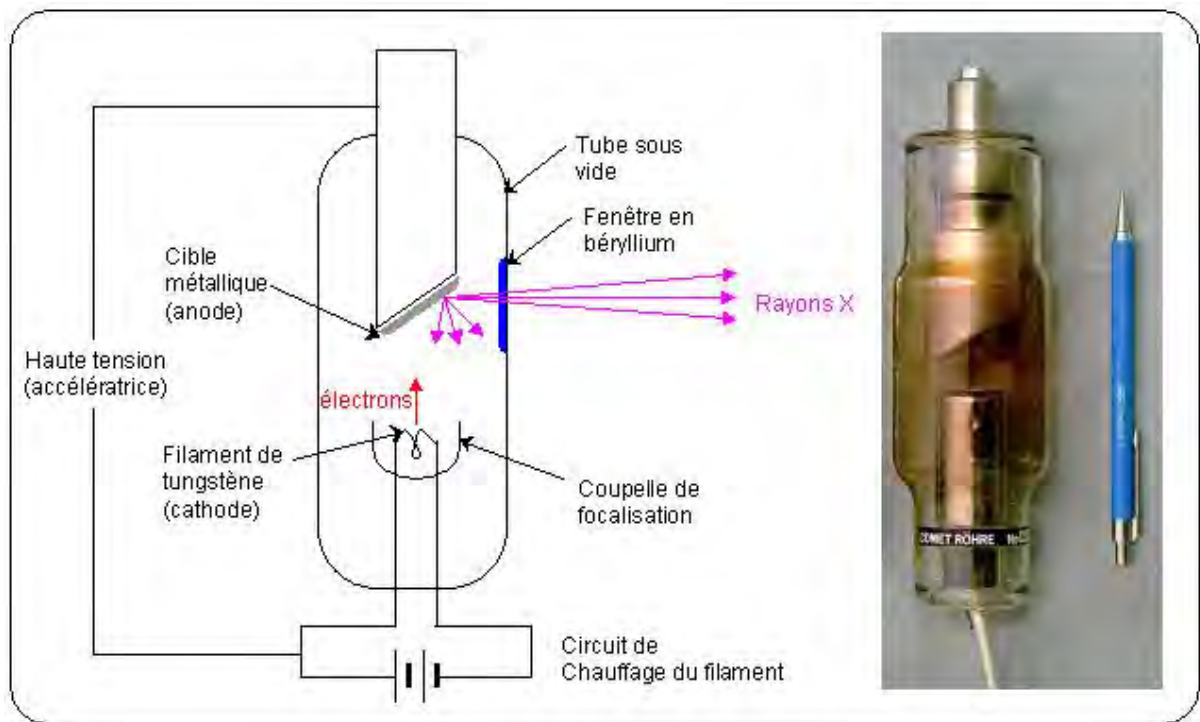
Les rayons X sont généralement produits par les atomes soumis à un bombardement par un faisceau de particules d'énergie suffisante (généralement un faisceau d'électron). L'énergie perdue par ses particules à l'occasion de leurs interactions avec les électrons périphériques ou avec les noyaux des atomes rencontrés est réémises sous forme de rayon X. Le spectre d'émission est composé d'un spectre continu et d'un spectre de raie. Les rayons X sont produits dans les tubes à rayons X (**figure 7**) qui fonctionnent comme décrit dans les phrases si dessous.

Dans une enceinte de verre où règne un vide poussé, des électrons sont émis par un filament. Un courant électrique circule dans ce filament. Un champ électrique créé par une différence de potentiel élevée (généralement de 10 à 150 kV) entre le filament qui sert de cathode et l'anode accélère les électrons en direction d'une anode [23].

Ces électrons entrent en collision avec le métal de l'anode. Des rayons X sont alors produits par deux mécanismes distincts.

D'une part, les électrons, se déplaçant à une vitesse très élevée, ont une énergie cinétique suffisante pour perturber les couches électroniques internes des atomes de la cible. Ces atomes, dans un état excité, vont alors émettre des rayons X en retournant à leur état fondamental.

D'autre part, un rayonnement de freinage comportant des rayons X est produit par le ralentissement des électrons dans la matière [2;23].



**Figure 7:** Description d'un tube à rayon X [25].

#### II.4. Interaction des rayons X avec la matière

Lorsqu'un faisceau de rayons X pénètre dans un milieu matériel, son intensité diminue progressivement. Cette diminution du nombre de photons est due essentiellement à leur interaction avec les électrons [4].

Dans un tel processus, l'énergie perdue se retrouve sous deux formes : une partie EA étant absorbée par le milieu, et l'autre ED diffusée et sortant de la matière dans une direction différente de la direction du faisceau initial.

Les applications et les effets des rayons X en radiodiagnostic et en radiothérapie sont issus des phénomènes d'atténuation et d'absorption [26].

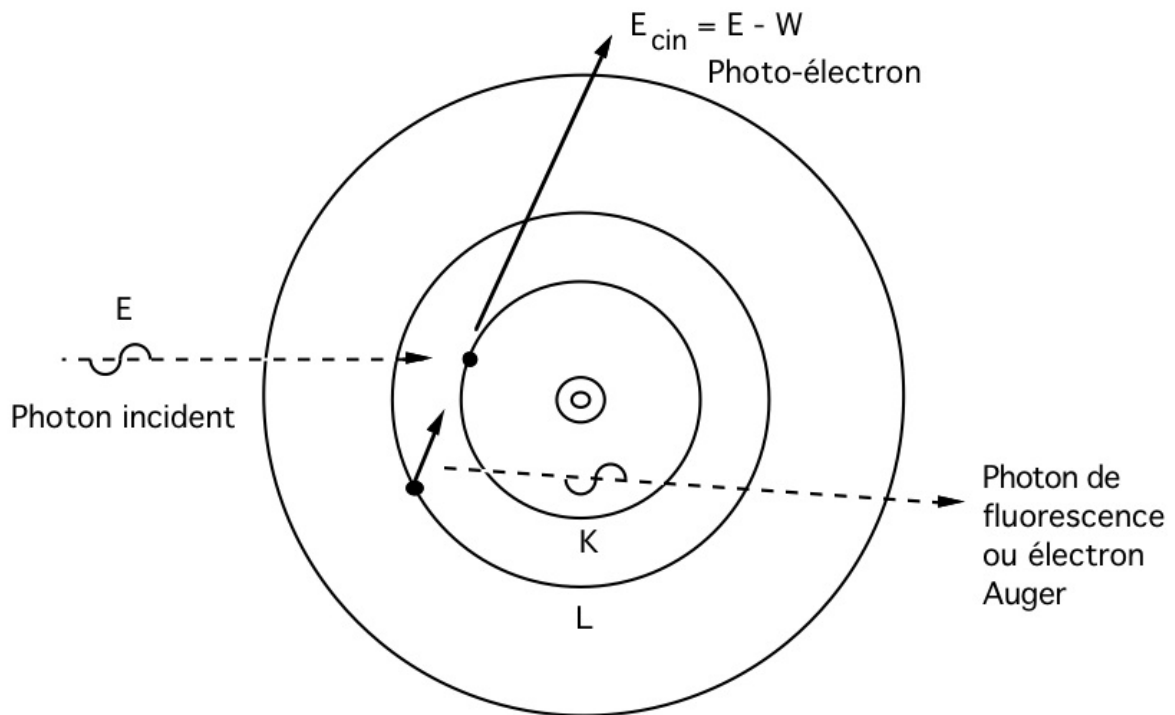
### II.4.1. Description microscopique des interactions entre les rayons X et la matière

Lorsqu'un photon X entre en contact avec la matière, nous pouvons observer un effet photoélectrique et un effet Compton [31].

#### ➤ Effet photoélectrique

Le photon entre en collision avec un électron des couches internes de l'atome. L'énergie  $E$  du photon incident est transférée à l'électron qui est éjecté de sa couche. Une partie de cette énergie est utilisée pour extraire l'électron interne (énergie de liaison  $W$ ). L'excédent d'énergie se retrouve sous forme d'énergie cinétique ( $E_{cin}$ ) de l'électron éjecté.

Ainsi,  $E = W + E_{cin}$ . L'obtention de l'effet photoélectrique n'est possible que si l'énergie du photon incident est supérieure à l'énergie de liaison de l'électron. L'énergie cinétique du photoélectron est enfin transférée au milieu lors d'ionisations ultérieures. Le retour de l'atome à l'état fondamental s'accompagne d'une émission d'énergie sous forme d'un photon de fluorescence (**figure 8**). Ce dernier est émis lorsqu'un électron des couches supérieures prend la place laissée vacante par l'électron éjecté. Parfois, pour des milieux de  $Z$  petit, le photon de fluorescence génère un nouvel effet photoélectrique avec émission d'un électron : c'est l'effet Auger [31].



$E$  : est l'énergie du photon incident.

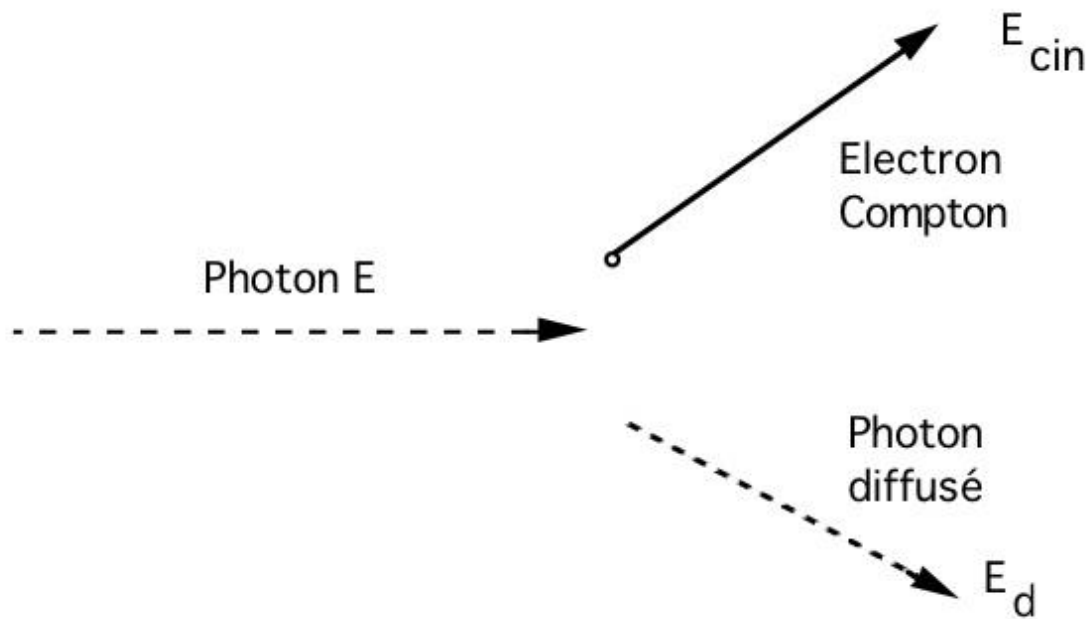
$W$  : l'énergie de liaison de l'électron.

$E_{cin}$  : l'énergie cinétique de l'électron émis.

**Figure 8: Effet photoélectrique [31].**

### ➤ L'effet Compton

Le photon cède une partie de son énergie quand il entre en collision avec un électron libre ou faiblement lié. Un photon d'énergie plus faible est diffusé dans une direction différente de la direction initiale. Pour les photons X, la majeure partie de l'énergie est emportée par le photon diffusé (**figure 9**) [31].



**Figure 9:**Effet Compton [31].

#### II.4.2. Loi d'atténuation du rayonnement X

Un écran matériel est traversé par un faisceau unidirectionnel de photon énergétique. Soit  $I(x)$  l'intensité du faisceau (nombre de photons franchissant l'unité de surface normale au faisceau par unité de temps) à la position  $x$ . Appelons  $dI$  la variation d'intensité sur une épaisseur infiniment petite  $dx$ . L'expérience montre que  $dI$  est proportionnel à l'intensité incidente et à l'épaisseur  $x$  comme indiqué sur la formule suivante :

$$dI = \mu(E, M) I(x) dx.$$

Le coefficient de proportionnalité  $\mu(E, M)$ , appelé coefficient d'atténuation linéaire, dépend de l'énergie  $E$  des photons incidents et du milieu  $M$ . Il a la dimension de l'inverse d'une longueur. L'intégration de la relation 1.5 donne la loi d'atténuation d'un faisceau parallèle monoénergétique de rayonnement électromagnétique en fonction de l'épaisseur  $x$  :

$$I(x) = I_0 e^{-\mu(E, M) x}$$

$I(x)$  est l'intensité du faisceau après avoir traversé une épaisseur  $x$  de matière et  $I_0$  l'intensité du faisceau incident :  $I_0 = I(x = 0)$  [26;31].



En fonction de l'épaisseur de matière traversée l'intensité d'un rayonnement électromagnétique décroît exponentiellement. Le coefficient d'atténuation varie fortement en fonction de la matière et de l'énergie des photons.

Généralement, il croît en fonction du numéro atomique du milieu et décroît en fonction de l'énergie du rayonnement.

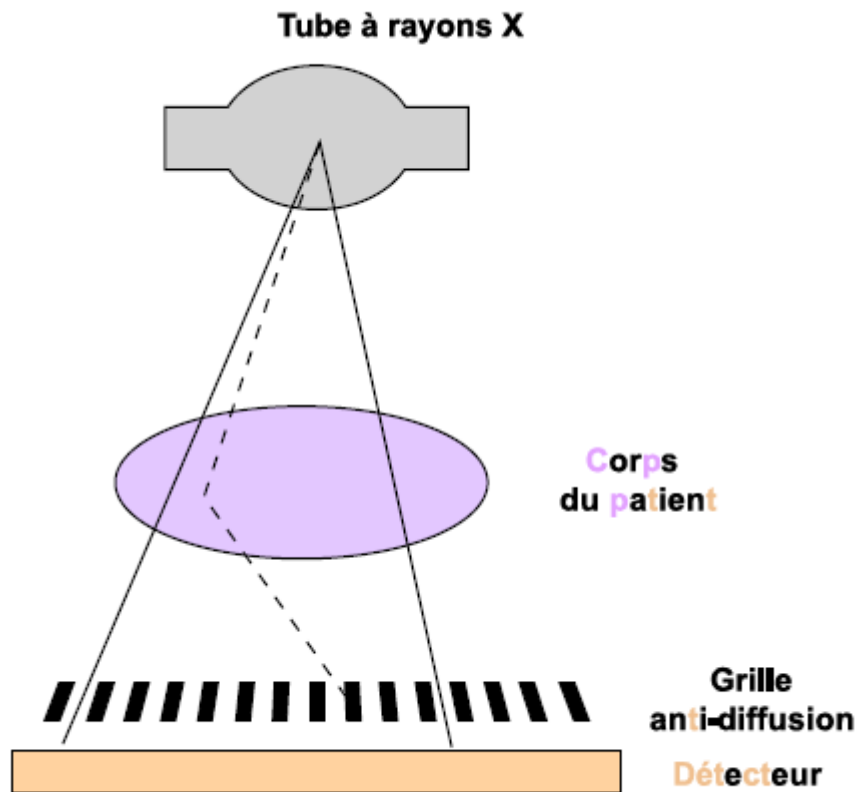
La pénétration du rayonnement à travers la matière est souvent caractérisée par l'épaisseur de demi-atténuation. Cette dernière est définie comme étant l'épaisseur de matière pouvant réduire l'intensité du faisceau incident de moitié [26;31].

## **II.5. Utilisation des rayons X**

Les rayons X sont utilisés dans de nombreuses applications dont l'imagerie médicale et la cristallographie [18 ; 27].

### **➤ Radiographie standard**

Une source émet des rayons X pendant un court instant, l'image est recueillie directement par un film photographique. Les films (minces) sont relativement peu sensibles aux rayons X. Leur efficacité est augmentée en plaçant de part et d'autre du film des écrans fluorescents. Ceux-ci émettent des photons de lumière au passage des photons X. L'image obtenue est plus grande que les organes radiographiés; elle nécessite l'emploi de films de grandes dimensions onéreux (radiographie pulmonaire par exemple). Les structures anatomiques placées les unes derrière les autres apparaissent superposées. Comme la source n'est pas ponctuelle, les contours des images sont légèrement flous alors une diffusion importante a lieu dans le corps du patient. La radiographie est très utilisée et, en général, peu irradiante (pour une radiographie du thorax,  $10^{-4}$  Sv/cliché en moyenne) [29].



**Figure 10** : Schéma de principe de la radiographie [1].

### ➤ Radiodiagnostic

Le radiodiagnostic est l'exploration des structures anatomiques internes à l'aide de l'image fournie par un faisceau de rayons X traversant le patient. Les renseignements obtenus le sont au prix de l'absorption d'une dose par le patient. Cette irradiation, parfois minime, n'est jamais dépourvue de risques.

Le principe du radiodiagnostic repose sur la différence d'atténuation des rayons X d'un tissu à l'autre, par suite de compositions. Les structures anatomiques ont des opacités radiologiques distinctes se traduisant en contrastes radiologiques c'est-à-dire que l'intensité du faisceau de rayons X qui a traversé le corps n'est plus uniforme, mais varie d'un point à l'autre. Un écran ou un film transforme cette image radiante en image lumineuse [28].

### ➤ **Radioscopie**

Les rayons X traversent le patient pendant tout le temps de l'examen. L'image formée sur un écran fluorescent, est observée en temps réel par le radiologue. L'étude de la cinétique des organes est alors possible. Les anciens appareils de radioscopie étaient très irradiants pour le patient et pour le radiologue. La radioscopie à amplificateur de brillance est moins dangereuse [28].

