avec une particulière netteté pour les cellules souches hématopoïétiques qui sont normalement quiescentes (hors cycle cellulaire, en G_0) et entrent en cycle de division une dizaine d'heures après une irradiation. Or dès les débuts de la radiobiologie (loi de Bergonié et Tribondeau, 1906) on a montré que les cellules qui ne se divisent pas sont beaucoup plus radiorésistantes que celles qui se multiplient, ce qui est, nous le savons maintenant, dû à une meilleure réparation des lésions de l'ADN dans les cellules quiescentes. Contrairement à ce qui survient à dose élevée, après une dose inférieure à 200 mSv, la mortalité cellulaire est insignifiante et ne provoque pas de prolifération compensatrice, le cycle est ralenti ou arrêté à cause de l'activation du gène p 53 qui induit la sécrétion de protéines bloquant le cycle, ce qui favorise la réparation des lésions (Académie des Sciences, 1995). Aux plus fortes doses la sécrétion de facteurs de croissance surmonte ce blocage (Tubiana *et al.,* 1992 ; Tubiana *et al.,* 1990).

Or après irradiation, les divisions cellulaires, comme on pouvait théoriquement le prévoir, augmentent considérablement l'effet cancérogène, comme l'ont montré des données expérimentales *in vivo* et *in vitro* (Cohen, 1990 ; Gould, 1984 ; Kennedy et Little, 1984 ; Little, 1989) et des données épidémiologiques : ainsi l'irradiation du sein (Hrubec *et al.,* 1989 ; Miller *et al.,* 1989) ou de la thyroïde chez un adulte n'a pas d'effet cancérogène, sans doute parce que les cellules sont quiescentes, alors qu'à dose égale l'effet cancérogène chez le jeune enfant est notable et d'autant plus grand que l'enfant est plus jeune donc que les cellules prolifèrent plus rapidement (UNSCEAR, 1988, 1994 ; Walinder, 1995).

L'analyse des phénomènes radiobiologiques élémentaires apporte donc des arguments en faveur d'une moindre efficacité des faibles doses. Il en est de même pour les cancérogènes chimiques (Abelson, 1994) et de nombreux travaux montrent que les carcinogènes chimiques ne sont efficaces que quand l'administration du cancérogène est suivie de plusieurs divisions cellulaires, ce qui expliquerait l'absence d'effet cancérogène après l'administration de faibles doses de cancérogène chimique (Abelson, 1994), phénomène sur lequel de nombreux auteurs ont récemment insisté et qui s'oppose, pour ces produits, à l'extrapolation sans précaution, à partir des effets constatés après administration de fortes concentrations, vers la prédiction de l'effet cancérogène à faible concentration (Abelson, 1994 ; Cohen et Ellwein, 1990 ; Tubiana *et al.,* 1992).

Quant au mécanisme en cause, les divisions cellulaires peuvent interférer avec la réparation de l'ADN et rendre irréversibles des lésions qui auraient été réparées en l'absence de division ; la notion de "lésion potentielle", s'exprimant ou non selon les conditions dans lesquelles la cellule vit après irradiation, est d'ailleurs fondamentale en radiobiologie (Tubiana *et al.,* 1990).

2.2. Les mécanismes de cancérogenèse

Dès le début des études sur la cancérogenèse, Berenblum (1947) avait montré l'existence de plusieurs étapes et introduit une distinction entre l'étape initiale (l'initiation) et les étapes ultérieures (promotion) dans lesquelles la multiplication cellulaire joue un rôle essentiel.

Le modèle linéaire (ou linéaire quadratique) implique que pour les faibles doses le passage d'une seule particule à travers une seule cellule peut déterminer sa transformation cancéreuse, par lésion d'une seule molécule d'ADN. Sans analyser ici les mécanismes de cancérogenèse il faut rappeler que l'on estime que celle-ci requiert plusieurs lésions irréversibles du génome d'une cellule, en général 6 à 8 dans les épithéliomas, vraisemblablement moins dans certaines leucémies ou sarcomes mais toujours plusieurs. Même en admettant qu'une seule particule puisse déterminer une lésion irréversible ; celle-ci ne pourrait, au pire, que constituer l'une des nombreuses étapes conduisant à la cancérisation. Pour qu'une cellule devienne cancéreuse au moins deux types de lésions sont nécessaires : 1) l'activation d'un ou plusieurs oncogènes. Celle-ci peut résulter d'une mutation ponctuelle et peut donc être causée par une seule particule car il s'agit d'un mutation dominante, 2) l'inactivation d'un gène suppresseur (appelé parfois anti-oncogène) qui est une étape indispensable. Cette inactivation nécessite la mutation ou la délétion des 2 gènes homologues (des deux allèles) (Weinberg, 1991). Il est donc inconcevable qu'elle puisse être déterminée par une seule particule et l'inactivation requiert l'altération de l'autre gène ou sa perte au cours de remaniements chromosomiques ultérieurs qui impliquent de nombreuses divisions cellulaires. 3) comme il est peu vraisemblable que tant d'altérations s'accumulent, simplement du fait du hasard, dans le génome d'une même cellule, on avait, depuis une décennie, postulé l'existence dans les cellules devenues cancéreuses d'une instabilité génétique. On a récemment découvert dans plusieurs types de cancers l'existence de gènes mutateurs (perturbant les systèmes de réparation de l'ADN) qui semblent constituer un troisième type de gène impliqué dans la cancérogenèse.

Etant donné les longs délais entre l'irradiation initiale et l'apparition des cancers (3 à 10 ans pour les leucémies, 10 à 40 ans pour les autres cancers) il est vraisemblable que l'irradiation joue un rôle d'initiation, c'est-à-dire cause l'une des toutes premières lésions du génome. Or les facteurs d'initiation (chimiques ou physiques), sont très nombreux et l'initiation n'est pas un facteur limitatif et ce sont plutôt les étapes ultérieures, celles de la promotion, qui paraissent déterminer la fréquence des cancers (Gould, 1984 ; Kennedy et Little, 1984).