### ➤ **Radiophotographie**

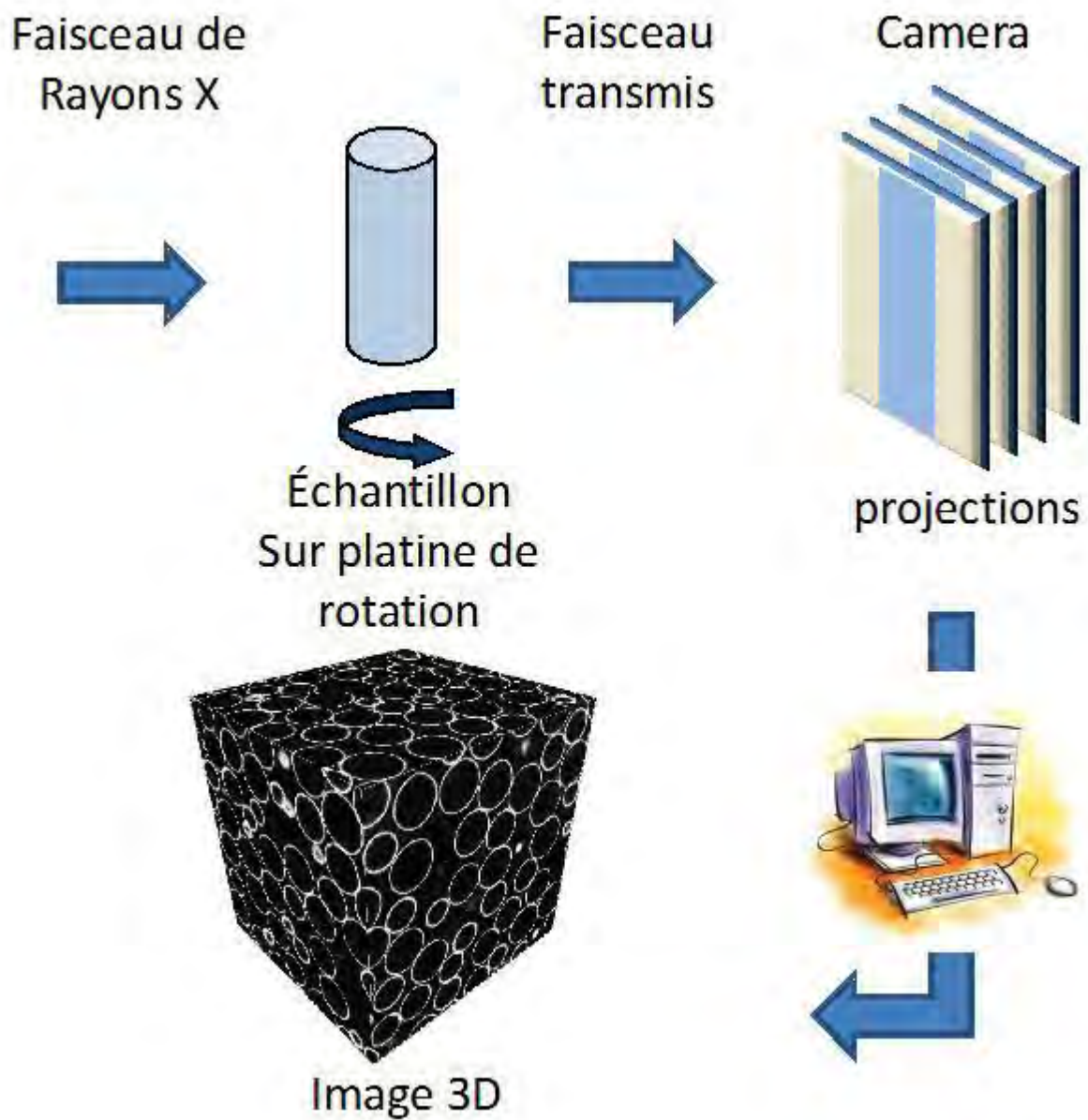
L'image reproduite sur un écran est enregistrée par un appareil photographique de petit format. C'est une méthode peu onéreuse, employée pour les radios des poumons effectuées en série dans un but de prévention. La durée d'irradiation est courte.

### ➤ **Scanner X**

Appelée aussi tomographie H, la zone à observer est divisée théoriquement en couches parallèles. En tournant autour de la partie du corps étudiée, un étroit faisceau de rayon x balaie la couche sous tous les angles (**figure 11**) [29].

L'intensité des rayons X transmis est mesurée par un détecteur placé dans le prolongement du faisceau après sa traversé du corps. L'ordinateur, ayant mémorisé les atténuations de la couche, reconstruit l'image en coupe de la couche. L'image est comparable à celle que l'on obtiendrait si l'on radiographiait une tranche de tissus vue de face. Il n'y a pas de superposition de tissus ou d'organes. Par ailleurs, il est possible de construire à partir des données enregistrées plusieurs images pour observer des tissus différents.

En somme, la tomographie permet d'avoir des coupes à travers le corps ou à travers des organes volumineux tel que le cerveau. L'irradiation, plus élevée que pour les radiographies standards, tend à diminuer avec l'apparition de nouveaux appareils plus perfectionnés.



**Figure 11** : Schéma du principe de fonctionnement du scanner X [53].

## **Chapitre II : Généralités sur le cancer**

### **I. Définition et historique du cancer**

Un cancer est une pathologie caractérisée par la présence d'une ou de plusieurs tumeur maligne formée à partir de la transformation par la mutation ou instabilité génétique d'une cellule initialement normale [29].

Le mot cancer prend à la fin du XVème siècle en français le sens de tumeur maligne (on trouve aussi cancre ou chancre). Ce rapprochement est justifié, par Galien (131-201), par Henri de Mondeville puis par Ambroise Paré (1509-1590), par l'aspect d'une tumeur qui présente une masse centrale d'où rayonnent des veines gonflées ou des ramifications, comme des pattes, par l'adhérence de la tumeur qui s'accroche aux tissus voisins comme avec des pinces. Au début du XIXème siècle, Récamier fera en outre remarquer que le cancer, comme le crabe ou l'écrevisse, reconstitue un fragment de chair arraché. L'adjectif cancéreux est utilisé dès le milieu du XVIIIème siècle, avant de donner anticancéreux employé comme nom (1845).

A partir de 1920, cancer est à l'origine de nombreux mots : cancérologie, cancérologue, cancérigène puis cancérogène, cancérophobie... qui deviennent plus courants que carcinologie (1846), carcinogène... pourtant plus satisfaisants parce que construits à partir de deux racines grecques dont la première subsiste dans carcinome. Cancer est souvent utilisé comme image (métaphore) pour qualifier un fléau social : le chômage, le racisme, la drogue, la corruption, la pollution, les narcodollars ou encore la passion (« il y a dans nos sentiments une inclination passionnelle qui les rendra obsédants et, pour ainsi dire, cancéreux » écrit V. Jankélévitch qui évoque un instinct livré à lui-même qui prolifère indéfiniment). Comme la tumeur maligne, ces maux ont une origine interne à la société qu'ils frappent, donnent une impression de désordre, menacent l'équilibre et l'existence du milieu au sein duquel ils se développent. Cette signification devient paradoxale quand on reconnaît que l'origine de la

majorité des cancers se trouve dans l'environnement, c'est-à-dire qu'ils sont provoqués par des facteurs externes [2].

## **II. Transformation de la cellule normale**

La transformation cellulaire se traduit par une perte de contrôle du cycle cellulaire, une insensibilité à l'apoptose, des anomalies de réparation de l'ADN. Les cancers sont classés selon le type de la cellule dans laquelle s'est produite la première transformation (lymphomes, carcinomes, sarcome). Cette première cellule maligne se divise, formant la tumeur primaire constituée de cellules clonales [29,30].

## **III. Evolution du cancer**

L'évolution d'un cancer est semblable à celle d'une infection. En effet, la cellule cancéreuse joue le rôle de l'entité infectante. Cependant, compte tenu d'une comptabilité immunologique acceptable entre les cellules malignes et l'hôte tissu cancéreux n'est pas expressément reconnu comme un intrus par l'organisme et il peut s'y développer.

Le développement du cancer est d'abord local, nécessitant une expansion minimale pour continuer, puis régional. Puis vient la dissémination par voie sanguine ou lymphatique qui s'apparente à une septicémie. Il en résulte des métastases. Finalement, l'organisme s'épuise face à cet envahissement. Une fois constitué, le syndrome cancéreux s'apparente à un syndrome infectieux chronique :

- fièvre,
- asthénie,
- amaigrissement avec fonte de la masse musculaire,
- leucocytose,
- signes ectopiques constituant le syndrome paranéoplasique.

Généralement, une phase terminale aiguë plus ou moins tardive, avec une symptomatologie sévère, conclut le processus. Diverses complications ; en plus

du cancer lui-même, complètent le tableau pathologique final. Cette analogie montre que la cellule cancéreuse rend malade le porteur comme le ferait une entité infectieuse non ou mal freinée par une réaction immunologique. La cellule cancéreuse perd les propriétés qui l'asservissaient au tissu et devient désormais une entité biologique indépendante, utilisant l'organisme à ses propres fins [29,30].

#### **IV. Terrain et évènements favorables au cancer**

Les évènements qui conduisent à l'instabilité du génome ; tels que les cassures de l'ADN et le raccourcissement précoce et excessif des télomères qu'on observe de manière héréditaire dans la dyskératose congénitale préparent une situation favorable au cancer. La mobilisation de séquences nucléotidiques d'un site à un autre du génome peut induire ou augmenter l'expression des gènes à risque. Il existe une susceptibilité héréditaire de prédisposition au cancer, liée au silence partiel ou total de certains gènes chargés de vérifier et de réparer le génome. Le vieillissement et l'inflammation chronique avec atrophie tissulaire constituent des terrains favorables au cancer. Divers agents génotoxiques, comme les rayonnements sont mutagènes et cancérigènes par leur action directe sur l'ADN. Le phénotype du cancer est l'aboutissement du silence ou de l'expression inappropriée d'une ou de plusieurs gènes défectueux. Dans le cancer, un processus évolutif semble rendre actifs des gènes de développement normalement silencieux au-delà de la vie embryonnaire [32].

#### **V. Mécanismes et voies de cancérisation**

##### **V.1. Activation oncogénique**

Les gènes stricto sensu identifiés comme cancérigènes sont les proto-oncogènes. Ces derniers sont normalement des gènes leader dans l'homéostasie des tissus et qu'ils sont sollicités pour la régénération tissulaire. Leur activation pathologique entraîne des cycles à répétition et probablement une certaine déstabilisation du génome par une suite des divisions forcées. Cette activation

résulte d'une transformation du code de l'ADN par mutation dominante et transmissible aux cellules filles. Elle peut être favorisée par une modification épigénétique comme la déméthylation de l'ADN, souvent associée à l'acétylation de l'histone. Ces deux actions chimiques ayant pour conséquence commune l'activation du gène. Ce phénomène est assez ubiquitaire au cours du vieillissement [33]. La réactivité de l'ADN et sa sensibilité à la rupture ou à la l'insertion de nucléotides en des sites particuliers jouent certainement un rôle dans les étapes moléculaires initiales du cancer [20]. Il existe une susceptibilité individuelle portant sur la fragilité, globale ou ponctuelle de l'ADN. S'ajoutent à cela les épisodes de la vie cellulaire, comme les cycles mitotiques, qui contribuent à augmenter son degré de réactivité qui ont une activité. Les sites qui ont une intense activité de transcription au cours de ces épisodes sont particulièrement concernés. C'est précisément le cas des proto-oncogènes. D'autres situations peuvent conduire à une cinétique cellulaire excessive et donc à une réactivité accrue de l'ADN des proto-oncogènes :

- amplification de gènes ou mutations de protéines du cycle cellulaire ;
- ouverture permanente ou surnombre de récepteurs activant les cycles ;
- interprétation anormale des messages portés par les hormones ou les cytokines.

## **V.2. Prédisposition au cancer**

L'inhibition des gènes qui contrôlent l'état du génome résulte de mutations récessives. Elle est source d'instabilité génomique par suite de défauts de réparation de l'ADN. De plus, la destruction par apoptose des cellules non réparables peut être entravée. Un processus épigénétique assez habituel au cours du vieillissement, associant cette fois la méthylation de l'ADN à une éventuelle désacétylation de l'histone, peut renforcer l'extinction des gènes de contrôle et



conduire à une susceptibilité accrue au cancer. De même, dans la dyskératose congénitale, le raccourcissement anormal des télomères génère une instabilité des chromosomes et une prédisposition à diverses pathologies dont le cancer [33].

### **V.3.Instabilité génomique**

Le génome subit spontanément des reconfigurations physiologiques. Le brassage méiotique, qui concerne des chromosomes homologues et la migration in situ de transposons et de rétransposons, qui concerne des chromosomes homologues ou non, sont des exemples de mobilité physiologique de séquences polynucléotidiques. Le transfert d'ADN par les vecteurs de thérapie génique constitue une inclusion artificielle dans le génome et peut conduire au cancer par suite d'un positionnement adjacent à un proto-oncogène. Enfin, les cassures de chromosomes et le raccourcissement précoce des télomères provoquent une instabilité du génome avec des remaniements répétés. Cette situation est source de positionnement tumorigène de morceaux d'ADN [20].

**DEUXIEME PARTIE : RISQUE DE CANCER  
LIE A UNE EXPOSITION AUX RAYONS X ET  
LA RADIOPROTECTION**

## Chapitre I: Risques de cancer liés à une exposition aux rayons X

### I. Effets biologiques des rayons X

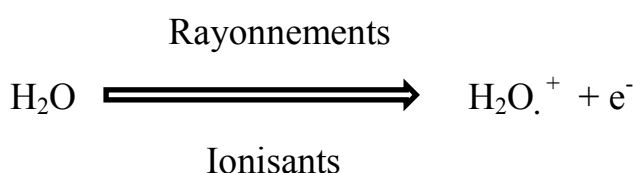
Après une irradiation, un ensemble de phénomènes physiques engendrent, après réactions, à la dégradation de biomolécules essentielles à la vie des cellules. La transformation chimique résultant de l'irradiation est issue des phénomènes d'excitations et d'ionisations biologiques (dégradation des biomolécules telles que l'ADN, les membranes lipidique...) et d'altération des fonctions cellulaires pour conduire aux résultats sur l'organisme.

#### I.1. Effets moléculaires des rayons X

##### I.1.1. La radiolyse de l'eau

La radiolyse de l'eau engendre plus de 80% des dégâts causés par les rayons X [30]. Ce constat peut s'expliquer par la quantité très importante d'eau dans les organismes vivants (environ 80%) ainsi que par la possibilité de décomposition de cette eau par les radiations, appelée radiolyse de l'eau [30,34].

Le phénomène initial de la radiolyse de l'eau est l'ionisation d'une molécule d'eau, due à l'absorption d'environ 13Ev.

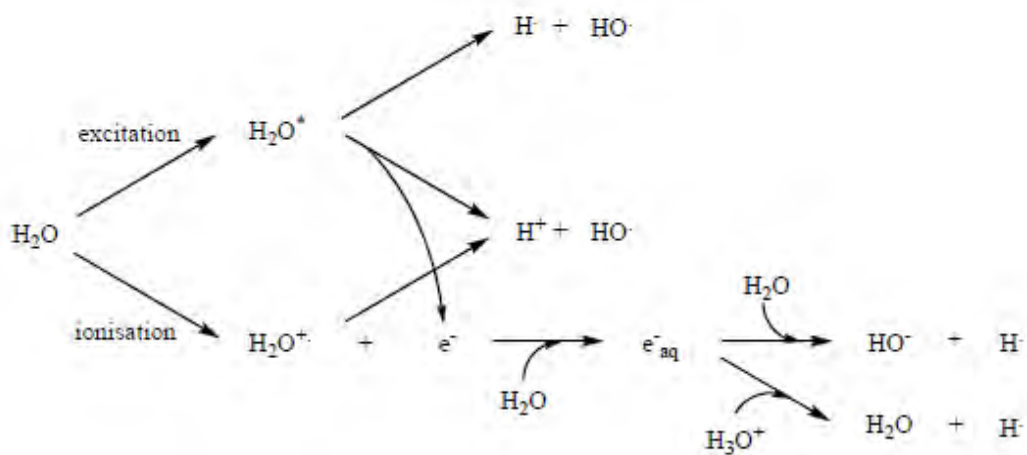


Le radical cation ( $\text{H}_2\text{O}^{\cdot+}$ ) formé est instable, avec d'une durée de vie de  $10^{-10}\text{s}$ . Il se stabilise en donnant naissance à un radical hydroxyle  $\text{OH}\cdot$  très réactif selon la réaction suivante :



Le radical hydroxyle ( $\text{OH}\cdot$ ) est le second plus puissant oxydant chimique juste après le Fluor. Ce radical a une durée de vie de moins d'1 ns et réagit donc, in vivo, très près de son site de production [10]. Il est considéré comme le principal agent de radiolésions. De plus, les électrons arrachés par ionisation des

molécules d'eau perdent leur énergie par collisions (à l'origine de la formation de radicaux H<sub>2</sub>) pour être piégés par les molécules d'eau donnant naissance à des électrons aqueux (e<sup>-</sup><sub>aq</sub>) très réducteurs. Une partie des molécules d'eau étroitement liées aux électrons aqueux va se dissocier pour donner naissance à des radicaux H<sub>2</sub> et OH<sub>2</sub> (Figure 13). De plus, dans des systèmes biologiques, les électrons aqueux peuvent aussi réagir avec le dioxygène dissous ou des molécules organiques [10].

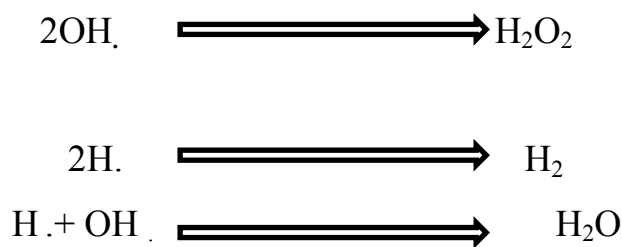


**Figure 12** : Les différentes étapes de la radiolyse de l'eau [10].

Le second effet pouvant aboutir à la radiolyse de l'eau consiste en une simple excitation de cette molécule. La molécule d'eau alors excitée peut se stabiliser selon les mécanismes suivants, aboutissant soit à la formation de H<sub>2</sub> et d'OH<sub>2</sub>, soit à la formation de H<sup>+</sup>, OH<sub>2</sub> et d'un électron libre e<sup>-</sup> :



Les différents radicaux formés lors de la radiolyse de l'eau vont ensuite pouvoir diffuser dans le milieu et être à l'origine de lésions au niveau de l'ADN ou au niveau d'autres macromolécules (protéines, chromosomes, lipides...) expliquant une partie des radiolésions. Ainsi, la diffusion des radicaux est aussi à prendre en compte. En effet, les radicaux peuvent soit réagir avec des molécules organiques soit aboutir à la formation de nouvelles entités stabilisées par réaction de deux radicaux entre eux. Le type de réaction se produisant dépendra essentiellement de la répartition spatiale des radicaux concernés :



Parmi les molécules stables, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> peut induire des dommages de par son pouvoir oxydant très fort. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est impliqué dans les phénomènes d'oxydation dus à la réaction d'Haber-Weiss ou de peroxydation lipidique aboutissant à la destruction des membranes lipidiques.

### **I.1.2. Effets des rayons X en solutions aqueuse**

Les milieux biologiques sont constitués d'environ 80% d'eau. Une cellule peut être considérée comme une solution aqueuse de molécules organiques essentielles à son bon fonctionnement. Partant de cette schématisation, les rayons X peuvent avoir une action directe ou une action indirecte.

#### **➤ Effet direct**

Il consiste en l'absorption directe des rayonnements ionisants particulièrement des rayons X par les macromolécules qui s'excitent alors. Les molécules excitées, instables, tendent vers la stabilisation par dissipation de leur énergie excédentaire soit par émission de photons par fluorescence

soit par rupture homolytique d'une liaison covalente en deux radicaux. Cet effet représente environ 15 à 20% des lésions.

➤ **Effet indirect**

Il correspond à l'interaction des produits de la radiolyse de l'eau avec les biomolécules. Il est prépondérant dans les systèmes vivants (80% des lésions). Les radicaux peuvent diffuser en solution aqueuse pour réagir avec des molécules organiques et les modifier. Les radicaux X. peuvent réagir avec une molécule RH par abstraction de l'hydrogène [10;30] :



Dans le cas du radical hydroxyle, l'hydroxylation du radical organique est possible :



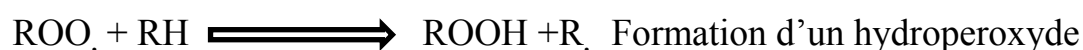
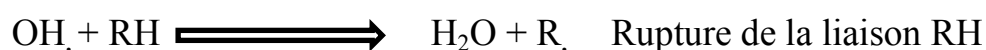
Les réarrangements entre deux radicaux organiques ou les réactions intramoléculaires peuvent aussi se produire [10;30] :

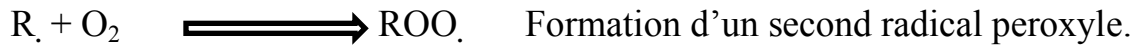


Dans le cas de molécules présentant des insaturations telles que des doubles liaisons, des ouvertures de liaisons ainsi que la formation de composés d'addition sont possible [10;30].

### I.1.3. Effets sur l'oxygène

L'oxygène a depuis longtemps été établi comme une source de radio sensibilisation. Il explique la très forte résistance aux radiations des cellules hypoxiques telles que les cellules cancéreuses. Cette radio sensibilisation est entre autres due à l'effet oxygène consistant en la réaction de dioxygène avec des radicaux organiques R. pour former des radicaux peroxyes en chaîne selon le cycle suivant :





Cet effet est impliqué dans des phénomènes tels que la peroxydation lipidique. De plus, le dioxygène, présent au moment de l'irradiation, augmente les effets initiaux du radical hydroxyle et contribue à fixer les radiolésions par formation de l'intermédiaire de HOO. [10].



Le second aspect de l'effet oxygène est la formation du radical anion superoxyde  $O_2^-$  à partir de dioxygène et d'électrons aqueux :



Ce radical anion possède une durée de vie assez longue, induisant ainsi des réactions pendant un certain temps. Il peut réagir avec de l'eau pour former le radical HOO, très réactif selon la réaction suivante :



## **I.2. Effets des rayons X sur les molécules d'ADN et sur les chromosomes**

De nombreuses expériences ont montré que l'ADN (Figure 14) situé à l'intérieur du noyau cellulaire est la cible privilégiée des irradiations et que les dommages subis par cette macromolécule sont en relation avec les effets biologiques consécutifs. Depuis de nombreux travaux ont confirmé ces données et même si aujourd'hui il n'est pas encore prouvé que l'ADN est la seule cible critique, il demeure par sa taille, son unicité et sa fonction la cible la plus pertinente à étudier [35].

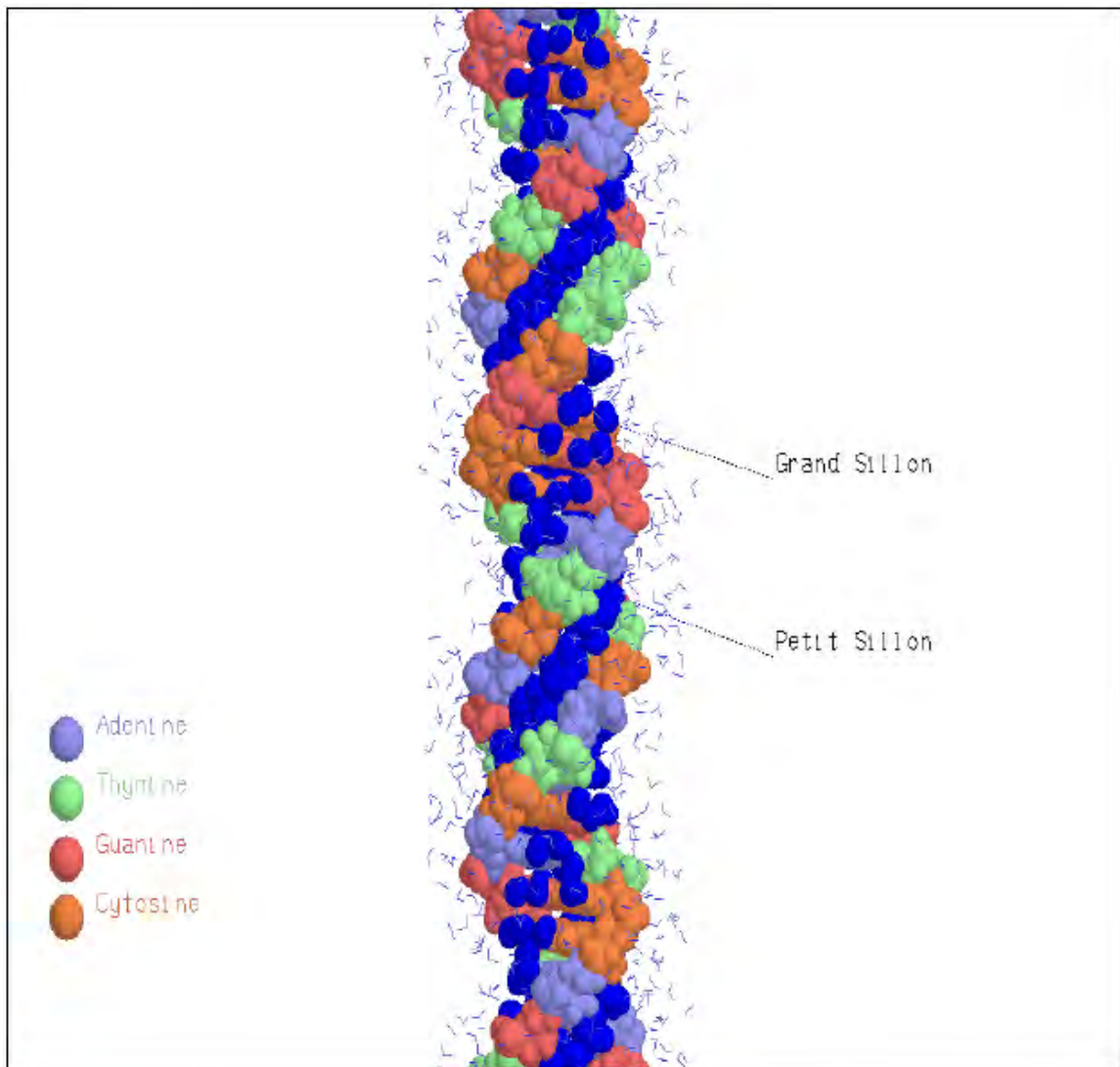
Le bon fonctionnement d'une cellule, c'est-à-dire la transmission fidèle de l'information génétique d'un individu, ou d'une cellule, à ses descendants dépend du maintien de l'intégrité structurale de chaque molécule d'ADN. Ce dernier est soumis à de multiples attaques inévitables de la part du milieu intracellulaire mais aussi de l'environnement provoquant la formation de plusieurs milliers de lésions par jour et par cellule. Des changements dans la

séquence des nucléotides ou des altérations de structure des bases ou des sucres qui composent la double hélice de l'ADN peuvent interférer avec la réplication ou la transcription du génome cellulaire. L'intégrité du génome face à ces agressions est assurée par des protéines mettant en jeu des mécanismes de réparation de l'ADN efficaces et fidèle [30,34].

## I.2.1. Effets des rayons X sur l'ADN

### I.2.1.1. Structure de l'acide désoxyribonucléique

L'organisme est constitué de milliards de cellules, unités de bases agencées pour former des organes. L'acide désoxyribonucléique (**Figure 13**) est présent dans toutes les cellules et constitue le patrimoine génétique d'une espèce.

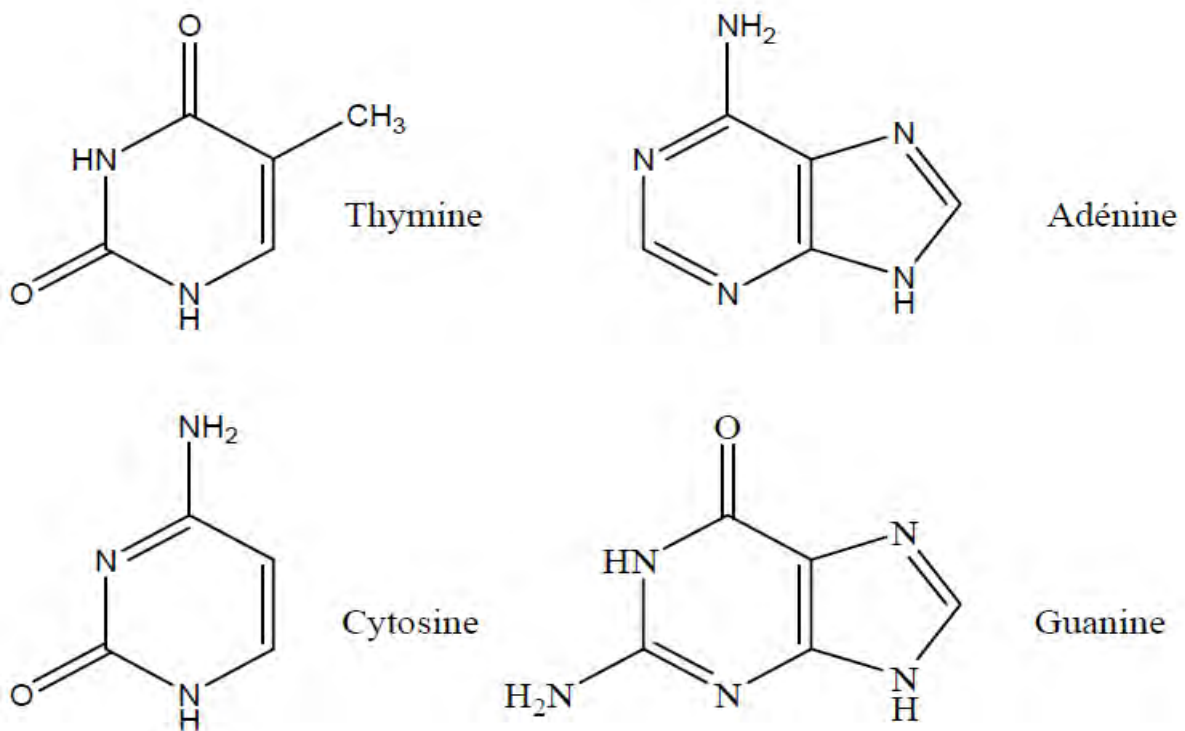


**Figure 13:** Structure de l'ADN [4].



En effet, l'ADN assure la pérennité d'une espèce par une transmission fidèle des caractères héréditaire et possède les informations nécessaires au développement de chaque cellule.

La molécule d'ADN est un polymère constitué de deux chaînes de nucléotides formant une double hélice pouvant atteindre jusqu'à 1,60m de long chez l'homme lorsqu'il est déroulé. Chaque nucléotide est constitué d'un phosphate relié à un sucre, le 2-désoxyribose, lui-même relié par une liaison N glycosidique à l'une des quatre bases suivantes : l'adénine et la guanine qui sont des bases puriques, la thymine et la cytosine qui sont des bases pyrimidiques (figure 14).

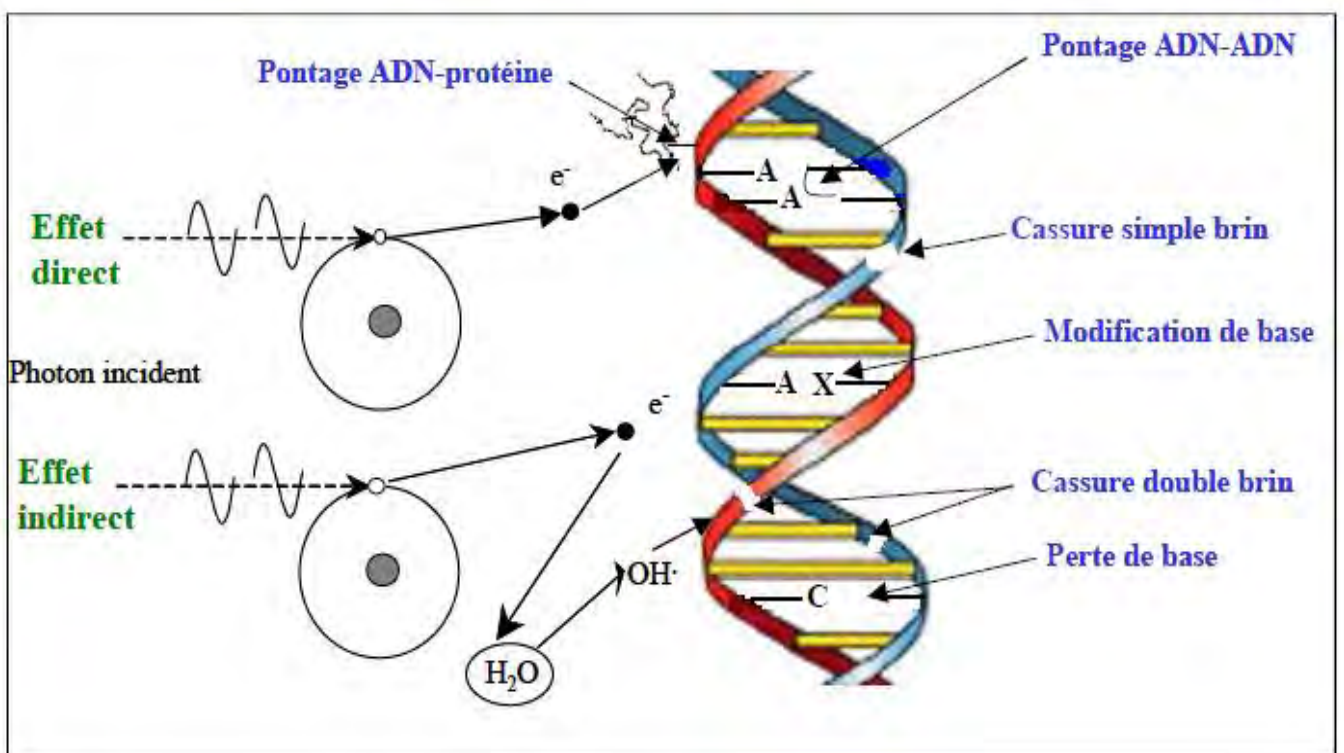


**Figure 14:** Structures des bases de l'ADN [10;30,34].

### I.2.1.2 Principaux dommages radio-induits sur la molécule d'ADN

Ils se répartissent en deux groupes (**figure 15**) :

- les lésions aboutissant à des cassures simples ou doubles brins de l'ADN consécutives à la rupture de la chaîne sucre-phosphate liant les bases de l'ADN entre elles ;
- les dommages localisés sur le cytosquelette de l'ADN. Ces dégâts sont prépondérants et leur réparation est rapide.



**Figure 15** : Représentation schématique des lésions de l'ADN induites par les effets des rayons X [10;36,37].

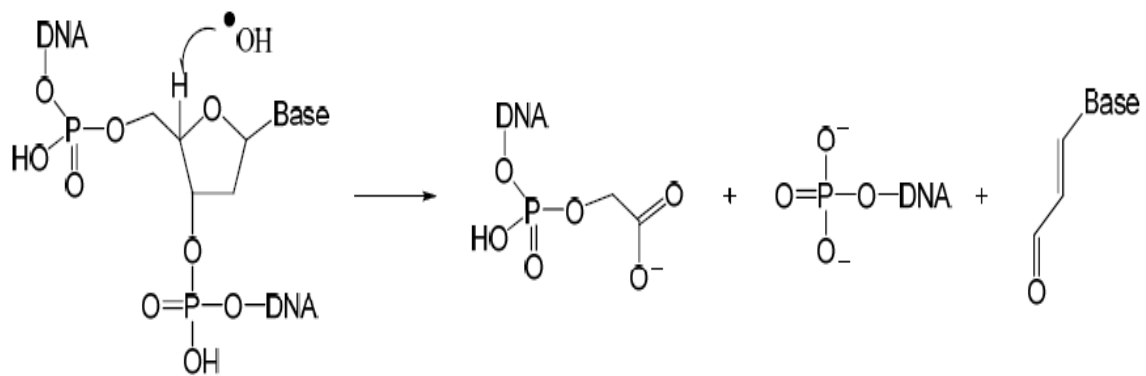
### **I.2.1. 2.1.Cassures simple et double brin de l'ADN**

Les cassures simple et double brin de l'ADN sont dues à une rupture de la chaîne sucre-phosphate liant les bases de l'ADN entre elles.

- Les cassures simples brin représentent une part importante des dégâts engendrés par l'irradiation [10].
- Les cassures double brin sont rares. Elles correspondent à deux cassures sur les brins opposés de l'ADN situées à moins de dix paires de base l'une de l'autre. Elles sont beaucoup plus dangereuses pour l'organisme et sont reconnues comme première cause de létalité cellulaire lors d'une irradiation [34]. Ces cassures peuvent être issues soit d'une particule dégradant les deux brins, soit de deux dégradations de type cassure simple brin. Elle est dite homologue si elle se produit au niveau de la même paire de bases et hétérologue dans le cas contraire. Les ruptures hétérologues sont les plus fréquentes.