Une autre hypothèse implicite du modèle de cancérogenèse utilisé par l'IRCP (1991) et de la relation linéaire ou linéaire quadratique est que l'irradiation d'une seule cellule suffit à provoquer un cancer indépendamment de l'état des cellules voisines. Cette hypothèse ne concorde pas avec ce que nous savons en radiobiologie et en cinétique cellulaire (Wallinder, 1995). Une cellule isolée est beaucoup plus radiosensible qu'une cellule ayant des relations normales (jonctions intercellulaires) avec les cellules voisines comme le montrent les expériences *in vivo* et *in vitro* avec les sphéroïdes (Tubiana *et al.,* 1990). Ceci pourrait expliquer la plus grande sensibilité à la leucémogénèse puisque les cellules souches hématopoïétiques sont isolées. De plus les cellules saines exercent un contrôle sur la prolifération des cellules adjacentes et peuvent inhiber la prolifération d'une cellule initiée (Redpath *et al.,* 1989 ; Tubiana *et al.,* 1992).

Au contraire la présence à côté de la cellule initiale de cellules lésées peut stimuler sa prolifération (Walinder, 1995). Ce problème a été abordé expérimentalement en comparant l'effet cancérogène d'une irradiation homogène (dans laquelle toutes les cellules d'un tissu reçoivent la même dose) ou hétérogène (par exemple après administration d'un radioélément émettant des particules de courte trajectoire). Si l'effet cancérogène était lié à la lésion d'une seule cellule, une irradiation hétérogène devrait, à dose moyenne égale, être plus efficace, certaines cellules recevant des doses plus élevées. Or c'est le contraire qui est observé (Académie des Sciences, 1995 ; Chmelevsky *et al.,* 1984). Il est donc vraisemblable que les cellules voisines jouent un rôle important. L'hypothèse simplificatrice admettant que la transformation d'une seule cellule au sein d'un tissu normal suffit à provoquer un cancer apparaît donc discutable. D'ailleurs plusieurs données expérimentales prouvent le rôle des autres cellules ; ainsi dans de nombreux cancers comme par exemple le cancer du sein on observe des anomalies dans le fonctionnement des cellules normales avoisinantes qui facilitent le développement du cancer (Chambon).

2.3. L'hormesis, la réaction adaptive à de très faibles doses et l'effet des faibles doses

Depuis plusieurs décennies de nombreux faits suggèrent que des faibles doses de radiations peuvent stimuler des systèmes enzymatiques, notamment de réparation et avoir un effet protecteur que l'on a appelé hormesis (Meyniel, 1995). En 1994 le rapport des Nations Unies (UNSCEAR, 1994) a consacré un chapitre à ce phénomène en discutant notamment les enquêtes qui suggèrent une diminution de la fréquence des cancers à faibles doses (Matanoski, 1987 ; Meyniel, 1995 ; Shimizu *et al.,* 1987 ; UNSCEAR, 1994) (Fig. 8). A la suite de faibles doses (de l'ordre d'une dizaine de mSv délivrés à un débit supérieur à 0,2 Sv/minute) certains types de cellules (par exemple les lymphocytes) peuvent devenir plus résistantes (Meyniel, 1995 ; UNSCEAR, 1994). Sans insister sur ce phénomène nous en rapprocherons des données expérimentales qui suggèrent que des faibles doses de radiations pourraient non seulement ne pas diminuer la durée de la vie de souris ou de chiens mais l'allonger faiblement. Bien que les résultats des études sur différentes lignées de souris ne soient pas concordants il apparaît que pour des doses totales inférieures à 2 Sv délivrées en irradiation continue avec un débit de dose de 5 mSv à 100 mSv/j il n'y a pas d'augmentation de la fréquence des cancers ni de réduction de la durée de vie (Lorenz, 1950 ; Pollycove, 1995 ; Wyngaarden, 1995). En irradiation aiguë rien, ou peu, n'est observé chez l'animal pour des doses inférieures à 200 mSv.

3. Données épidémiologiques récentes

Elles confortent pour l'essentiel les résultats de l'expérimentation animale. Rappelons les principales.

Chez les malades irradiés outre les données examinées plus haut qui montrent une diminution progressive du risque après des délais supérieurs à 15 ans,

et un effet cancérogène et leucémogène inférieur à celui calculé en utilisant les coefficients de risque des sujets H + N, plusieurs résultats récents méritent mention. D'abord l'absence d'augmentation de la fréquence des cancers de la thyroïde et des leucémies chez les 47 000 sujets examinés ou traités avec l'iode radioactif I^{131} (dose thyroïdienne moyenne environ 1,5 Sv) alors que chez les sujets ayant reçu plus de 400 mCi d'iode pour traitement d'un cancer thyroidien la fréquence des leucémies est augmentée, notamment chez les sujets ayant en plus reçu une irradiation externe (Hall *et al.*, 1991, 1992 ; UNSCEAR, 1994). Ce risque est d'ailleurs inférieur à celui prédit par le coefficient de leucémogénèse de l'ICRP. Deux autres études effectuées chez des enfants traités pour angiome de la région cervicale pendant les premiers mois de la vie confirment l'extrême radiosensibilité de la thyroïde du jeune enfant et montrent une augmentation de la fréquence des cancers thyroïdiens (dose moyenne 1,1 Gy). Le coefficient de risque reste cependant inférieur à celui de H + N. La comparaison chez 400 enfants entre irradiation à débit élevé et à faible débit montre le rôle essentiel du débit (Académie des Sciences, 1995 ; De Vathaire, 1993 ; UNSCEAR, 1994).

Le nombre élevé des cancers du corps thyroïdien (environ 500) observé dans les environs de Tchernobyl à la suite de l'accident montre toutefois que des doses élevées (plusieurs Sv) délivrées par l'iode radioactif, iode 131 et iodes radioactifs à période plus courte, peuvent avoir un effet cancérogène important chez les jeunes enfants (UNSCEAR, 1994). L'interprétation de ces données doit tenir compte des très fortes doses d'irradiation dues notamment à la carence iodée qui a augmenté la fixation d'iode radioactif par la thyroïde. Il faut noter qu'avec le recul actuel, aucune augmentation de la fréquence des leucémies n'a été décelée autour de Tchnernobyl.

Plusieurs enquêtes n'ont pas décelé d'effet cancérogène. Ainsi celle sur les 65 000 femmes canadiennes surveillées par radioscopies itératives pour pneumothorax thérapeutique, a montré une augmentation de la fréquence des cancers du sein, mais aucune augmentation de la fréquence des cancers du poumon ou des leucémies malgré des doses de 1 Sv au poumon (Howe, 1995). Corrélativement chez les mineurs des mines d'uranium on n'observe aucun excès de leucémies malgré une augmentation de la fréquence des cancers du poumon. Cependant dans ce cas il faut tenir compte de l'existence dans les mines de co-cancérigènes agissant sur le poumon (poussières, arsenic) (UNSCEAR, 1994).