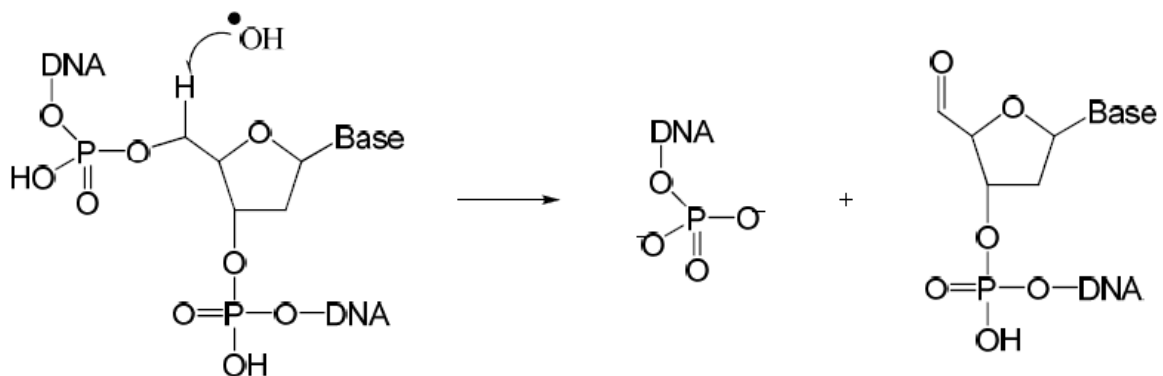
Une cassure simple ou double brin peut conduire à une perte définitive de l'information génétique contenue dans la zone lésée. Ainsi, la dégradation de l'ADN par cassure simple ou double brin peut être considérée comme un des effets les plus graves de l'irradiation. Ces cassures sont dues aux deux effets : à l'effet direct, s'apparentant à une ionisation directe de l'ADN, ainsi qu'à un effet indirect dû à la production de ROS (Radical Oxygène Species) dont les radicaux hydroxyles, généralement modélisés in vitro par réaction de Fenton, ou les électrons libres aqueux.

La première explication de la cassure du squelette de l'ADN est l'abstraction du proton H4' par les radicaux hydroxyles aboutissant à la formation de phosphoglycolate et de propénal (**Figure 16**) [38].



**Figure 16:** Dégradation de l'ADN par abstraction en H4' [10].

Le second type d'oxydation possible dû aux radicaux hydroxyles est la formation de 5'-aldéhyde par abstraction du proton en H5' (**Figure 17**) :



**Figure 17 :** Dégradation de l'ADN par abstraction en H5' [10].

Des pontages intra ou inter chaînes ou des pontages ADN/protéines environnantes peuvent aussi se former lors d'irradiations dans le cas où deux radicaux sont produits à la fois dans l'ADN et dans une protéine. En général, le pontage est observé entre les acides aminés des protéines et les bases pyrimidiques de l'ADN [10].

### I.2.1.2.2. Dommages du cytosquelette de l'ADN

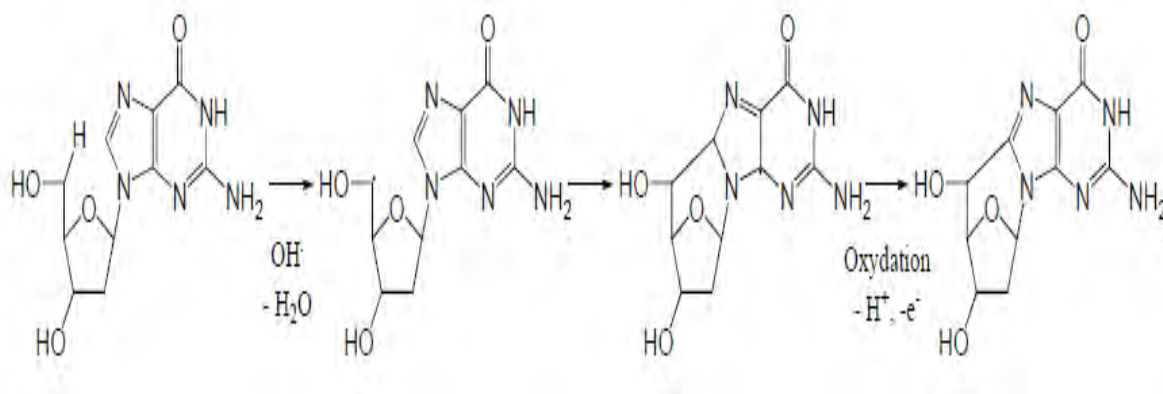
Les dommages du cytosquelette de l'ADN peuvent être dus à la modification ou à la destruction des bases, à des phénomènes de pontage et de formation de dimères ou à l'addition de produits issus de la peroxydation lipidique. Ces dégâts sont prépondérants et sont facilement réparables [10].

Les bases dégradées sont dans certains cas stables, mais de nombreuses modifications induisent leur instabilité et leur dégradation. De plus, la toxicité et l'effet mutagène de certaines bases modifiées sont réels [39].

Les bases pyrimidiques sont plus radiosensibles que les bases puriques. Les modifications des bases peuvent être dues soit à l'effet direct soit à l'effet indirect [10].

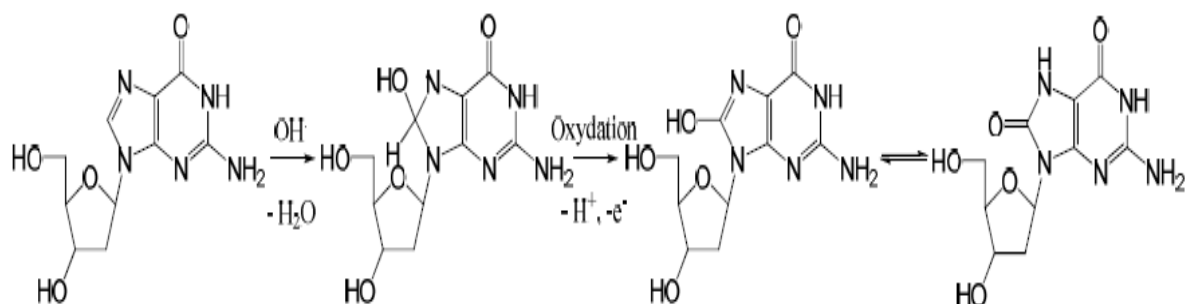
Dans le cas de l'effet indirect, le premier effet des radicaux hydroxyles sur les nucléosides est l'oxydation des doubles liaisons des bases, généralement en position C5 et C6 des bases pyrimidiques (cytosine, thymine) et C4 et C8 des bases puriques (adénine, guanine).

En prenant par exemple la 2'déoxyguanosine, le radical hydroxyle peut oxyder la molécule en 8, 5'-cyclo-2'-déoxyguanosine par abstraction d'hydrogène suivie d'une cyclisation intramoléculaire (**Figure 18**) [38].



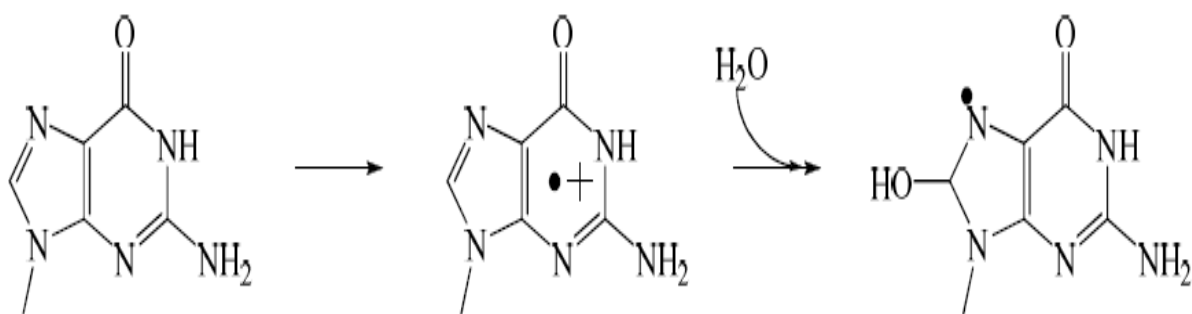
**Figure 18** : Oxydation de la 2'-deoxyguanosine en 8,5'-cyclo-2'-deoxyguanosine.

La seconde réaction possible est la formation de la 8-oxo-2'-déoxyguanosine (**Figure 19**).



**Figure 19** : Oxydation de la 2'-deoxyguanosine en 8-oxo-2'-deoxyguanosine.

Lors d'une absorption directe de la radiation, on observe une ionisation de la base. Le radical cation ainsi obtenu s'hydrate, aboutissant à l'oxydation de la base comme décrit sur la **figure 20**[10].



**Figure 20** : Oxydation de la guanine par effet direct de la radiation.

## I.2. 2. Effets des rayons X sur les chromosomes

Après une irradiation, une déstabilisation du génome est observée dès les premières mitoses. Il peut s'ensuivre une très forte mortalité cellulaire. L'instabilité chromosomique radio-induite a été observée pour des cellules hématopoïétiques, des fibroblastes primaires et des lymphocytes. Ces cellules, si

elles survivent à l'irradiation, peuvent apporter à leurs descendantes cette instabilité chromosomique et donc une forte capacité à former des aberrations chromosomiques [36]. Ces aberrations peuvent être soit des anomalies de nombre ou de structure visibles au microscope (effets clastogènes), soit des anomalies invisibles à un examen au microscope mais pouvant avoir des conséquences graves (mutations géniques) [10].

## **II. Effet sur les protéines**

La structure secondaire et tertiaire des protéines [36]. Les protéines peuvent être désorganisées par oxydation des aminoacides ou dégradées par clivage. Les protéines contenant des groupements thiols tels que les enzymes cellulaires et les protéines de transport sont facilement oxydables avec formation de ponts disulfures, et que les peptides riches en fonctions acides sont facilement endommagés par les irradiations [40,41].

Dans tous les cas, une fois oxydée, la protéine n'est plus utilisable par l'organisme. Par exemple, lorsque deux résidus de cystéine sont proches, ces derniers peuvent former par oxydation des ponts disulfures aboutissant à l'inactivation des protéines porteuses de ces résidus. Les ponts disulfures peuvent être réduits par des enzymes présentes dans la cellule [36].

D'autres lésions irréversibles telles que des réticulations (formation de ponts bi-tyrosine détectables par fluorescence), des coupures, des modifications de certains acides aminés peuvent aussi avoir lieu et modifier. Après modification, les protéines deviennent très hydrophobes et vont pouvoir former des agrégats dans et autour des cellules [42].

## **III. Effet sur les lipides**

Les membranes cellulaires sont essentiellement composées d'acides gras polyinsaturés (AGPI). Ceux-ci sont des cibles de choix pour les ROS (Reactive Oxygen Species) tels que le radical hydroxyle capable d'arracher un proton sur

un carbone en  $\alpha$  de deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué ensuite oxydé en radical peroxyde [10;42,43]. Ainsi, lors d'irradiations, les radicaux hydroxyles peuvent initier la peroxydation lipidique par abstraction d'un proton de la chaîne aliphatique de l'acide gras (LH) aboutissant à un radical alkyl (L) :



Le radical résultant peut, s'il n'y a pas un réarrangement entre deux radicaux lipidiques, réagir avec de l'oxygène pour donner le radical peroxyde  $\text{LO}_2\cdot$ .



La peroxydation lipidique entre alors dans une réaction en chaîne où le radical peroxyde va réagir avec un acide gras adjacent pour donner un hydroperoxyde lipidique et un autre radical alkyl L. :



Les hydro peroxydes peuvent être réduits et neutralisés par la glutathion peroxydase ou continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes (malondialdéhyde...) et en alcanes (hydroxynonéal...) toxiques [10;30;36].

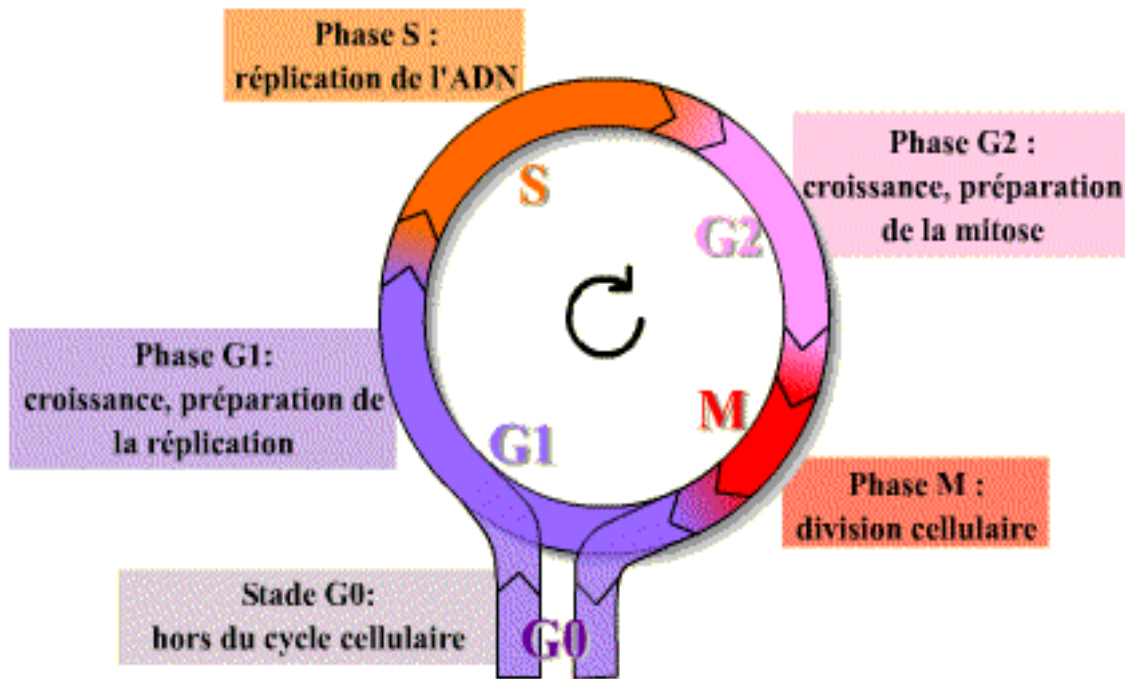
#### **IV. Réponse de la cellule face aux dommages de l'ADN**

Face à un ADN lésé, la cellule peut adopter plusieurs comportements dont le plus fréquent est l'arrêt du cycle cellulaire. En effet, la vie d'une cellule est organisée en un cycle constitué de 4 grandes phases comme représenté sur la **figure 21**.

Avant l'entrée en cycle, la cellule quiescente est en phase G0. Durant la première phase du cycle cellulaire, la phase G1, la cellule synthétise des protéines et croît jusqu'à atteindre une taille suffisante lui permettant de rentrer dans la phase S au cours de laquelle l'ADN est répliqué. Puis, pendant la phase G2, la cellule contrôle la répllication de son ADN (réparation post-répllicative)



avant d'entrer dans la phase M au cours de laquelle se produit la mitose. A l'issue de la mitose, les 2 cellules filles retournent G1 ou quittent le cycle pour entrer en phase de latence (G0). La durée du cycle est fonction du type de cellule.



**Figure 21:**Cycle cellulaire [44].

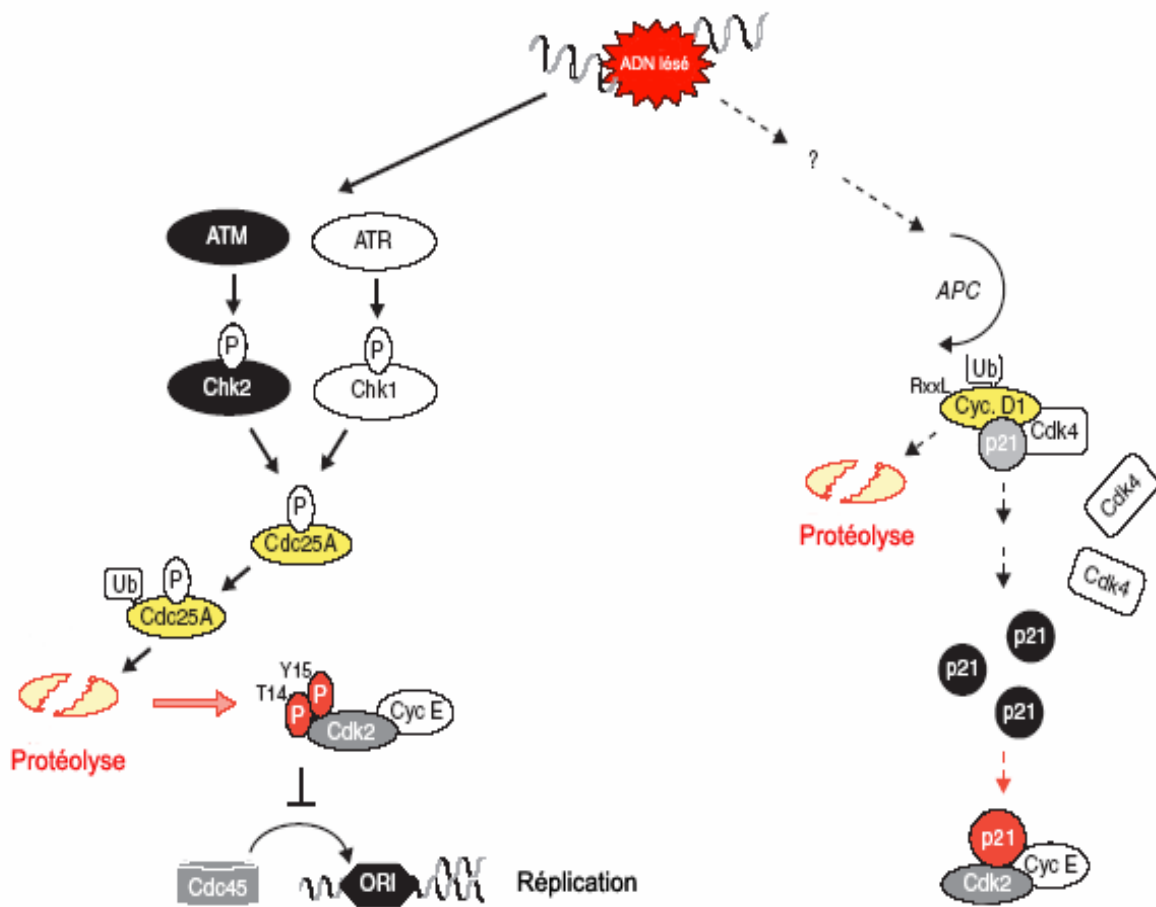
Lorsque l'ADN est endommagé, la cellule s'arrête en phase G1, G2 ou S du cycle pour tenter de réparer les sites lésés ou s'engager vers un processus apoptotique si les dommages sont trop sévères. L'évènement initiateur de ce processus d'arrêt du cycle cellulaire est la reconnaissance du dommage. Cette étape n'est pas bien connue mais les protéines impliquées dans la reconnaissance de l'ADN lésé pourraient, entre autres, inclure le complexe Rad1-Rad9-Hus1, Rad17, des protéines kinase dépendantes de l'ADN (DNA-PK), la protéine ATM qui est mutée dans l'ataxie télangiectasie [45].

Les cellules déficientes pour la protéine ATM ne réalisent pas les arrêts en phases G1 et S après une exposition aux radiations ionisantes [46-48].

Après la reconnaissance du dommage, une cascade d'évènements moléculaires se produit pour conduire à l'arrêt du cycle cellulaire, qui est un évènement actif. De nombreux senseurs peuvent intervenir au cours des voies de transduction du signal conduisant à un arrêt du cycle cellulaire. Le choix de ces senseurs semble être fonction du type de dommage présent dans l'ADN. La compréhension des mécanismes de transduction permettant à une cellule de retarder sa progression dans le cycle cellulaire évolue rapidement.

Ainsi, une cascade d'évènements responsables de l'arrêt en phase G1 a été décrite. Les mécanismes intervenant dans l'arrêt du cycle sont complexes, nous détaillerons ici l'exemple de cette voie de transduction [49].

L'évènement initial qui est la reconnaissance du dommage se fait soit par l'intermédiaire de la protéine ATM, dans le cas de dommages induits par les radiations ionisantes, soit par l'intermédiaire de la protéine ATR dans le cas de dommages induits par les rayonnements UV. Ces protéines activent respectivement les kinases Chk2 et Chk1 qui sont responsables de la phosphorylation de la protéine Cdc25A. La phosphorylation de cette phosphatase est un signal pour son ubiquitylation ce qui entraîne sa reconnaissance puis sa destruction par le protéasome. L'absence d'activité phosphatase de Cdc25A maintient la protéine Cdk2 sous sa forme inactive phosphorylée. Or Cdk2 a besoin d'être activée pour permettre le recrutement de la protéine Cdc45, elle-même responsable du recrutement des ADN polymérase de la réplication. Dans le cas contraire, la réplication de l'ADN ne peut pas avoir lieu et la cellule n'entre donc pas en phase S (**Figure 22**).



**Figure 22** : Une voie de transduction menant à l'arrêt d'une cellule en phase G1 du cycle cellulaire [49].

Dans certaines cellules, un autre mécanisme pourrait médier l'arrêt en phase G1. Cette autre voie ferait intervenir la protéine APC et entraînerait également l'inactivation de Cdc45.

Les étapes initiales de cette voie, et les protéines impliquées dans la reconnaissance du dommage, ne sont pas identifiées [49].

Il s'agit d'un exemple de cascades de signalisation permettant l'arrêt du cycle cellulaire. Chaque phase dans laquelle s'arrête la cellule fait intervenir des évènements moléculaires différents et dans certains cas, un arrêt dans une même phase du cycle peut être médié par des évènements différents.

L'arrêt du cycle permet à la cellule de réparer les lésions de son ADN ou bien de s'engager vers une des voies de mort cellulaire [44].

## **V. Mécanismes de réparation et de défense de l'organisme**

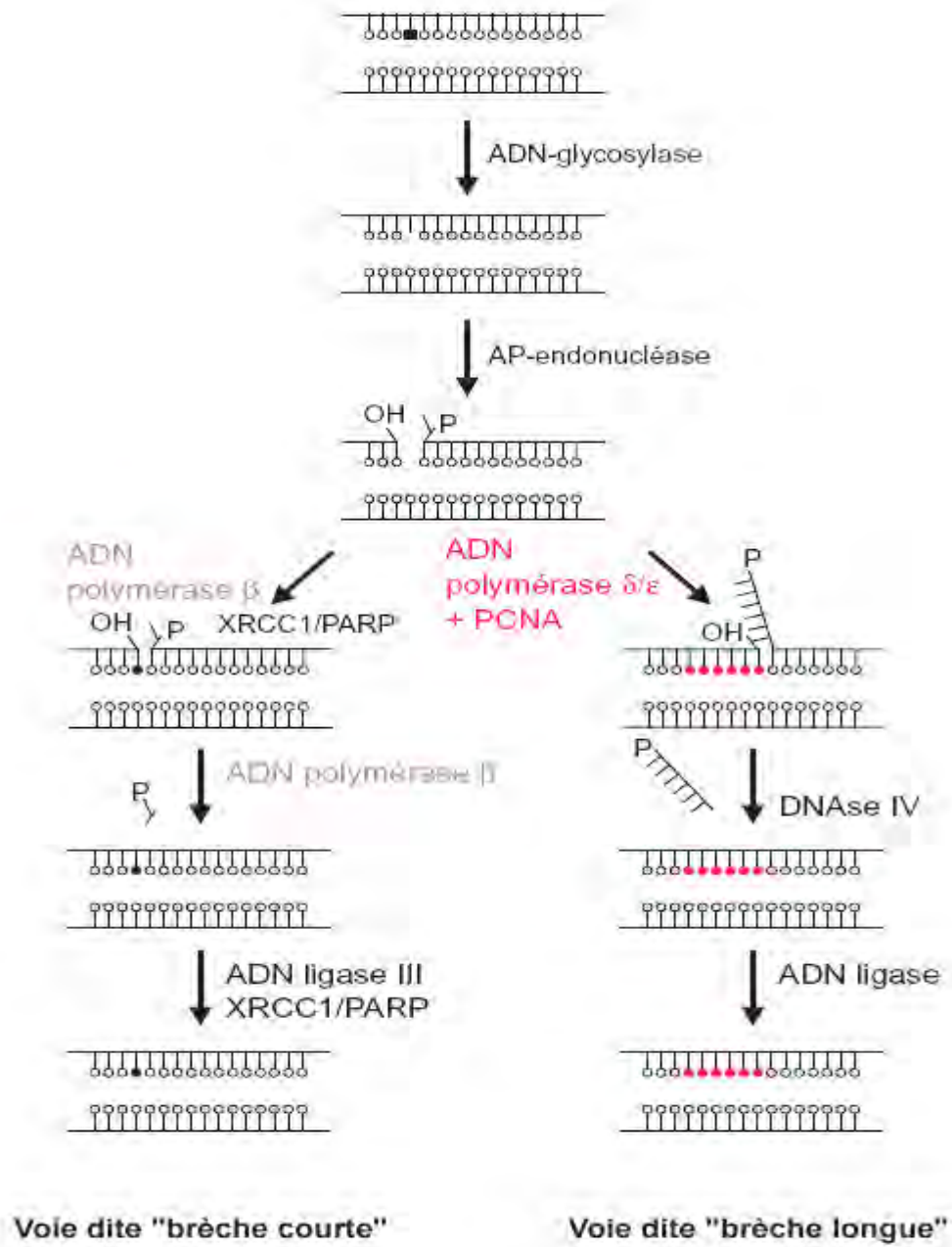
Face aux dommages induits par une irradiation, les organismes ont développé un ensemble de moyens de protection et de réparation pour répondre à tous les types de dommages [34].

### **V.1. Mécanismes de réparation de l'ADN**

Au niveau de l'ADN, deux types de réparations peuvent avoir lieu, à savoir les réparations par excision et resynthèse, et les réparations par recombinaison homologue et non homologue [50,51].

#### **V.1.1. Réparation par excision et resynthèse**

La réparation par excision et resynthèse permet une réparation d'une large variété de lésions. Elle est en général observée pour les cassures simple brin. La première étape consiste en la reconnaissance par les ADN-glycosylases spécifiques permettant une excision par coupure de la liaison N-glycosidique de la base altérée produisant un site apurique. Une endonucléase AP clive ensuite l'ADN au niveau de ce nouveau site pour permettre à une exonucléase de créer une brèche. Il s'ensuit alors l'élimination du phosphate par une phosphodiesterase afin de permettre la reconstitution de la chaîne lésée par l'ADN polymérase en prenant pour modèle le brin complémentaire de l'ADN. Une ligase permet alors une reconstitution de l'intégrité du brin d'ADN lésé. Dans un second type de mécanisme, une endonucléase peut cliver une partie du brin contenant la base lésée. Une fois éliminée, l'oligonucléotide lésé est remplacé par un brin sain par resynthèse et par complémentarité de base (**Figure 23**) [30;36;50].



**Figure 23:** Les deux voies de la REB chez l'homme [52].

### **V.1.2. Réparation des coupures doubles brins**

Dans le cas de cassures double brin, la recombinaison homologue ou la réparation par suture non homologue sont les mécanismes principaux car ces lésions sont plus difficiles à être réparées. La recombinaison homologue correspond à un échange de l'un des deux brins de l'hélice non lésée avec celui de la chaîne lésée. Il s'ensuit alors une reconstitution fidèle de la double hélice. La recombinaison non-homologue consiste en un échange de brins non homologues de l'ADN. Ce mécanisme de réparation biochimique ne permet pas la restauration de la séquence d'origine mais uniquement la continuité de l'ADN endommagé par une cassure double brin. Cette réparation conduira au changement de l'information génétique et par conséquent à la naissance d'une mutation pour le gène concerné [10].

## **VI. Propriétés mutagènes des lésions de l'ADN**

Malgré la diversité et l'efficacité des systèmes de réparation, il arrive que des lésions persistent dans l'ADN, sans nécessairement provoquer la mort de la cellule. Plusieurs cas de figure peuvent se présenter en fonction de la nature de la lésion. Elle peut se comporter de la même façon que la base dont elle est issue. C'est le cas de la 5,6-dihydrothymidine en face de laquelle une dAdo est incorporée au cours de la réplication. Certaines lésions, bloquent l'action de l'ADN polymérase au cours de la réplication, et entraînent des coupures dans l'ADN néo-synthétisé. Ceci se traduit par une forte létalité cellulaire.

Certaines lésions sont directement mutagènes, c'est-à-dire qu'elles conduisent à l'incorporation, sur le brin opposé, d'une base non complémentaire à la base normale à l'origine de la lésion.

Le 8-oxo-dGuo, en face de laquelle de la dCyd ou de la dAdo est incorporée en fonction de la séquence environnante. Dans le cas où c'est de la dCyd qui est incorporée, cela n'aura aucun effet, mais dans le cas de l'incorporation d'une dAdo, la mutation résultante sera une transversion G:C ou T:A [44].

Les mutations fixées dans le génome peuvent avoir des conséquences plus ou moins graves.

- Elles peuvent être muettes du fait de la dégénérescence du code génétique ou entraîner la modification, au niveau protéique, d'un acide aminé non essentiel sans effet sur le fonctionnement de la protéine. De plus, dans de nombreux cas, les mutations surviennent dans des parties non codantes du génome et n'entraîneront pas d'effet majeur sur le fonctionnement de la cellule.
- Elles peuvent être responsables de processus évolutifs lorsqu'elles confèrent à la cellule un gain de fonction ou un avantage en ce qui concerne la survie de l'espèce.
- Elles peuvent être à l'origine du développement de **cancers**, lorsqu'elles surviennent au niveau de gènes codant pour des protéines contrôlant la stabilité génétique et cellulaire (activation de proto-oncogènes ou inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs).

## **VII. Risques des rayons X sur l'Organisme humain**

Ils résultent soit d'un risque aléatoire ou stochastiques soit d'un risque direct ou déterministe [10 ; 54,55].

### **VII.1. Risque stochastique**

Le risque aléatoire résulte de la modification du matériel génétique. Il induit des cancers si les altérations touchent les cellules somatiques, ou des modifications phénotypiques de la descendance si les altérations touchent les cellules germinales. Ce risque est réel après toute irradiation quelle que soit la dose, même si la probabilité d'apparition d'effets néfastes est linéairement dépendante de l'intensité de l'irradiation. Cette relation est facilement démontrée pour les fortes doses mais reste non prouvée non pour les faibles doses. Cependant, il faut noter qu'une fois apparu, la gravité de cet effet est indépendante de l'irradiation initiale. Ces observations ont été établies à partir

des données épidémiologiques recueillies avec le suivi des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki et l'apparition des cancers radio-induits [56].

## **VII.2. Risque déterministe**

Le risque direct ou déterministe est dû à l'effet physique de l'irradiation. Ce type d'effet apparaît toujours à partir d'une dose donnée appelée dose seuil. Cependant, la gravité de cet effet augmente avec la dose, et la vitesse d'apparition des effets est d'autant plus grande que la dose est élevée. Selon l'individu, la valeur seuil de cet effet est plus ou moins grande car certaines maladies peuvent affaiblir les mécanismes de défense et de réparation de l'ADN et des cellules, engendrant ainsi une certaine radiosensibilité.

Un exemple de l'effet déterministe est le syndrome d'irradiation aiguë dans le cas d'irradiation globale. Celui-ci se découpe en trois phases. La première phase dite prodrome (vomissements, céphalées) est suivie d'une phase de latence puis de la réapparition de signes cliniques dépendant de la dose reçue [57].

En fonction de la dose, lors du syndrome d'irradiation globale aiguë, divers grands syndromes sont observés.

### **VII.2.1. Syndrome hématopoïétique**

Ce syndrome est la conséquence de la destruction partielle ou totale des cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse et des lymphocytes périphériques. Observé dès 0,5 Gy, il correspond à une baisse des lymphocytes et du taux de granulocytes après quelques heures puis d'une baisse des thrombocytes et du nombre de plaquettes après quelques semaines [2,3].



### **VII.2.2. Syndrome cutané**

La peau est le premier système de défense contre les radiations. Exposée dans tous les cas, un syndrome cutané apparaît à des doses supérieures à 3-8 Gy. Après quelques heures, un érythème passager apparaît. Après une période de latence de deux à quatre semaines, les symptômes réapparaissent accompagnés d'alopecie (chute des poils) et de desquamation (perte des couches superficielles de l'épiderme). Pour des doses très fortes (>20 Gy), des nécroses de la peau apparaissent [2].

### **VII.2.3. Le syndrome gastro-intestinal**

Ce syndrome apparaît pour des doses d'environ 8 Gy. Il s'explique par la destruction des cellules souches des cryptes intestinales et par la rupture de la barrière intestinale permettant le passage de bactéries qui induisent des infections. En absence de traitement, la mort par septicémie ou déshydratation intervient dans les deux semaines.

### **VII.2.4. Syndrome neuro-vasculaire**

Ce syndrome se manifeste à des doses élevées (> 50 Gy en général). L'atteinte neuro-vasculaire se manifeste par une apathie, une désorientation, des troubles de l'équilibre...Après une période de latence de quelques heures, durant lesquelles la personne récupère partiellement ses capacités, les syndromes nerveux réapparaissent accompagnés de convulsions qui conduisent au coma et à la mort [30].

### **VII.2.5. Effet sur le système de reproduction**

Les cellules germinales font partie des cellules les plus radiosensibles, car peu différenciées et avec un potentiel de division très élevé. A partir de 0,15 Gy, une stérilité transitoire chez l'homme peut être observée.

Pour des doses comprises entre 3 et 6 Gy, la stérilité définitive est observée pour les hommes et les femmes [10]. Les principales caractéristiques des effets stochastiques et déterministes sont regroupées dans le **tableau I**.

**Tableau I** : Principales caractéristiques des effets déterministes et stochastiques.

Effets déterministes	Effets Stochastiques
Dose Seuil d'apparition	Pas de dose seuil
Obligatoire : ils apparaissent toujours au-dessus de la dose seuil d'irradiation	Aléatoires : leur apparition varie d'un individu à l'autre
Manifestation précoce	Phase de latence longue pouvant atteindre plusieurs dizaines d'années
Gravité dépendante de la dose	Gravité indépendante de la dose mais probabilité d'apparition dépendante de la dose

### VIII. Risques liés aux rayons X

Les effets délétères des rayons X (mutations génétiques, apparitions de cancer, malformations fœtales) sont bien établis. Les risques des doses peu élevées de radiations sont aujourd'hui mieux connus. Cette connaissance dérive des études épidémiologiques des survivants des bombes atomiques larguées en 1945 et des travailleurs de l'industrie nucléaire. Brenner et Hall soulignent dans leur article publié dans le *New England Journal of Medicine* que les 400000 travailleurs de l'industrie nucléaires étudiés étaient exposés à une dose moyenne de 20mSv alors qu'un examen tomodensitométrique avec un scanner multibarrette expose à une dose de 30-90mSV. Si pour un individu donné, le risque d'avoir un cancer est faible, ces deux auteurs estiment qu'à l'échelle d'un pays il s'agit d'un problème de santé publique. Avec l'utilisation actuelle des examens tomodensitométriques, Brenner et Hall pensent que sur une période

de 5 ans, pour des pays développés, 1.5-2% des cas de cancer pourraient être attribués à une irradiation médicale diagnostique.

Quelques soit la réalité des chiffres présentés par Brenner et Hall, le principe de précaution est appliqué par tous les acteurs de la radiologie et ce principe veut que tout examen effectué avec des rayons X satisfasse aux deux critères suivants:

- la demande d'examen est dûment justifiée ;
- la dose délivrée lors de cet examen est la plus petite possible. [58].

## **IX. MISE EN EVIDENCE DU RISQUE CANCEROGENE**

Ce risque n'est pas facile à mettre en évidence. Mises à part certaines exceptions, rien ne permet de distinguer un cancer radio-induit d'un cancer naturel. La fréquence de ces derniers est de l'ordre de 25% [2].

Pour mettre en évidence un effet cancérigène et l'apprécier quantitativement, il faut donc recourir à des études épidémiologiques comparant le nombre de cancers survenant dans une population irradiée à celui dénombré dans une population témoin.

L'exemple des survivants japonais irradiés lors de la dernière guerre mondiale a démontré sans ambiguïté l'effet cancérigène des radiations.