Plusieurs études ont été effectuées en Russie sur des travailleurs de Mayak, la première usine nucléaire russe (The science of the total environment, 1994). Au début de l'activité de cette usine, de nombreux travailleurs ont reçu des doses de rayonnement externes supérieures à 1 Sv par an ; seule la mortalité par leucémies et lymphomes apparaît supérieure à celle de la population russe non irradiée alors que la mortalité par tumeur solide n'est pas augmentée. Une augmentation de la mortalité par cancer du poumon n'est observée que chez les travailleurs ayant manipulé du plutonium (UNSCEAR, 1994). Cette dissociation entre leucémies et tumeurs solides est semblable à celle qui a été observée dans certaines études expérimentales (Académie des Sciences, 1995).

Pour les populations vivant dans la Vallée de la Técha (environs de Mayak) où des contaminations très importantes avaient été causées par les déchets, aucune augmentation de la fréquence des tumeurs solides n'est notée et celle de la fréquence des leucémies n'est observée qu'à partir de doses supérieures à 500 mSv (Académie des Sciences, 1995 ; UNSCEAR, 1994).

En ce qui concerne *l'irradiation des travailleurs en Occident,* des données déjà anciennes sont assez rassurantes (Trott et Streffer, 1990). Chez les radiologistes qui exerçaient entre 1920 et 1939, la fréquence des leucémies était dix fois plus grande que chez les autres médecins, alors qu'elle est devenue semblable à celle des autres médecins à partir de 1950 (Matanoski *et al.,* 1994), bien que les précautions prises alors, sur la base de normes de protection bien moins sévères que celles en vigueur aujourd'hui sembleraient très insuffisantes. L'étude récente la plus importante est celle du CIRC portant sur 95 000 travailleurs de l'industrie nucléaire des Etats-Unis, de Grande-Bretagne et du Canada (Cardis *et al.,* 1995 ; IARC, 1994). Elle ne décèle aucune augmentation de la fréquence des cancers – sauf des leucémies – bien que parmi les travailleurs environ 2 000 aient reçu une dose supérieure à 400 mSv étalée sur leur existence professionnelle. Le risque relatif de cancer est même légèrement inférieur à la normale. Cependant, en raison d'un grand intervalle de confiance, cette estimation négative ne permet pas de rejeter le coefficient de risque cancérogène de l'IRCP, bien qu'aucun des 21 cancers en excès prévus par le coefficient de risque, avec le suivi actuel qui est supérieur à 40 ans, ne se soit produit. En revanche un excès de leucémies a été observé, notamment à l'usine de Sellafield où ont été observées 4 des 6 leucémies survenues chez les travailleurs ayant reçu des doses supérieures à 400 mSv ; ce risque leucémogène est compatible avec la prédiction du coefficient de l'ICRP 60 qui est de 9. Rappelons par ailleurs que l'établissement de Sellafield est particulier, puisque dans ce village on a observé une élévation de ce type de leucémies chez les enfants dont on a montré qu'elle n'était pas liée à une pollution radioactive (Doll *et al.*, 1994). Lorsque le suivi de la cohorte sera achevé, l'estimation du risque prévoit 191 cancers dont 28 leucémies, le coefficient de risque antérieur (Koshland, 1994) prédisait 38 cancers dont 5 leucémies. Le coefficient de risque de l'ICRP 60 (1991) apparaît donc excessif pour les cancers solides alors que celui de l'ICRP 26 (1977) pourrait être un peu faible pour les leucémies. L'étude du CIRC sera complétée dans les années à venir notamment grâce à l'inclusion des travailleurs français pour lesquels les données devraient bientôt être disponibles. Cette augmentation de puissance statistique devrait permettre de déterminer, de façon statistiquement significative, si le coefficient de risque estimé par l'ICRP 60 doit, ou non, être rejeté. Alors qu'il y a quelques années encore on croyait impossible de pouvoir obtenir par des études épidémiologiques des données valables sur l'effet des faibles doses, ce résultat semble maintenant à portée de la main.

Dans une étude qui a porté sur plus de 100 000 travailleurs des arsenaux américains dont 28 000 étaient exposés à des doses supérieures à 5 mSv, on n'a observé aucune augmentation de la fréquence des cancers ou des leucémies

malgré un recul de 45 ans et un grand nombre de cas de cancers (Académie des Sciences, 1995 ; UNSCEAR, 1994). Cette absence d'effet malgré une dose collective d'environ 1 500 h Sv suggère que l'efficacité des faibles doses est très petite. On a observé une augmentation de la fréquence des mésothéliomes vraisemblablement due à l'amiante, alors que pour les autres cancers le risque est inférieur à celui des ouvriers non exposés aux radiations.

Une autre source importante d'information sur les faibles doses provient de l'étude des populations soumises à différents niveaux d'irradiation naturelle. Celle-ci varie à la surface de la terre, entre 1,5 et 6 mSv/an, exceptionnellement elle peut dépasser 15 mSv/an (UNSCEAR, 1988). Aucune augmentation de la fréquence des cancers n'a été décelée (Académie des Sciences, 1989 ; Luxin *et al.,* 1990 ; Nambi et Soman, 1987 ; UNSCEAR, 1994 ; Wang, 1993 ; Wang *et al.,* 1990). Plusieurs études ont comparé la fréquence des leucémies dans des régions à haute et basse radioactivité naturelle. Il n'existe en Grande Bretagne ou en France aucune élévation de la fréquence des leucémies dans les régions à forte irradiation naturelle (Muirhead, 1991). Une enquête effectuée dans deux régions de la Chine où les doses annuelles d'irradiation à la moelle osseuse sont respectivement de 1,9 mSv et 0,72 mSv a montré que la fréquence des leucémies était environ 30 % plus faible dans la région où la dose était la plus forte (Wang *et al.,* 1990). Or le calcul théorique prévoyait que pour une telle différence de dose (60 mSv en 50 ans), le risque aurait dû être augmenté d'environ 20 %. Une autre étude effectuée en Chine a analysé l'influence de l'irradiation naturelle sur la fréquence des nodules et cancers thyroïdiens : pour une différence de dose de 100 mSv en 50 ans, aucune différence n'a été constatée (Wang *et al.,* 1990). Cependant dans toutes ces enquête la puissance statistique est trop faible pour permettre d'exclure le coefficient de risque proposé par l'ICRP.