Parmi les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, un groupe de 75991 sujets a été régulièrement suivi jusqu'à ce jour (Life Span Study, LLS). Parmi les 4801 sujets de ce groupe ayant été irradiés à plus de 0.5Gy (de 0.5 à plus de 5Gy), 567 décès par cancer ont été dénombrés entre 1950 et 1985 ; si l'on compare ce nombre aux 366 décès par cancers observés dans un groupe témoin comparable, pris chez les sujets irradiés à moins de 0.01Gy, on en déduit que le nombre de décès par cancers radio-induits a été de  $567-366=201$  (dont 54 leucémies).

Le risque cancérigène peut donc être aisément affirmé, car un nombre important de sujets irradiés à forte doses a pu être suivi pendant une longue période.

Cependant, nous constatons déjà que si l'on veut apprécier quantitativement l'effet en fonction de la dose, le nombre de sujets dont on dispose dans chaque groupe de dose, par exemple de 2 à 3Gy, est faible ce qui rendra difficile les études quantitatives [3].

## **X. Appréciation quantitative du risque cancérigène**

### **X.1.Exigences statistiques**

Le nombre de sujets irradiés nécessaire pour qu'un risque puisse être mis en évidence doit être important. Ce nombre doit être plus important encore si l'on cherche à l'apprécier quantitativement. Le nombre de sujets nécessaires doit être d'autant plus élevé que l'effet est plus faible, c'est-à-dire que la dose délivrée est plus faible. En admettant, pour simplifier, que la relation entre la dose et l'effet est linéaire, l'échantillon nécessaire pour mettre en évidence un risque global est de 1000 personnes irradiées à une dose de 1Gy, de 100000 personnes pour une dose de 0.1Gy et de 10 millions de personnes pour une dose de 0,01Gy [2,3].

### **X.2.Méthodes utilisées**

Nous avons vu que pour apprécier le risque cancérigène auquel est soumise une population irradiée, il est nécessaire d'observer cette population pendant un temps très long. Actuellement ce risque n'a pas pu être apprécié que sur des populations suivies pendant une durée limitée. Cette durée n'est généralement pas suffisamment longue pour que l'on puisse connaître l'excès total de cancers pendant toute la durée de la vie. Par exemple, pour les irradiés d'Hiroshima et Nagasaki le temps écoulé est maintenant de 55ans ; or 50% des sujets sont encore en vie et parmi ceux-ci un certain nombre de cancers radio-induits peuvent encore survenir ; Ceux qui étaient très jeunes en 1944 ont à peine

atteint aujourd'hui 60ans et on observe toujours un excès de cancers. Pour connaître le nombre total de cancers radio-induits ;il faudrait suivre ces sujets pendant encore quelques décennies. C'est pourquoi on tente actuellement (depuis 1980)d'utiliser des modèles de projection de risques dont l'objectif est d'apprécier à partir des données obtenues durant une période limitée d'observation ,quel est le nombre supplémentaire de cancers susceptibles d'apparaître jusqu'à la fin de la vie des sujets .Deux principaux modèles sont utilisés :le modèle dit à risque absolu constant et le modèle dit à risque relatif constant [2,3].

### **X.2.1.Modèle à risque absolu constant**

Le risque absolu (RA) est défini comme étant le nombre de cancers radio-induits apparaissant dans une population exposée pendant une période donnée :  
 $RA = \text{nombre de cancers survenus dans une population irradié pendant la période } t \text{ moins le nombre de cancers observés dans une population témoin comparable pendant le même temps.}$

Dans ce modèle, l'excès de cancer, observé annuellement après la période de latence, est considéré comme constant jusqu'à la fin de la vie des sujets. Connaissant ce risque annuel, on peut en déduire le nombre total de cancers radio-induits qui apparaîtront au-delà de la période d'observation. Le risque absolu peut s'exprimer en nombre de cancers radio-induit dans une population exposée, par année et par unité de dose. Le risque absolu peut s'exprimer aussi par le nombre total de cancers radio-induits susceptible d'apparaître dans une population irradiée jusqu'à la fin de la vie des sujets de cette population. Ce risque absolu pour toute la vie s'exprime en pourcent par Sv. Il dépend bien entendu de l'âge à l'exposition [2,3].

### X.2.2. Modèle à risque relatif constant

Dans ce modèle **tableau II**, on considère que c'est le risque relatif qui demeure constant. Un risque relatif de 1.5 indique une augmentation de 50% du taux des cancers.

Les calculs effectués pour apprécier un risque donnent des résultats différents selon qu'on utilise le modèle RA constant, ou RR constant. En effet, le modèle RR donne un facteur de risque plus élevé car l'incidence spontanée de cancers augmente rapidement avec l'âge [2,3].

**Tableau II** : Probabilité de décès par radiocancer sur toute la vie après une exposition de 1Gy à fort débit de dose (en %)

	Modèle risque relatif	Modèle risque absolu
Moelle osseuse	0,97	0,93
Tous cancers(sauf leucémie)	6,1	3,6
Vessie	0,39	0,23
Sein	0,6	0,43
Colon	0,79	0,29
Poumon	1,51	0,59
Myélome multiple	0,22	0,09
Ovaire	0,31	0,26
Œsophage	0,34	0,16
Estomac	1,3	0,86
Autres	1,1	1,0
<b>Total</b>	<b>7,1</b>	<b>4,5</b>

## XI. Les faibles doses de rayonnements ionisants sont-elles ou non risquées ?

### XI.1. Les seuils des effets décelables

Comme pour tous autres agents toxiques de nature chimique ou physique, nous pouvons déterminer, pour les rayonnements ionisants, les seuils des effets décelables c'est-à-dire les doses au-dessous desquelles, le risque, s'il existe, est si faible qu'il est impossible de le mettre en évidence.

En fait, il n'existe pas un seuil, mais toute une série de seuils correspondant chacun à une variété de cancer, à un type donné de rayonnements et à une modalité donnée d'irradiations (les rayons X délivrés à faible débit sont par exemple moins nocives que ces mêmes radiations délivrées à fort débit).

Voici deux exemples de seuils d'effet décelable [2] :

- Les cancers du caecum, du rectum, de l'os ou de l'utérus due aux rayons X ; le débit moyen de dose seuil est de 10Gy
- L'irradiation X à très faible débit n'a aucun effet nocif décelable quelle que soit la dose.

### **XI.2. Quelques études de type exposés/non-exposés ont aussi été réalisées**

Une augmentation du risque de cancer du sein après exploration thoracique par radiographie, respectivement dans le cadre d'un suivi pour la tuberculose et la scoliose a été montrée (Tableau 3). Cet excès de risque persistait plus de 50 ans après l'exposition. Dans ces études, les femmes étaient exposées relativement jeunes à un nombre important d'examen répétés reçus sur plusieurs années voir décennies. Par exemple, dans l'étude de Ronckers, les femmes, âgées en moyenne de 11 ans au diagnostic de scoliose, avaient reçu en moyenne 27 radiographies thoraciques (plus de 300 au maximum) sur une période de 6 ans, correspondant à une dose cumulée au sein de 130mGy (plus d'1 Gy au maximum). Dans les études après exposition à des examens de fluoroscopie pour tuberculose, les doses cumulées au sein étaient en moyenne de l'ordre de 800 à 900mGy. Les quelques autres études de cohorte, portant principalement sur des expositions à la cardiologie interventionnelle, rapportaient des résultats divergents, sans reconstruction dosimétrique [59]. Une étude récente portant sur des expositions médicales aux rayons-X (tous types d'examen diagnostiques hors scanographie) ne montrait pas d'excès de risque parmi près de 80 000 enfants exposés, par rapport à la population générale. Dans cette étude, les patients avaient cependant reçu des doses très faibles [24].

### **XI.3.Extrapolation de risque des fortes doses à celles de la radiologie diagnostique**

Peu de connaissances ont été acquises sur les risques de cancer associés aux niveaux d'exposition aux rayons X habituellement occasionnés par la radiologie diagnostique. Dans ce contexte, des évaluations quantitatives de risque sanitaire (EQRS) ont été réalisées pour prédire, d'une part, le niveau de risque associé à chaque acte et, d'autre part, la part des cancers potentiellement attribuable à cette source d'exposition. Ces travaux utilisaient des estimations de risque, par unité de dose, obtenues à partir de niveaux d'exposition supérieurs à la radiologie diagnostique (bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, expositions médicales à fortes doses cumulées) estimaient alors un excès de risque de décès par cancer (cumulé sur la vie entière) induit par un examen de l'abdomen par scanographie avant 10 ans de l'ordre de 1–2‰, et de 0,3–0,9‰ pour un examen de la tête [60].

En appliquant ces coefficients de risque à l'exposition collective associée à la radiologie diagnostique, Berrington de González et Darby estimait que 0,6% à 1,8% de l'ensemble des cas de cancer pourraient être attribuables à la radiologie diagnostique, selon la fréquence d'utilisation dans les 14 pays considérés [73]. BRENNER et al suggérait par ailleurs que près de 2% des décès par cancer survenant aux Etats-Unis pourraient être attribuables à la scanographie (dont la fréquence d'utilisation est élevée comparativement à d'autres pays de niveau d'accès aux soins similaire) [61].

Ces estimations reposent sur des extrapolations de risque impliquant de nombreuses hypothèses notamment sur la nature de la relation dose-réponse et l'équivalence d'effet entre différentes sources d'exposition aux RI et sont associées à de larges incertitudes [24].



#### **XI.4. Scanner et risque de cancer : résultats épidémiologiques récents**

L'importance de la fréquence d'exposition et des doses reçues relativement aux autres procédures de radiologie diagnostique justifie l'intérêt d'évaluer les risques de cancer possiblement associés à la scanographie. Sur la base des estimations de risque aux plus fortes doses, cette procédure pourrait en effet induire un risque collectif non négligeable, en particulier parmi les enfants qui sont les plus radiosensibles. Dans ce contexte, des études épidémiologiques sont mises en place afin d'évaluer les risques de cancer spécifiquement associés aux examens par scanographie, réalisés notamment pendant l'enfance.

La première étude, publiée en 2012 par une équipe britannique était réalisée à partir d'une cohorte de près de 180 000 individus ayant reçu au moins un examen par scanographie avant l'âge de 22 ans entre 1985 et 2002, suivis pendant 7 à 10 ans en moyenne [62].

- Cette étude analysait la relation dose-réponse entre le risque de tumeurs cérébrales ou de leucémie et la dose cumulée reçue à l'organe lors des examens. Elle montrait un risque de tumeur cérébrale multiplié par 3 pour une dose moyenne au cerveau de 60mGy ; équivalent à 2 ou 3 examens de la tête avant 15 ans par rapport à des individus recevant moins de 5mGy.
- De même, le risque de leucémie était multiplié par 3 pour une dose moyenne à la moelle osseuse de 50mGy ; équivalant à 5 à 10 examens de la tête avant 15 ans comparativement à des patients exposés ayant reçu moins de 5mGy à la moelle osseuse. Les résultats suggéraient une relation dose-réponse linéaire pour les deux sites de cancer.
- La deuxième étude, publiée en 2013 par une équipe australienne comparait l'incidence de cancer parmi 680000 individus assurés du régime Medicare – recevant au moins un acte de scanographie avant l'âge de 20 ans entre 1985 et 2005, à celle observée parmi 11 million d'assurés n'ayant reçu aucun acte de scanographie[63]. Le suivi des individus

exposés étaient de 9,5 ans en moyenne. L'étude concluait à une augmentation de 24% de l'incidence de tous cancers parmi les individus ayant reçu au moins un acte de scanographie par rapport aux individus n'ayant reçu aucun examen au cours de la période d'étude. Des excès de risque étaient observés pour de nombreux sites tumoraux (cerveau, système digestif, mélanome, tissus mous, organes génitaux féminins, voies urinaires, thyroïde, leucémies, myélodysplasies, lymphomes). Une relation dose réponse (tous cancers) était observée en fonction du nombre d'examens reçus.

- La troisième étude, réalisée à Taiwan et publiée en 2014 [64] comparait le risque de cancer parmi plus de 24 000 individus ayant reçu, avant l'âge de 18 ans, des actes de scanographie pour une exploration de la tête, entre 1996 et 2006, à celui de près de 98 000 individus affiliés au même régime d'assurance maladie n'ayant pas reçu ce type d'examen pendant la période d'étude. Les individus qui présentaient un diagnostic de certains syndromes de prédisposition au cancer étaient exclus de l'étude. Le suivi maximal était de 8 ans. L'incidence tous cancers, de tumeurs malignes du SNC et de leucémies ne différait pas entre les deux populations mais les auteurs concluaient à un risque de tumeurs cérébrales bénignes près de 3 fois supérieur parmi les individus ayant reçu un examen de la tête par rapport aux individus non exposés.

L'ensemble de ces résultats suggère donc des risques relatifs de cancer radio-induits, en particulier de tumeurs cérébrales et de leucémies, relativement importants, bien que le risque absolu demeure faible parmi des individus jeunes. Un cas de leucémie et un cas de tumeur cérébrale pour 10 000 enfants ayant reçu un examen de la tête avant l'âge de 10 ans surviendraient dans les 10 ans après le premier examen par scanographie [62]. Ces estimations sont limitées par des durées de suivi d'environ 10 ans alors les risques radio-induits, notamment de tumeurs solides, s'expriment sur plusieurs décennies après

l'exposition. Dans ces trois études, la caractérisation des expositions était limitée par l'absence de données dosimétriques ou la prise en compte de valeurs de dose typiques estimées à partir d'enquêtes antérieures sur les pratiques radiologiques. Ces études ne considéraient pas la variabilité des doses individuelles délivrées en scanographie ; celles-ci peuvent néanmoins être importantes entre les services de radiologie et selon l'indication de l'examen [65].

L'interprétation des résultats est par ailleurs controversée du fait de l'absence d'information clinique pour les individus [66]. En effet, l'indication des examens qu'elle soit une suspicion de tumeur ou une pathologie prédisposant au cancer pourrait, lorsqu'elle n'est pas prise en compte, occasionner une surestimation des risques associés à l'exposition radiologique. Dans l'étude de Huang et coll. [64], les syndromes de susceptibilité considérés n'étaient pas exhaustifs de l'ensemble des facteurs de risque de cancer pouvant justifier le recours à la scanographie dans le cadre d'un diagnostic ou du suivi médical de ces pathologies. Ces critères d'exclusion impliquent par ailleurs que les résultats obtenus n'étaient pas généralisables à l'ensemble de la population exposée à la scanographie. En effet, la relation dose-réponse entre l'exposition aux rayons X et le risque de cancer pourrait varier selon la présence de certaines mutations génétiques notamment sur le gène RB1 qui faisait partie des critères d'exclusion de l'étude Taïwanaise [67].

Enfin, les auteurs considéraient que des actes de scanographie réalisés plus de 2 ans avant le diagnostic de cancer étaient justifiés par des motifs indépendants du diagnostic de cancer. Des délais au diagnostic supérieurs à 2 ans ont cependant été rapportés dans la littérature [68].

Malgré la difficulté d'interprétation des résultats pour établir des recommandations en pratique clinique, ces études suggèrent l'existence d'un excès de risque associé à des doses de rayons X de l'ordre de 5 à 60mGy à l'organe.

Ces travaux montrent aussi la faisabilité de l'estimation directe des risques associés à la scanographie, à partir d'un suivi d'une dizaine d'années de populations de taille importante mais envisageable dans le cadre d'études épidémiologiques. D'autres études épidémiologiques sont d'ailleurs en cours, notamment en Allemagne, aux Pays-Bas, en France, ainsi qu'un projet d'analyse conjointe de ces études nationales dans le cadre du projet européen Epi-CT5 [24;69].

## **Chapitre II : RADIOPROTECTION DE L'HOMME**

### **I. Définition et règles de base de la radioprotection**

#### **I.1.Définition**

La radioprotection est l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants sur les personnes et l'environnement. Elle fait l'objet d'une veille scientifique internationale, et sa réglementation nationale évolue avec les recommandations internationales et les directives européennes [70].

#### **I.2.Règles de base de la radioprotection**

Les règles de bases en radioprotection consistent essentiellement à réduire au maximum l'exposition de l'utilisateur aux radiations :

- s'assurer de l'efficacité et de la sécurité de la procédure expérimentale en stimulant l'expérience au préalable ;
- empêcher la propagation des rayonnements ionisants en ayant recours à des blindages et/ou au confinement ;
- choisir et manipuler des sources radioactives de la plus faible activité possible pour le résultat recherché ;
- travailler en arrière d'un blindage ou le plus à distance possible de la source ;
- réduire le temps d'exposition ;
- manipuler dans une hotte ou une boîte à gants s'il y a production d'aérosol ;
- utiliser des moyens de protection personnels adéquats : sarrau, gants, lunettes de protection, tablier de plomb si requis ;
- vérifier les taux d'exposition et les contaminations possibles.

Dans tous les cas, il faut que le personnel soit formé et informé des risques et des mesures de protection en situation normale et en cas d'incidents ou d'accidents [70].

## **II. Principes de radioprotection**

Le nouveau chapitre III « Rayonnements ionisants » du titre III du livre III de la partie législative du code de la santé publique vise l'ensemble des « activités nucléaires », c'est-à-dire toutes les activités comportant un risque d'exposition des personnes aux rayonnements ionisants, émanant soit d'une source artificielle, qu'il s'agisse de substances ou de dispositifs, soit d'une source naturelle lorsque les radionucléides naturels sont traités ou l'ont été en raison de leurs propriétés radioactives, fissiles ou fertiles. Il inclut également les « interventions » destinées à prévenir ou à réduire un risque radiologique consécutif à un accident dû à une contamination de l'environnement. Les principes généraux de radioprotection (justification, optimisation, limitation), établis au niveau international (CIPR) et repris dans la directive Euratom 96/29 précitée, sont inscrits dans le code de la santé publique (article L. 1333-1). Ils orientent l'action réglementaire dont l'ASN a la responsabilité.