L'irradiation naturelle la plus importante et la plus variable selon les régions est celle due au radon. Malgré une vingtaine d'enquêtes épidémiologiques, aucun excès significatif de la fréquence des cancers du poumon n'a été décelé dans les régions à forte concentration en radon, bien que l'irradiation pulmonaire supplémentaire ait pu atteindre plusieurs centaines de mSv (Cohen, 1995 ; Doucet et Jammet, 1985 ; UNSCEAR, 1994). Ces enquêtes géographiques sont cependant critiquables dans la mesure où les doses individuelles ne sont pas connues et une association entre exposition moyenne et incidence pourrait être masquée par d'autres facteurs, notamment le tabac. Des études cas-témoin ont été effectuées, dans lesquelles les doses reçues par chaque individu ont été estimées ; on a pu ainsi comparer la dose pulmonaire des sujets atteints de cancer du poumon et des témoins. Les résultats discordants de ces études ne permettent ni de confirmer ni d'exclure formellement un effet cancérogène du radon (Académie des Sciences, 1995 ; UNSCEAR, 1994). Une étude récente a le mérite d'éliminer le facteur tabac en s'adressant uniquement à des femmes n'ayant jamais fumé ; elle n'a décelé aucune influence de la concentration en radon dans les habitations sur l'incidence du cancer du poumon (Alavanja *et al.,* 1994). Ainsi ces enquêtes n'apportent

aucun argument en faveur du rôle du radon dans la genèse des cancers du poumon mais, en l'absence d'une puissance statistique suffisante, elles ne permettent pas de l'exclure. Il est donc souhaitable que ces études soient poursuivies et regroupées (Académie des Sciences, 1995). Il apparaît en tous cas qu'il n'est pas justifié d'estimer le risque du radon dans les habitations par une extrapolation linéaire effectuée à partir des observations faites dans les mines d'uranium ou bien d'autres facteurs cancérogènes sont présents (arsenic, poussière). D'ailleurs le peu de crédibilité du rôle du radon domestique dans la genèse des cancers du poumon est souligné par l'absence de volonté des gouvernements pour agir dans ces domaines.

Enfin des enquêtes effectuées sur des sujets vivant au voisinage des établissements nucléaires aux Etats-Unis et en France n'ont révélé aucune augmentation de la fréquence des leucémies ou des cancers mais les doses reçues étaient minimes et ce résultat négatif n'est pas surprenant (Hill et Laplanche, 1990 ; Jablon *et al.,* 1990). L'excès de leucémies observé au Royaume-Uni au voisinage des établissements de Sellafield et de Dounreay ne semble pas en relation avec une irradiation ou une pollution radioactive ; les conclusions des récents articles (Doll *et al.,* 1994) et ceux de l'enquête effectuée à l'occasion du procès rejettent l'hypothèse d'un rôle causal de l'irradiation des enfants ou des pères.

Les deux rapports de l'Académie des Sciences (1989, 1195) n'ont pas pris en compte pour l'évaluation des effets cancérogènes des faibles doses, les résultats des enquêtes sur les irradiations *in utero*, suivant en cela la position du rapport de l'UNSCEAR (1986) dans lequel il était dit : "le Comité a décidé d'accepter avec réserve la nature causale de la relation entre l'effet cancérogène et l'irradiation *in utero* tout en soulignant que c'est simplement par prudence et non sur des données scientifiques fermement établies". En 1994 le rapport de l'UNSCEAR (1994) déclarait : "les études sur les expositions *in utero* ont fourni une gamme étendue du coefficient de risque depuis un risque relativement élevé jusqu'à un risque très faible et indétectable, incluant un risque nul. Comme il n'y a pas de raison biologique de penser que l'embryon et le fœtus sont résistants aux effets de rayonnements et en particulier à la radiocancérogenèse, l'observation d'un effet cancérogène appréciable doit être attendue. Cependant toute tentation de quantification du risque fondée sur les données actuellement disponibles est sujette à une grande incertitude".

Il est peu vraisemblable que ce problème soit élucidé car les examens radiologiques *in utero* ont maintenant été remplacés par l'échographie et les expérimentations animales sont restées négatives, peut-être en raison d'un nombre insuffisant d'animaux d'expérience.

En terminant revenons sur l'existence éventuelle d'un **seuil**.

Ce problème avait été envisagé dans le rapport 1989 (Académie des Sciences, 1989) mais il reste d'actualité (UNSCEAR, 1994). Le principal argument contre l'existence d'un seuil est qu'une irradiation même faible peut causer des lésions irréversibles de l'ADN et que celles-ci peuvent contribuer à

un processus de cancérisation en ajoutant une lésion supplémentaire à celles dues à d'autres causes. Cet argument postule que les lésions de l'ADN provoquées par les rayonnements ionisants pourraient être moins réparables que celles dues aux agents d'oxydation normalement présents dans les cellules, car les transferts d'énergie élevés qui peuvent survenir causent des lésions irréparables. D'après cet argument les rayonnement ionisants provoqueraient des lésions différentes de celles causées par le métabolisme normal dans la cellule ou par les cancérogènes chimiques. Cependant cette assertion n'a pas été étayée par des données expérimentales. Or parmi les rayonnements ionisants, les transferts d'énergie linéaire les plus élevés sont ceux causés par les particules alpha et ce sont donc pour elles que la proportion de lésions irréparables de l'ADN devrait être la plus forte. Or dans le cas d'irradiation par particules alpha, tant chez l'animal (Raabe, 1984 ; Raabe *et al.,* 1980) que chez l'homme les données suggèrent fortement l'existence d'un seuil (Cohen, 1995 ; Rowland et Stehney, 1983). La figure 11 montre la relation dose-effet chez les peintres en cadrans lumineux contaminés par le radium 228 et les figures 12 et 13 correspondent aux hépatomes chez les sujets ayant reçu du thorotrast pour examen radiologique (UNSCEAR, 1994). Dans les deux cas on n'observe un excès de cancers que pour des doses supérieures à quelques Sv. Comme l'a conclu le rapport BEIR IV (Committee on biological effects, 1988) consacré aux irradiations particulaires, l'existence d'un seuil pratique est extrêmement vraisemblable dans ces cas. Comme le délai de latence est d'autant plus long que la dose est plus faible, le seuil pourrait être du à ce que le délai devient supérieur à l'espérance de vie. Ces résultats ne sont pas compatibles avec le modèle de l'ICRP puisque c'est pour ce type de rayonnement que la relation linéaire sans seuil à partir des doses les plus basses devrait être la plus plausible.