Le principe de justification « Une activité nucléaire ou une intervention ne peut être entreprise ou exercée que si elle est justifiée par les avantages qu'elle procure, notamment en matière sanitaire, sociale, économique ou scientifique, rapportés aux risques inhérents à l'exposition aux rayonnements ionisants auxquels elle est susceptible de soumettre les personnes. » Selon le type d'activité, la prise de décision en matière de justification relève de différents niveaux d'autorité : elle appartient au gouvernement pour les questions qui relèvent de l'intérêt général, comme dans le cas du recours à l'énergie nucléaire ; elle est confiée à l'ASN dans le cas de sources utilisées à des fins médicales, industrielles et de recherche ; elle relève de la compétence de l'AFSSAPS s'il s'agit de mettre sur le marché un nouveau dispositif médical irradiant et de celle des médecins lors de la prescription et de la réalisation d'un acte à finalité

diagnostique ou thérapeutique. L'évaluation du bénéfice attendu d'une activité nucléaire et du détriment sanitaire associé peut conduire à interdire une activité pour laquelle le bénéfice apparaîtra insuffisant au regard du risque. Soit l'interdiction est prononcée de façon générique (exemple : interdiction d'addition intentionnelle de substances radioactives dans les biens de consommation), soit l'autorisation requise au titre de la radioprotection sera refusée ou ne sera pas reconduite. Pour les activités existantes, une réévaluation de la justification pourra être initiée si l'état des connaissances et des techniques le justifie.

➤ Le principe d'optimisation « L'exposition des personnes aux rayonnements ionisants résultant d'une activité nucléaire ou d'une intervention doit être maintenue au niveau le plus faible qu'il est raisonnablement possible d'atteindre, compte tenu de l'état des techniques, des facteurs économiques et sociaux et, le cas échéant, de l'objectif médical recherché. » Ce principe, connu sous le nom de principe ALARA, conduit par exemple à réduire, dans les autorisations de rejets, les quantités de radionucléides présents dans les effluents radioactifs issus des installations nucléaires, à imposer une surveillance des expositions au niveau des postes de travail dans le but de les réduire au strict nécessaire, ou encore à veiller à ce que les expositions médicales résultant d'actes diagnostiques restent proches de niveaux de référence préalablement établis.

➤ Le principe de limitation « L'exposition d'une personne aux rayonnements ionisants résultant d'une activité nucléaire ne peut porter la somme des doses reçues au-delà des limites fixées par voie réglementaire, sauf lorsque cette personne est l'objet d'une exposition à des fins médicales ou de recherche biomédicale. » Les expositions induites par les activités nucléaires pour la population générale ou les travailleurs font l'objet de limites strictes. Celles-ci

comportent des marges de sécurité importantes pour prévenir l'apparition des effets déterministes ; elles sont aussi très inférieures aux doses pour lesquelles des effets probabilistes (cancers) ont commencé à être observés (100 à 200mSv). Le dépassement de ces limites traduit une situation jugée inacceptable ; en France, il peut donner lieu à des sanctions administratives ou pénales. Dans le cas des expositions médicales, aucune limite stricte de dose n'est fixée dans la mesure où cette exposition à caractère volontaire est justifiée par le bénéfice attendu en termes de santé par la personne exposée [71].

### **III. Normes et Règlementations**

Afin de limiter les risques liés à l'utilisation de la radioactivité, une réglementation basée sur trois principes a été mise en place. Le premier principe est que l'utilisation des radiations ionisantes doit être justifiée, c'est-à-dire qu'aucune pratique conduisant à une irradiation ne doit être adoptée à moins qu'elle ne produise un bénéfice suffisant pour les individus exposés ou pour la société, compensant le préjudice lié à cette irradiation. De plus, l'irradiation doit être le plus faible possible dans la limite où l'effet désiré reste apparent. Le dernier principe est qu'aucun individu ne doit recevoir des doses d'irradiation supérieures aux limites maximales autorisées. En France, la réglementation fixe les limites annuelles maximales de dose à 20mSv pour les travailleurs du nucléaire et à 1mSv pour la population. Les normes internationales sont basées sur les conséquences épidémiologiques des explosions d'Hiroshima et de Nagasaki. Le risque pour la santé est considéré comme proportionnel à la dose reçue et toute dose absorbée est considérée comme un risque cancérigène et génétique par la CIPR (1990) [10].

Dans les installations utilisant la radioactivité, les zones d'activités sont divisées en zones de couleur, en fonction du débit de dose existant dans la zone,



permettant de déterminer facilement le risque d'irradiation et de limiter les temps d'exposition :

Zone bleue : de 0,0025 à 0,0075 mSv.h-1

Zone verte : de 0,0075 à 0,02 mSv.h-1

Zone jaune : de 0,02 à 2 mSv.h-1

Zone orange : de 2 à 100 mSv.h-1

Zone rouge : > 100 mSv.h-1

De plus, des normes alimentaires ont été introduites. Ainsi, l'Union Européenne a fixé des activités contenues dans les aliments à ne pas dépasser [10]. Afin de contrôler les doses absorbées par les travailleurs, deux types de dosimétrie existent :

- ❖ **La dosimétrie active** ou opérationnelle, qui a pour but d'informer la personne de la dose reçue en temps réel, et ainsi de permettre une optimisation des méthodes de travail afin de diminuer l'exposition. Les données recueillies sont transmises périodiquement à l'IRSN [10].
- ❖ **La dosimétrie passive** ou réglementaire, qui a pour rôle de cumuler les doses absorbées par un travailleur durant une période de 1 ou 3 mois. Au bout de cette période, les données de dosimétrie sont aussi transmises au fichier central de l'IRSN [10].

#### **IV. Organismes de radioprotection (CIPR, AIEA, Euratom)**

Alors que le nombre d'utilisations de la radioactivité augmentait et que les dangers liés à cette utilisation apparaissaient, il a été nécessaire de développer des moyens de contrôle et de protection contre ce risque. Ainsi fut créé en 1928, après la mise en évidence des premiers érythèmes radio-induits et du lien entre les leucémies et l'utilisation des rayons X, un comité pour la protection contre les rayonnements X. Le cadre juridique propre à la radioprotection trouve sa source dans diverses normes, standards ou

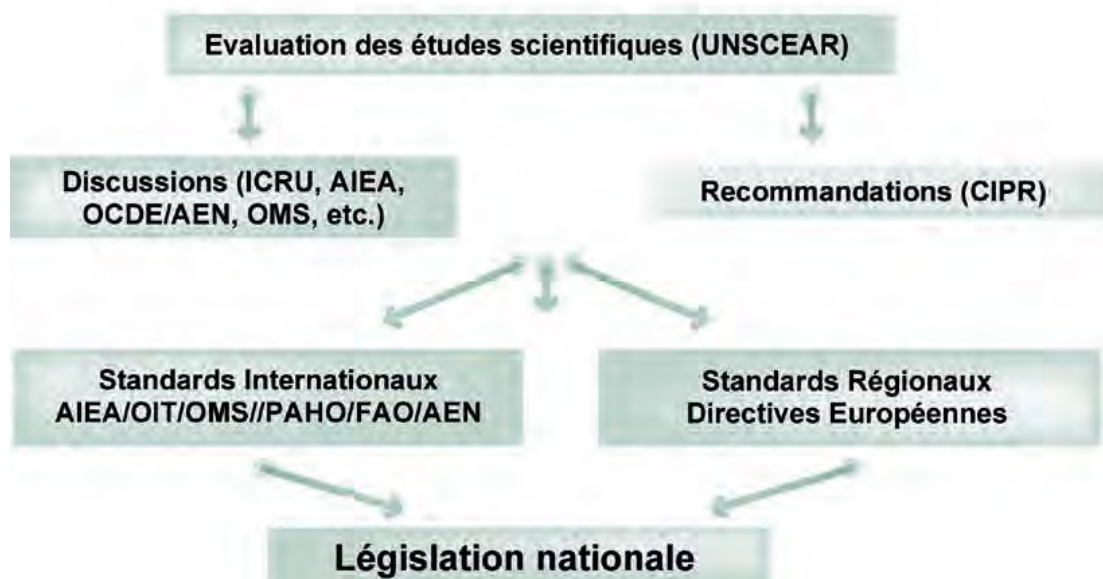
recommandations établies au niveau international par différents organismes. Peuvent être cités, en particulier :

- L'UNSCEAR, comité scientifique des nations unies sur les effets des rayonnements ionisants, dépend de l'ONU, publie tous les 4-5ans un rapport scientifique sur les sources et effets des rayonnements ionisants. Créé en 1955, au moment de la guerre froide, ce comité a eu pour principaux objectifs :
  - permettre aux scientifiques des deux blocs Est et Ouest de se rencontrer pour communiquer des informations relatives aux conséquences des essais atmosphérique ;
  - faire le point des connaissances en radiobiologie et Radiopathologie, contamination de l'environnement, dispersion des rejets, estimation des doses reçues par les travailleurs et les membres du public...
- la Commission internationale de protection radiologique (CIPR), organisation non gouvernementale composée d'experts de diverses disciplines provenant du monde entier, qui publie des recommandations sur la protection des travailleurs, de la population et des patients contre les rayonnements ionisants, en s'appuyant sur l'analyse des connaissances scientifiques et techniques disponibles. Les dernières recommandations de la CIPR se trouvent dans la Publication CIPR 60, parue en 1991. La CIPR a entamé un processus de révision de cette publication qui devrait se traduire, en 2007, par une nouvelle publication qui tiendra compte de l'évolution des connaissances et de l'expérience des professionnels ;
- l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) qui publie et révisé régulièrement des standards, dans les domaines de la sûreté nucléaire et de la radioprotection.

Les Normes fondamentales internationales de protection contre les rayonnements ionisants et de sûreté des sources de rayonnements (Collection Sécurité n° 115), basées sur les recommandations de la CIPR, ont été publiées en 1996, en partenariat avec l'Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), l'Organisation internationale du travail (OIT), l'Agence de l'OCDE pour l'énergie nucléaire (AEN), l'Organisation panaméricaine de la santé (PAHO) et l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'AIEA a également entamé un processus de révision des Normes fondamentales internationales de protection contre les rayonnements, tandis qu'un nouveau standard sur les principes fondamentaux de sûreté a été publié fin 2006 ;

- l'Organisation internationale de normalisation (ISO) qui publie des normes techniques internationales qui constituent un élément important du dispositif de radioprotection des individus, charnière entre les principes, les concepts et les unités, et le corpus réglementaire dont elles garantissent une application harmonisée.

Au niveau européen, c'est le Traité Euratom, et plus particulièrement les articles 30 à 33, qui précisent comment les normes de protection contre les sont établies, et définit les pouvoirs et obligations de la Commission européenne en ce qui concerne leurs modalités d'application. Les directives correspondantes s'imposent aux différents pays, telles que la directive Euratom 96/29 du 13 mai 1996 fixant les normes de base relatives à la protection sanitaire de la population et des travailleurs contre les dangers des rayonnements ionisants, la directive Euratom 97/43 du 30 juin 1997 relative à la protection sanitaire des personnes contre les dangers des rayonnements ionisants lors des expositions à des fins médicales et la directive Euratom 2003/122 du 22 décembre 2003 relative au contrôle des sources de haute activité et des sources orphelines [72].



**Figure 24:** Élaboration de la doctrine en radioprotection.

## V. Principaux indicateurs dosimétriques

### ➤ Dose absorbée

L'importance d'une irradiation est définie par l'énergie déposée localement. La dose absorbée exprime en un point la quantité d'énergie cédée par les rayonnements à l'unité de masse exposée. L'unité de mesure est le Gray (Gy) qui correspond à 1 joule par kilogramme. En radioprotection, cet indicateur de dose désigne la dose moyenne absorbée par un tissu, un organe ou le corps entier.

### ➤ Dose équivalente

Afin de tenir compte de la nocivité des différents types de rayonnement (X, gamma, alpha,...), un facteur de pondération radiologique ( $w_R$ ) est appliqué à la dose absorbée (**tableau III**). La dose équivalente ainsi calculée fournit un indicateur d'exposition comparable entre les différents types de RI. Les  $w_R$  sont des valeurs opérationnelles pour la radioprotection. Ils sont définis par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) en fonction des effets biologiques, associés à chaque type de RI, observés lors d'expériences de

radiobiologie (efficacité biologique relative). La dose équivalente s'exprime en sievert (Sv). Une dose équivalente de rayons-X de 1 Sv représente une dose absorbée de 1 Gy ( $w_{Rx} = 1$ ) [70].

**Tableau III** : Facteurs de pondération pour les rayonnements.

Type de rayonnement et gamma d'énergie	Facteur de pondération (Q)
Beta	1
Gamma	1
Photons, toutes énergies	1
Electrons et muons, toute énergie	1
Neutrons, énergie <10 KeV	5
Neutrons, énergie de 10 KeV à 100 KeV	10
Neutrons, énergie >100 KeV à 2 KeV	20
Neutrons, énergie >2 MeV à 20 MeV	10
Neutrons, énergie >20 MeV	5
Protons ; autres que les protons de recul énergie >20 Mev	5
Particule alpha, fragments de fission et noyaux lourds	20

➤ Dose efficace

La dose efficace correspond à la somme des doses équivalentes, délivrées par exposition interne et externe aux différents tissus et organes du corps, pondérées par un coefficient de risque, ou facteur de pondération tissulaire ( $w_T$ ) , (**tableau IV**). Ce coefficient  $w_T$  est lié au risque d'effets stochastiques pour l'organe. Les

wT sont aussi définis en tenant compte des données relatives au risque de cancer et d'effets héréditaires associé à l'exposition du tissu ou organe. La dose efficace correspond donc à la dose virtuelle qui, en irradiation totale par des photons, entrainerait un risque d'effets stochastiques de même importance que celui associé à la somme des expositions reçues par l'individu à différents organes et par différents rayonnements. L'unité de la dose efficace est aussi le Sv.

**Tableau IV** : Facteur de pondération tissulaire [30;44;70].

<b>Organes</b>	<b>Facteurs de pondération tissulaire(Wt)</b>
Gonades	0,20
Seins	0,05
Moelle osseuse	0,12
Colon	0,12
Poumons	0,12
Estomac	0,12
Vessie	0,05
Foie	0 ,05
Œsophage	0,05
Thyroïde	0 ,05
Os	0,01
Peau	0,01

## **VI. Radioprotection au Sénégal**

### **VI. 1. Les grands principes**

La loi de 2001 définit précisément le vocabulaire dans le domaine de la radioprotection qui comprend les accidents, les doses, les sources, les déchets, les installations et les unités. Cette loi permet de bien clarifier le texte et demeure indispensable à une bonne application des principes.

La loi de 2009 change de dimension en définissant les installations nucléaires de base. Il s'agit là d'une question plus politique que technique dans la mesure où le gouvernement de l'époque envisageait, pour combler les besoins énergétiques du pays, la construction d'une centrale nucléaire de production d'électricité. Ce projet est pour l'instant reporté et la plupart des dispositions de la loi sans objet. La loi régit les activités liées à l'utilisation des matières nucléaires et des sources de rayonnements ionisants dans tous les domaines économiques et sociaux, publics et privés. Dans un but de protection, elle conditionne ces activités à des procédures claires. Les sources artificielles et naturelles sont concernées dans toutes les étapes allant de la production au traitement. De même sont concernées les sources provenant d'appareils électriques fonctionnant avec une différence de potentiel supérieure à 5 kV. Cependant, elle ne s'applique pas à l'exposition au radon dans les habitations, aux radionucléides dans le corps humain ni au rayonnement cosmique existant au niveau du sol [74,75].

### **VI. 2. Les moyens**

Un régime d'interdictions et d'obligations est mis en place. L'importation et l'exportation de substances radioactives, d'appareils de radioscopie à des fins diagnostiques et de l'importation de déchets font l'objet d'une interdiction. Enfin, le principe de justification devient une obligation préalable.

Un système d'autorisation et de déclaration peut permettre de déroger à l'interdiction. La déclaration doit être faite par toute personne physique ou

morale détentrice d'une source à l'ASN, à partir d'un certain seuil, par exemple un débit de dose de  $1\text{mSv h}^{-1}$  à 0,1m de sa surface accessible pour un tube cathodique fonctionnant avec une différence de potentiel inférieure à 30 kV.

Pour les sources d'irradiations industrielles, la radiothérapie, le radiodiagnostic, la médecine nucléaire, la production et le stockage de radionucléides, et les centres de recherche l'autorisation est obligatoire. Un dossier d'évaluation de l'impact, contenant les mesures à prendre pour la protection des travailleurs, du public et des patients, de même que la liste nominative et les qualifications en radioprotection des personnes utilisant les sources sont demandés.

Une obligation de planification et de mise en œuvre des interventions est également prévue. Les responsabilités sur le site et à l'extérieur du site sont définies par un plan d'urgence. Il prévoit les mesures de prévention, les méthodes d'évaluation des expositions et leurs conséquences ainsi que des exercices réguliers. Il doit être mis à jour de façon périodique. La mise en œuvre implique l'information immédiate de l'ASN sur la situation réelle et son évolution prévue, les mesures prises et les expositions subies et attendues [74,75].

### **VI. 3. Les sanctions**

En cas d'infraction, des peines d'emprisonnement de 1 à 5 ans et des amendes de 1 à 10 millions de francs CFA (1500 à 15000 e) sont prévues. Par ailleurs, les personnes morales, sauf les personnes publiques, peuvent être poursuivies et condamnées. La cessation du danger peut être ordonnée sous astreinte, de même que la fermeture du site [74,75].



## **CONCLUSION**

Les rayons X sont des rayonnements électromagnétiques utilisés principalement en imagerie médicale (radiologie) et en cristallographie (étude des substances cristallines). Ils pénètrent facilement la matière, dont la chair, c'est pourquoi les radiologues l'utilisent. Ils présentent de nombreux avantages : radiodiagnostic, le traitement par radiothérapie, la production d'énergie etc., mais leur utilisation n'est pas dénuée de risque. Ainsi, le premier cancer radio-induit fut décrit en 1902, et en 1904 les premiers décès attribués aux rayons X sont rapportés. De nos jours l'homme, est plus en plus confronté à l'émergence de cancers induits par les rayons X pour des durées d'exposition longues ou répétées et/ou de fortes intensités.

C'est dans ce cadre que s'inscrit ce travail qui a pour objectif principal l'identification des risques de cancers qui seraient liés à une exposition aux rayons X et l'évaluation des mesures de protection prise à cet effet.

Notre étude a permis d'identifier deux grands types de risques : un risque aléatoire encore appelé stochastique et un risque déterministe ou encore risque direct.

Le risque stochastique résulte de la modification du matériel génétique. Il induit des cancers si les altérations touchent les cellules somatiques, ou des modifications phénotypiques de la descendance si les altérations touchent les cellules germinales. Ce risque est réel après toute irradiation quelle que soit la dose, même si la probabilité d'apparition d'effets néfastes est linéairement dépendante de l'intensité de l'irradiation. Cette relation est facilement démontrée pour les fortes doses mais reste non prouvée non pour les faibles doses. Cependant, il faut noter qu'une fois apparu, la gravité de cet effet est indépendante de l'irradiation initiale.