Enfin il est impossible de discuter de cancérogenèse par agents physiques sans la comparer avec celle par agent chimiques. De nombreux travaux ont montré dans ce cas que l'extrapolation linéaire sans seuil à partir des effets observés aux concentrations élevées vers les faibles concentrations aboutirait à une importante surestimation notable du risque (Abelson, 1994 ; Tubiana *et al.,* 1992).

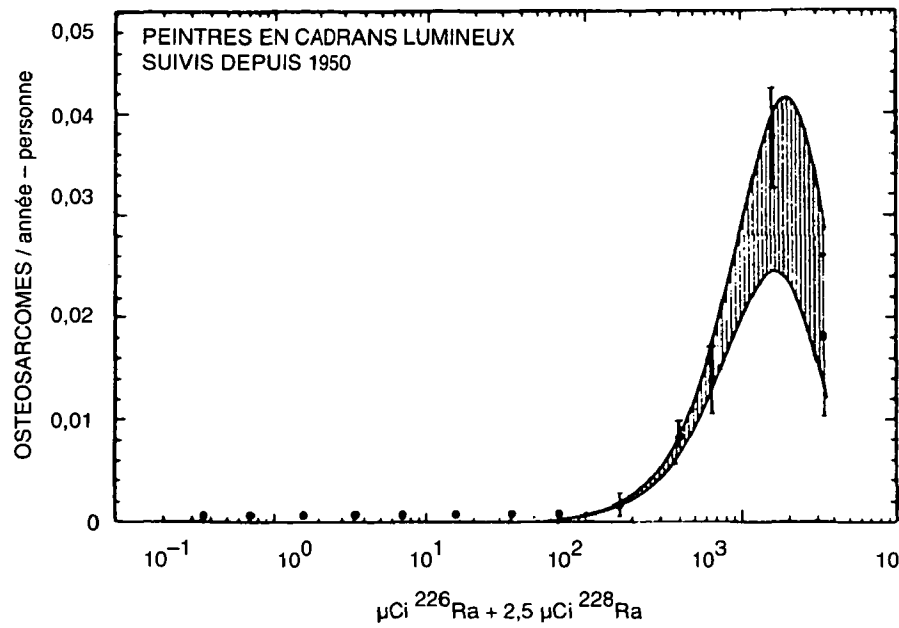

Fig. 11 – Relation dose-effet pour les ostéosarcomes provoqués par une irradiation interne par le Radium 226 + 228 (émetteur α de 1 600 ans de période) chez les peintres en cadrans lumineux. Aucune augmentation de la fréquence des cancers n'est observée pour des activités faibles. A partir d'une activité correspondant à une irradiation totale de quelques grays, la fréquence (exprimée en nombre de cas par an par personne exposée au risque) croît d'abord très lentement puis rapidement, passe par un maximum pour quelques dizaines de grays, puis décroît. La fonction qui décrit le mieux cette relation dose-effet est : $I = (c + \beta D^2)\, e^{-\gamma D}$ *où* D *est la quantité de radium fixée. La zone grisée indique la bande couverte par la fonction. Les barres d'erreur correspondent à l'erreur standard. (D'après Rowland, Stehney, Lucas, 1983). (Dose-response relationship for radium-induced bone sarcomas,* **Health Phys.**, *44 Suppl. 1, 15-31).*

Dose-effect relation for osteosarcomas in luminous dial painters caused by internal irradiation by radium 226 + 228 (α-emitter with half-life 1600 years). No increase in incidence of cancer was seen with low doses. Above an activity corresponding to a dose of a few grays, the incidence (expressed as the number of cases per year per person exposed) increases at first very slowly, then more rapidly and passes through a maximum for several tens of gray and then decreases. A function which fits this dose-effect relation is $I = (c + \beta D^2)\, e^{-\gamma D}$ *where* D *is the quantity of radium fixed. The hatched area shows the band covered by the function. Error bars correspond to standard errors. (After Rowland, Stehney, Lucas, 1983). (Dose-response relationship for radium-induced bone sarcomas,* **Health Phys.**, *44 Suppl. 1, 15-31.)*

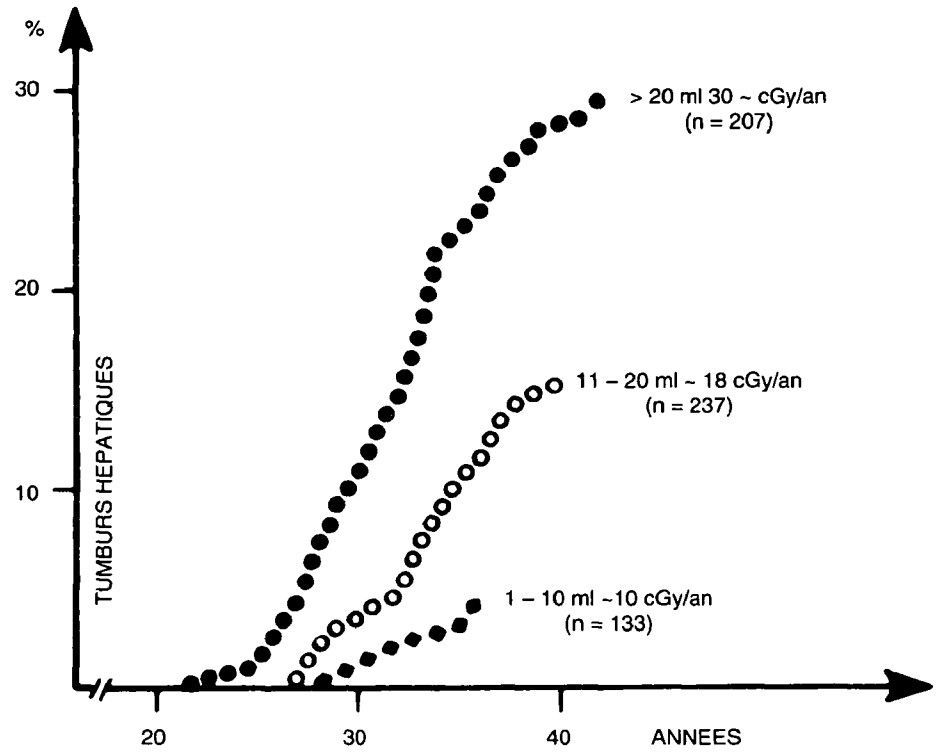

Fig. 12 – Hépatomes provoqués chez l'homme par l'injection de dioxide de Thorium (ThO_2), ou thorotrast, produit de contraste autrefois utilisé en radiologie vasculaire. Le débit de dose pour cet émetteur α est très hétérogène en raison du caractère de sa fixation par les cellules du parenchyme hépatique. Parmi 2 135 sujets et sur 1 689 décès, 256 cas de cancers hépatiques ont été observés de 16 à 40 ans après injection. Plus la dose est grande, plus la fréquence des hépatomes est élevée et plus le délai d'apparition est court. On observe également un délai d'autant plus long que la dose est plus faible après contamination par un cancérogène chimique. Ces données suggèrent l'existence d'un seuil pratique quand le délai d'apparition devient supérieur à l'espérance de vie du sujet irradié. (D'après G. von Kaick et al. *(1984), Radiation carcinogenesis, pp. 253-262, Raven Press.)*

Hepatomas in man caused by injection of thorium dioxide or thorotrast, a contrast medium once used in vascular radiology. The dose rate due to this α-emitter is very heterogeneous owing to its fixation by the parenchyma of the liver. Out of 1 689 deaths in 2 135 subjects there were 256 cases of liver cancer 16-40 years after injection of thorotrast, the total dose being between 2 and 15 Gy. The figure shows that the incidence of hepatomas is greater with larger doses. Also there seems to be a slightly shorter latent period with high doses. (After G. von Kaick et al. *(1984), Radiation carcinogenesis, pp. 253-262, Raven Press.)*

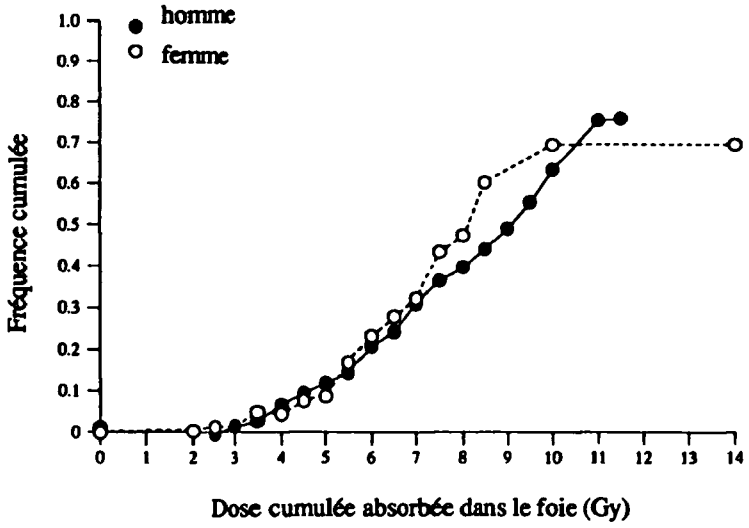

Fig. 13 – Incidence cumulative des cancers du foie après injection du thorotrast (étude danoise). Aucune augmentation dans la fréquence de ces cancers n'est observée pour des doses inférieures à 3 Gy (d'après le rapport UNSCEAR, 1994).

Cumulative incidence of liver cancers after injection of thorotrast (Danish study). No increase in the incidence of these cancers was observed for doses lower than 3 Gy (after the UNSCEAR, 1994 report).

Conclusion

Deux récents éditoriaux du prestigieux journal américain *"Science"*, concluent à l'inadéquation du modèle linéaire sans seuil. Abelson (1994) conclut ainsi son éditorial du 9 septembre : *"La façon dont on extrapole des effets des fortes doses vers les effets des faibles doses est erronée tant en ce qui concerne les produits chimiques que les radiations. Des niveaux d'exposition sans risque existent. Le public a été sans raison effrayé et trompé et des centaines de milliards de dollars gaspillés"*. Il met en doute l'assertion selon laquelle une seule molécule endommagée peut causer un cancer car cette assertion ignore les capacités de réparation de l'ADN. Il rappelle qu'après administration de faibles doses de produits chimiques les lésions de l'ADN sont moindres chez les animaux d'expérience que chez les animaux témoins.

Quelques mois plus tard Koshland (1994a, b) revient dans un autre éditorial de *"Science"* sur le même sujet et il écrit *"Les nouvelles connaissances sur les mécanismes de réparation de l'ADN pourraient conduire à réexaminer le postulat de l'extrapolation linéaire pour les pesticides et les radiations et permettre une évaluation plus réaliste des risques environnementaux, basée non sur des opinions de protagonistes partisans mais de bons et solides faits scientifiques"*. C'est de toute évidence le but que nous devrions tous avoir. Il faut remarquer que nombreux radiobiologistes prestigieux ont exprimé des points de vue semblables (Thiessen, 1991 ; Walinder, 1995).

On pourrait résumer ce qui précède en disant que rien ne subsiste des fondements théoriques et expérimentaux du modèle linéaire quadratique et *a fortiori* de la simple extrapolation linéaire pour estimer l'effet cancérogène des doses inférieures à 200 mSv. Plusieurs données expérimentales sur la réparation de l'ADN et sur la cancérogenèse donnent à penser que la probabilité de l'induction d'un cancer pour de faibles doses est petite et que le rôle du débit de dose est crucial (Académie des Sciences, 1995 ; Latarjet, 1995). Il devrait donc exister une discontinuité entre les doses capables de modifier la cinétique cellulaire et les mécanismes de réparation de l'ADN et les doses, ou débits de dose, trop petits pour induire ces effets.