Le risque déterministe est dû à l'effet physique de l'irradiation. Ce type d'effet apparaît toujours à partir d'une dose donnée appelée dose seuil. Cependant, la gravité de cet effet augmente avec la dose, et la vitesse d'apparition des effets est d'autant plus grande que la dose est élevée. Un exemple de l'effet

déterministe est le syndrome d'irradiation aiguë dans le cas d'irradiation globale. Dans ce cas nous avons l'apparition de divers types de syndromes selon le degré d'irradiation. A savoir par ordre croissant de degré d'irradiation, des syndromes hématopoïétiques, cutanés, gastro-intestinales, neuro-vasculaires etc. Du fait de ces risques, des normes ont été établies quant à l'utilisation de ces rayons. Trois principes sont ainsi retenus :

- L'utilisation des radiations ionisantes doit être justifiée, c'est-à-dire qu'aucune pratique conduisant à une irradiation ne doit être adoptée à moins qu'elle ne produise un bénéfice suffisant pour les individus exposés ou pour la société, compensant le préjudice lié à cette irradiation,
- L'irradiation doit être le plus faible possible dans la limite où l'effet désiré reste apparent
- Le dernier principe est qu'aucun individu ne doit recevoir des doses d'irradiation supérieures aux limites maximales autorisées.

En France, la réglementation fixe les limites annuelles maximales de dose à 20mSv pour les travailleurs du nucléaire et à 1mSv pour la population. Dans les installations utilisant la radioactivité, les zones d'activités sont divisées en zones de couleur, en fonction du débit de dose existant dans la zone, permettant de déterminer facilement le risque d'irradiation et de limiter les temps d'exposition:

- Zone bleue : de 0,0025 à 0,0075 mSv.h-1
- Zone verte : de 0,0075 à 0,02 mSv.h-1
- Zone jaune : de 0,02 à 2 mSv.h-1
- Zone orange : de 2 à 100 mSv.h-1
- Zone rouge : > 100 mSv.h-1

Il est donc établi que les risques cancérigènes dus aux rayons X sont clairement identifiés. Toutefois l'intérêt des rayons X dans divers domaines de la médecine fait de leur usage une nécessité. Nous voyons que leurs inconvénients peuvent être limités par le suivi des normes de radioprotectons.

Il est cependant nécessaire de poursuivre la recherche en vue de développer des méthodes d'utilisation plus sûres de ces rayons X. Mais aussi orienter la recherche dans le développement d'alternatives aux rayons X.

## **REFERENCES**

**1. SELB J.**

Source virtuelle acousto-optique pour l'imagerie des milieux diffusants

*THÈSE de DOCTORAT, PARIS XI, 2002.*

**2. GALLE P., PAULIN R.**

Radiobiologie, Radiopathologie.

*2<sup>ème</sup> édition. Masson. 1992. 213p. ISBN 2-225-82544-0.*

**3. GALLE P., PAULIN R.**

Radiobiologie, Radiopathologie.

*3<sup>ème</sup> édition. Masson. 1992. 213p. ISBN 2-225-85636-2.*

**4. BOISSIERE A.**

Contribution à l'effet biologique des rayonnements ionisants.

*Thèse de doctorat, PARIS 6, 2004.*

**5. CATELINOIS O.**

Evaluation des risques associés aux rayonnements ionisants ; cancers du poumon après exposition domestique au radon et cancers de la thyroïde après exposition accidentelle aux iodes radioactifs.

*Thèse de Doctorat, Paris XI, 2004.*

**6. <http://www.ilocis.org/fr/documents/ilo048.htm>**

Consulté le 1<sup>er</sup> Juillet 2016.

**7. TAKAHASHI I., ABBOTT R.D., OHSHITA T. et al.**

A prospective follow-up study of the association of radiation exposure with fatal and non-fatal stroke among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki (1980-2003).

*BMJ Open 2012; 2: p 000654.*

**8. LANE R. S., FROST S. E., HOWE G. R., ZABLOTSKA L. B.**

Mortality (1950-1999) and cancer incidence (1969-1999) in the cohort of Eldorado uranium workers.

*Radiation Research* 2010; 174(6):773-785.

**9. SCHUBAUER-BERIGAN M. K., DANIELS R. D., PINKERTON L. E.**

Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the Colorado Plateau cohort. *American Journal of Epidemiology*. 2009; 169(6):718-730.

**10. CRESSIER D.**

Synthèse et Evaluation de Nouveaux Dérivés Organiques et Organométalliques Contre les Effets des Rayonnements Ionisants.

*Thèse de Doctorat, Toulouse III, 2010.*

**11. ROBERT N., CHERRY, JR.**

Les rayonnements ionisants,, Encyclopédie de Sécurité et de Santé au travail Organisation internationale du Travail, 2000, 3<sup>e</sup> édition, chapitre 48 (ISBN 92-2-209203-1).

**12. Professeur Jean-Philippe VUILLEZ**

Effets biologiques des rayonnements ionisants ou radiobiologie.

*Université Joseph Fourier de Grenoble, année universitaire 2011/2012*

**13. DRUBAY D.**

Analyse de la relation dose-réponse pour les risques de mortalité par cancer et par maladie de l'appareil circulatoire chez les mineurs d'uranium

*Thèse de Doctorat, Paris Sud, 2015.*

**14. LANE R.S., FROST S.E., HOWE G. R., ZABLOTSKA L. B.**

Mortality (1950-1999) and cancer incidence (1969-1999) in the cohort of Eldorado uranium workers.

*Radiation Research* 2010; 174(6): p773-85.

**15. BIGOT F., LEMARCHAND L., LEBRUN G., et al**

Radioprotection en milieu hospitalier

Projet, Certification Professionnelle TSIBH, UTC, 2009

URL : <http://www.utc.fr/tsibh> ; Université de Technologie de Compiègne

Consulté le 2 Juin 2016.

**16. REPORT OF THE UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION.UNSCEAR 2006 REPORT.**

Epidemiological studies of radiation and cancer.

*New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation; 2006.*

**17. IVANOV V.K, MAKSIOUTOV M.A, CHEKIN S.Y., et al.**

The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers.

*Health Phys* 2006; 90:p199-207.

**18. ALLODJI R.**

Prise en compte des erreurs de mesure dans l'analyse du risque associé à l'exposition aux rayonnements ionisants dans une cohorte professionnelle : application à la cohorte française des mineurs d'uranium

*Thèse de Doctorat, Paris Sud, 2011.*



**19. BARD D., LEVESQUE B., HUBERT P. et al.**

Rayonnements ionisants.

*Environnement et santé publique-fondements et pratiques, p463-477.*

**20. HACEIN-BEY-ABINA S.; VON KALLE C.; SCHMIDT M. et al.**

LMO2-Associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-XI.

*Science, 2003; 302: p415-9.*

**21. [https://fr.wikipedia.org/wiki/Rayon\\_X](https://fr.wikipedia.org/wiki/Rayon_X)**

Consulté le 03/04/2016.

**22. [www.futura-sciences.com/magazines/matiere/.../d/physique-rayon-x-1002/](http://www.futura-sciences.com/magazines/matiere/.../d/physique-rayon-x-1002/)**

Consulté le 03/04/2016.

**23. ROUESSAC F., ROUESSAC A., CRUCHE D.**

Analyse chimique : Méthodes et techniques instrumentales modernes.

*6<sup>ème</sup> édition. Dunod. 2004. 462p. ISBN 2-10-048425-7.*

**24. JOURNY N.**

Analyse de la relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants lors d'exams de scanographie et la survenue de pathologie tumorale au sein de la cohorte « Enfant Scanner ».

*Thèse de Doctorat ,Paris Sud XI,2014.*

**25. SkOOG D.A, HOLLER F. J., NIEMAN T. A.**

« Principes d'analyse instrumentale », 2003, De Boeck.[Lien vers un TP-cours sur les rayons X](#), Institut de physique des nanostructures de l'Ecole Polytechnique Fédérale de Lausanne.

**26. <http://culturesciences.chimie.ens.fr/content/la-radiographie-ii-quest-ce-quun-rayon-x-comment-en-produire-quel-mecanisme-permet-dobtenir-une-radiographie-1197>.**

*Consulté le 01/03/2016.*

**27. MOORE et DALLEY,**

*Anatomie médicale*

*2<sup>e</sup> édition, 2007,ISBN 978-2-8041-5309-0.*

**28. HOUNSFIELD G.N.**

Computerized transverse axial scanning (tomography). Parti: Description of system. parti: Clinical applications.

*British Journal of Radiology*, 1973; 46:p1016–22.

**29. PIECHOWSKI J.**

Comment considérer le cancer? Implications pour le risque du aux rayonnements ionisants.

*Bull Cancer*, 2005 ; 92(11) :1007-15.

**30. EBANGA L.**

Risques sanitaires et radioprotection chez les travailleurs des mines d'uranium : état des lieux.

*Thèse pharmacie, UCAD ,2014.*

**31. POTOP A.**

Imagerie par rayons X résolue en énergie : Méthodes de décomposition en base de matériaux adaptées à des détecteurs spectrométriques.

*Thèse Doctorat, ISNAL,2014 .*

**32. DOKAL I.**

Dyskeratosis congenita in all its forms.

*Br J Haematol, 2000; 110:p768-79.*

**33. JAENISCH R. , BIRD A.**

Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals.

*Nature Gen Suppl, 2003;33:p245-54.*

**34. TUBIANA M.,DUTREIX J.,WAMBERSIE A.**

Radiobiologie.

*Science et Pratique Médicale, Hermann, Paris, 1997 : p57-69.*

**35. CORDE S.**

Developpement méthodologique de l'application d'agents pharmacologiques renforçateurs de l'effet photoélectrique pour l'utilisation du rayonnement synchrotron en radiothérapie anticancéreuse.

*Thèse doctorat, Université Joseph Fourier, Grenoble, 2002.*

**36. PROUILLAC C.**

Synthèse et évaluation de nouveaux composés organiques et phosphorés contre les effets des rayonnements ionisants. Etude de leur mécanisme d'action in vitro.

*Thèse doctorat, Université Paul Sabatier de TOULOUSE III: Toulouse,2006.*

**37. MOUSTACCHI E.**

DNA damage and repair: consequences on dose-responses.

*Mutat Res, 2000; 464:p35-40.*

**38. DOUKI T., CADET J.**

*Radiation-induced damage to DNA: from model compounds to cell.*, in *Radiation Chemistry*, M. Spothem-Maurizot, et al.,  
*Chap 12: Editors.2008, EDP Science. p177-190.*

**39. WALLACE S.S.**

Enzymatic processing of radiation-induced free radical damage in DNA.  
*Radiat Res 1998;150: p60-79.*

**40. NOLD M., WENNEMERS H.**

Peptide Dommages sous conditions Fenton est séquence à charge.  
*Chem. Commun., 2004: p1800-1801.*

**41. WANG W., LIU J.C., GAO P.J.**

*Chinese Chemical Letters, 2002. 13(8): p773-76.*

**42. HALLIWELL B., GUTTERIDGE J.M.C.**

<http://www.oupcanada.com/catalog/9780198568698.html>.

*Consulté le 04/04/2016.*

**43. VALKO M., RHODES C.J., MONCOL J. et al.**

MFree radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer.  
*Chemico-Biological Intercations, 2006. 160: p1-40.*

**44. REGULUS P.**

Détection, caractérisation et mesure d'un nouveau dommage radio-induit de l'ADN isolé et cellulaire.

*Thèse de Doctorat, UNIVERSITE JOSEPH FOURIER –GRENOBLE I, 2006.*

**45. ROOS-MATTHUS P., VROMAN B.T., BURTELOW M.A. et al.**  
*CHEM. 2002; 277:p43809-4381.*

**46. BARLOW C., HIROTSUNE S., PAYLOR R. et al**  
Atm-deficient mice: a paradigm of ataxia telangiectasia.  
*Cell, 1996; 86: p159-71.*

**47. BARLOW, C., BROWN, K. D., DENG, C. X. et al**  
Atm- selectively regulates distinct dependent cell-cycle checkpoint and apoptotic pathways.  
*Nat Genet, 1997; 17: p 453-456.*

**48. WESTPHAL C. H., SCHMALTZ C., ROWAN S. et al**  
Genetic interactions between atm and influence cellular proliferation and irradiation induced cell cycle checkpoints.  
*Cancer Res, 1997; 57 p: 1664-1667.*

**49. BARTEK J., LUKAS J.**  
Mammalian G1 and S phase checkpoints in response to DNA damage. *Curr Opin Cell Biol, 2001; 13:p738-747.*

**50. AVERBECK D.**  
Mécanismes de réparation et mutagenèse radio-induite chez les eucaryotes supérieurs.  
*Cancer/Radiother., 2000; 4 :p335-354.*

**51. IKUSHIMA T., ARITOMI H., MORISITA J.**  
*Mutat. Res., 1996; 358, p: 193-198.*

**52. NILSEN H.; KROKAN HE.**

Base Excision repair in a network of defense and tolerance.

*Carcinogenesis*, 2001; 22:p987-998.

**53. ZHANG T.**

Imagerie multi-résolution par tomographie aux rayons X

: Application à la tomographie locale en science des matériaux.

*Thèse de Doctorat, Université de Grenoble, 2006.*

**54. CIPR.**

Recommandations de la Commission Internationale de Protection  
Radiologique.

publication CIPR 2007 ; 103: p2009.

**55. KEITH. S., MURAY E., SPOO W.**

*Toxicological profile for ionizing radiation*, Agency for Toxic Substances and  
Disease Registry (ATSDR)

<https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/TP.asp?id=484&tid=86>

Consulté le 15 Avril 2016.

**56. COSSET J.M.**

Cancers radio-induits : le point en 1997.

*Cancer/Radiother* , 1997; 1: p823-35.

**57. FLEUTOT J.B.**

LES EFFETS DES RAYONNEMENTS IONISANTS SUR LA SANTE

file:///C:/Users/user/Downloads/radiobio\_radiopharma\_.pdf

Consulté le 3Juillet 2016.

**58. BRENNER D.J., HALL E.J.**

Computed tomography an increasing source of radiation exposure.  
*Engl J Med*, 2007; 357 (22):p2277-84.

**59. BAYSSON H., REHEL J.L., BOUDJEMLINE Y., et al.**

Risk of cancer associated with cardiac catheterization procedures during childhood: a cohort study in France.  
*BMC Public Health*, 2013; 13:p266.

**60. BRENNER D., ELLISTON C., HALL E., BERDON W.**

Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT.  
*Am J Roentgenol*, 2001;76 (2):p289-96.

**61. BRENNER D.J., HALL E.J.**

Computed tomography an increasing source of radiation exposure.  
*Engl J Med*, 2007;357 (22):p2277-84.

**62. PEARCE M.S., SALOTTI J.A., LITTLE M.P., et al.**

Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study.  
*Lancet*, 2012; 380:p499-505.

**63. MATHEWS J.D., FORSYTHE A.V., BRADY Z. et al.**

Cancer risk in 680,000 people exposed to computed tomography scans in Childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians.  
*BMJ*, 2013; 346:p2360.

**64. HUANG W.Y., MUO C.H., LIN C.Y., et al.(2014)**

Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study.

*Br J Cancer* 29,(2014) ;110(9):p2354-60

**65. BERNIER M.O., REHEL J.L., BRISSE H.J. et al.**

Radiation exposure from CT in early childhood: a French large-scale multicentre study.

*Br J Radiol*, 2012; 85 (1009):p53-60.

**66. WALSH L, SHORE R, AUVINEN A, JUNG T, WAKEFORD R.**

Risks from CT scan-what do recent studies tell us?

*J Radiol Prot*, 2014 ;34 (1) : p1-5.

**67. LITTLE M.P.,VATHAIRE F., SHAMSALDIN A., et al.**

Risks of brain tumour following treatment for cancer in childhood: modification by genetic factors, radiotherapy and chemotherapy.

*Int J*,1998 ; 78 (3):p269-75.

**68. DANG-TAN T, FRANCO EL**

Diagnosis delays in childhood cancer: a review.

*Cancer*, 2007;110(4):p703-13.

**69. KRILLE L., JAHNEN A., MILDENBERGER P.et al.**

Computed tomography in children: multicenter cohort study design for the evaluation of cancer risk.

*Eur J Epidemiol*, 2001; 26 (3):p249-50.



**70. ROY C., DESBROSSE F., JANSON G. et al.**

Actualités en radioprotection : radiobiologie réglementation internationale, pratique vétérinaire.

*Bull Acad. France, 2012 ; 163 ;(3);:p.249-254.*

**71. MÉTIVIER M.**

Principes et normes de radioprotection.

*Institut de protection et sureté Nucléaire CEA Fontenay-aux-Roses, 2011 ;1 :p156-77.*

**72. HERARD A.F.**

De la recherche fondamentale à la réglementation en radioprotection Médecine Nucléaire.

*Imagerie foctionnelle et métabolique ,2002 ;26;(3) :p165-68 .*

**73. Berrington de Gonzalez A, Darby S.**

Risk of cancer from diagnostic X-rays: estimates for the UK and 14 other countries.

*Lancet 2004; 363 (9406):p345-351.*

**74. <http://www.radioprotection.org/fr/>**

Publié en ligne le 2 Aout 2015.

Consulté le 2Juillet 2016.

**75. CASANOVA P., NDIAYE M., NDAO A.S., SOW M.L.**

L'organisation générale de la radioprotection au Sénégal.

*Radioprotection, 2015 ; 50(4) :p255-257.*

## **SERMENT DE GALIEN**

“**J**e jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des conseillers de l’Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples:

**D**’honorer ceux qui m’ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement;

**D**’exercer, dans l’intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l’honneur, de la probité et du désintéressement,

**D**e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

**E**n aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

**Q**ue les hommes m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

**Q**ue je sois couverte d’opprobre et méprisée de mes confrères si j’y manque.”

## **PERMIS D'IMPRIMER**

Vu :  
Le Président de jury  
Doyen

Vu :  
Le

Vu et permis d'imprimer  
pour le Recteur, Président de l'assemblée de l'Université Cheikh Anta DIOP de  
Dakar et par

délégation.

Le Doyen