Il existe au sujet de l'estimation des effets cancérogènes des faibles doses deux positions extrêmes. Pour les uns, tenants du rapport de l'ICRP, les coefficients cancérogènes calculés en 1990 doivent rester intangibles tant que leur non validité n'aura pas été prouvée et toute discussion sur leur valeur constitue une atteinte à un dogme. Pour les autres au contraire il existe suffisamment de présomptions expérimentales et théoriques pour admettre l'existence d'un seuil, voire même d'un effet bénéfique des très faibles doses et pour eux le seul problème serait de déterminer son niveau. La position de l'Académie des Sciences exposée dans les rapports de 1989 et 1995 est située à mi-chemin entre ces deux attitudes. Elle constate que les données sur lesquelles on s'était appuyé en 1989 pour remettre en cause le coefficient de risque cancérogène à faible dose accepté jusque là, sont discutables et qu'il vaut mieux s'en tenir à ces valeurs tant que des données épidémiologiques ou expérimentales plus robustes n'auront pas permis de réduire l'incertitude actuelle. Par prudence, comme certaines données suggèrent que même délivrée avec un faible débit de dose, une dose cumulée atteignant quelques Sievert peut avoir un effet cancérogène, l'Académie des Sciences avait proposé en 1989, et a réaffirmé cette position en 1995, d'assortir la norme précédente (50 mSv/an pour les travailleurs) d'une limite dose-vie cumulée posée égale à 1 Sv, en prenant toutes les précautions utiles pour que cette dose-vie soit délivrée pendant un délai suffisamment long (20 ans), afin d'éviter que les travailleurs ne puissent être exclus d'une activité exposant à une irradiation pendant les dernières années de leur vie professionnelle.

Pour le public la dose limite de 1 mSv/an proposée par l'ICRP est plus discutable encore. Le calcul des risques causés par cette dose est basé sur tant d'hypothèses contestables qu'il n'a guère de signification. Rappelons qu'il est estimé à partir de l'effet cancérogène évalué pour des doses de 500 à 1 000 mSv/an. Le facteur d'extrapolation est donc de 500 à 1 000, c'est comme si, à partir du risque mesuré chez des sujets consommant 0,5 à 1 litre de vin par jour on voulait calculer le risque d'un baba au rhum par semaine. or si 1 mSv par an entraînait un risque il devrait y avoir une différence dans la fréquence des cancers entre les régions à faible dose de rayonnement naturel et à forte dose puisque l'écart des doses dans ces cas est supérieure à 2 mSv. Or rien n'a été constaté. Certes il faut poursuivre et affiner ces études, mais est-il légitime d'ici là et sans aucun fondement sérieux d'affoler les populations vivant dans le

Massif Central ou en Bretagne en fonction d'hypothèses très incertaines. Dire que cette limite est indiquée pour les rayonnements d'origine humaine et qu'il s'agit dans ces cas d'irradiation d'origine naturelle est un contresens scientifique. Un mSv est un mSv quelle que soit son origine et dans les deux cas il entraîne la même conséquence biologique (ou la même absence de conséquence).

Ces considérations soulignent l'absurdité des calculs estimant le nombre de cancers provoqués par des doses de quelques mSv/an, calculs qui ont fait la une des journaux après l'accident de Tchernobyl et ont été contredits depuis par les observations puisqu'aucune augmentation de la fréquence des leucémies n'a été observée. L'augmentation de la fréquence des cancers de la thyroïde s'explique aisément puisque les quantités d'iode radioactifs fixées dans la thyroïde des enfants ont été très élevées, aucune prévention par administration d'iode stable n'ayant été mise en œuvre.

Ces conclusions sont fondées sur les données radiobiologiques et épidémiologiques. Il appartient aux autorités politiques de juger de l'opportunité, ou non, d'accepter les normes proposées en tenant compte d'autres considérations. D'ailleurs une petite minorité au sein du groupe de travail de l'Académie a préconisé pour des raisons d'opportunité, un alignement sur la position des autres pays de l'Union Européenne.

Pour donner la dimension réelle du problème il est utile en terminant de donner quelques renseignements sur les doses effectivement reçues par les travailleurs du nucléaire et des services de radiologie des hôpitaux. Les valeurs moyennes annuelles d'exposition pour l'homme sont les suivantes (UNSCEAR, 1988) :

• Exposition externe d'origine naturelle :	0,77 mSv	2,3
• Exposition interne d'origine naturelle :	1,56 mSv	
• Exposition d'origine médicale :	1,00 mSv	
• Industrie nucléaire (de l'extraction de l'uranium aux déchets) :	0,02 mSv	
• Essais nucléaires atmosphériques :	0,1 mSv	

En France, environ 200 000 travailleurs (dont plus de la moitié dans les hôpitaux) sont exposés aux rayonnements ionisants et sont surveillés par dosimétrie. L'analyse des résultats dosimétriques du Service Central de Protection Contre les Rayonnements Ionisants (SCPRI) de 1990 à 1993 montre que moins de 3 % des travailleurs ont reçu une dose supérieure à 10 mSv/an et environ 1 % plus de 15 mSv/an. En ce qui concerne la dose cumulée pendant une existence professionnelle, les données du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) sur les 100 000 travailleurs de l'industrie nucléaire des Etats-Unis, Royaume-Uni, Canada ayant régulièrement été suivis par dosimétrie indiquent que la dose-vie cumulée a été supérieure à 500 mSv chez moins de 1 % des travailleurs et supérieure à 1 000 mSv chez moins de 1 pour mille des

travailleurs. Ces chiffres incluent les personnes ayant travaillé pendant les années 50, période où la radioprotection était balbutiante. Depuis 1960, dans tous les pays les doses ont été notablement réduites et si l'on se limitait aux travailleurs ayant commencé leur activité après 1960, les doses seraient encore plus faibles. Un abaissement des normes ne changerait donc rien à l'état actuel des choses.

En 1993, en France, la dose collective due à l'exposition de l'ensemble des travailleurs a été de 200 h Sv à comparer aux 50 000 h Sv dus à l'irradiation médicale et aux 130 000 h Sv liés à l'irradiation naturelle (Académie des Sciences, 1995). En effet, l'irradiation naturelle délivre une dose d'environ 2,5 mSv/an à l'ensemble de la population et l'irradiation médicale une dose moyenne de 1 mSv/an à l'ensemble de la population avec de grandes variations individuelles. Rappelons que les examens radiologiques délivrent des doses variant entre 0,1 mSv et 200 mSv selon le type d'examen. Or, des progrès réalisés dans les générateurs de rayons X ou dans les détecteurs seraient susceptibles d'entraîner une réduction notable de l'irradiation au cours de ces examens (Académie des Sciences, 1995). Logiquement, priorité devrait donc être donnée à cette question sur le plan de la radioprotection.

Résumé

L'analyse des données radiobiologiques récentes, notamment celles concernant les systèmes de réparation de l'ADN et celles sur la carcinogenèse, conduit à penser que la relation linéaire quadratique ne peut pas être valablement utilisée pour estimer les risques de doses inférieures à 400 mSv.

De plus la relation linéaire quadratique est en opposition avec l'existence de la réduction dans l'effet cancérogène qui est observée quand le débit de dose diminue dans le domaine des faibles doses. Elle est de plus inconciliable avec les données obtenues après irradiation avec des particules alpha. Ainsi, si l'on ne peut pas exclure l'éventualité d'un effet cancérogène après de faibles doses, les données radiobiologiques disponibles suggèrent une discontinuité dans la relation dose-effet quand on tombe au-dessous de doses capables de provoquer un nombre notable de morts cellulaires (ce qui induit une prolifération cellulaire interférant avec la réparation cellulaire) ou un dysfonctionnement du système de réparation de l'ADN soit environ 200 à 500 mSv. Ceci souligne la nécessité de poursuivre les études épidémiologiques dans le domaine des faibles doses.

Aucun effet n'a jamais été observé chez l'adolescent ou l'homme adulte pour les doses inférieures à 200 mSv. L'ensemble des données épidémiologiques est donc en accord avec l'hypothèse d'une réduction de l'effet cancérogène pour les doses inférieures à environ 0,5 mSv et du rôle prédominant dans la radiocancérogenèse de la prolifération cellulaire après irradiation. ■

RÉFÉRENCES

Académie des Sciences, (1988) Cancérogenèse par les faibles doses de radiations ionisantes et normes de sécurité, 51 p. (R. Latarjet Ed.) *Académie des Sciences,* Paris.

Académie des Sciences (1989) Risques des rayonnements ionisants et normes de radioprotections : rapport 23 de l'Académie des Sciences. 72 p. *Académie des Sciences*, Paris.

Académie des Sciences (1995) Problèmes liés aux faibles doses des rayonnements ionisants : rapport n° 34, 121 pages.

Abelson P.H. (1994) Risk assessments of low level exposures : éditorial. *Science* **265**, 1507.

Alavanja M.C.R., Brownson R.C., Lubin J.H., Berger E., Chang J., Boice J.D. (1994) Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women. J. *Nat. Cancer inst.* **86**, 1829-1837.

Berenblum I., Shubik P. (1947) The role of croton oil applications, associated with a single painting of a carninogen in tumour induction of the mouse skin. *British J. Cancer,* **1**, 379-382.

Boice J.D., Blettner M., Kleinerman R.A., *et al.* (1987) Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix : *J. Nat. Cancer Inst.* **79**, 1295-1311.

Cardis E., Gilbert E.S., Carpenter L. *et al.* (1995) Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation : cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat. Res.* **142**, 117-132.

Chau N.P. (1987) Radiation carcinogenesis in humans : is it necessary to revise exposure dose limits based on recent estimates of lifetime risk ? *Health Phys.* **52**, 753-761.

Chmelevsky D., Kellerer A.M., Lafuma J., Morin M. and Masse R. (1984) Comparison of the induction of pulmonary neoplasm in sprague-dawley rats by fission neutrons and radon daughters. *Radiat. Res.* **98**, 519-535.

Cleaver J.E. (1994) It was a very good year for DNA repair. *Cell.* **76**, 1-4.

Cohen B. (1995) Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. *Health Phys.* **68**, 157-174.

Cohen S.M. & Ellwein L.B. (1990) Cell proliferation in carcinogenesis. *Science* **249**, 503-504.

Committee on Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR IV) (1988) Health risks of radon and other internally deposited alpha-emitters, United States National Academy of Sciences, National Research Council. National Academic Press, Washington.

Curtis E. Boice J.D., Stovall M. *et al.* (1994) Relationship of leukemia risk to radiation dose following cancer of uterine corpus. *J. Nat. Cancer Inst.* **86**, 1315-1324.

Darby S.C., Doll R., Gill SK. & Smith P.G. (1987) Long term mortality after a single treatment course with X rays in patients treated for ankylosing spondilitis. *British J. Cancer* **55**, 179-190.

De Vathaire F., Fragu P. François P. (1993) Long term effect on the thyroid of irradiation for skin angiomas in chilhood. *Radiat Res.* **133**, 381-386.

De Vathaire F., Shamsalfin A., Grimaus E. *et al.* (1995) Solid malignant neoplasms after childhood irradiation : Decrease of the relative risk with time after irradiation. *C.R. Acad. Sc. Paris* **318**, 483-490.

Doll R., Evans H.J., Darby S.C. (1994) Paternal exposure not to blame. *Nature* **367**, 678-680.

Dousset M. & Jammet H. (1985) Comparaison de la mortalité par cancer dans le Limousin et le Poitou-Charentes. *Radioprotection* **20**, 61-67.

Goodhead D.T., Thadrer J. and Cox R. (Weiss Lecture) (1993) Effects of radiation of different qualities on cells : molecular mechanisms of dammage and repair. *Int. J. Rad. Biol.* **63**, 543-546.

Goodhead D.T. (1994) Initial events in the cellular effects of ionizing radiations : clustered damage in DNA. *Int J. Rad. Biol.* **67**, 7-12.

Gould M.N. (1984) Radiation initiation of carcinogenesis *in vivo :* a rare or common cellular event. In : *Radiation Carcinogenesis : Epidemiology and Biological Significance.* J.D. Boice Jr and J.F. Fraumeni, Jr Eds. pp. 347-358 Raven Press, New-York.

Hall P. *et al.* (1992) Leukaemia incidence after iodine exposure. *Lancet* **340**, 1-4.

Hall P., Holm L.E., Lundell G. (1991) Cancer risks in thyroid cancer patients. *Brit. J. Cancer* **64**, 159-163.

Hill C., Laplanche A. (1990) Overall mortality and cancer mortality around French nuclear sites. *Nature* **347**, 755-757.

Howe G.R. (1995) Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Rad. Res.* **142**, 295-304.

Hrubec C.Z., Boice J.D., Monson R.R. & Rosenstein M. (1989) Breast cancer after multiple chest fluoroscopies. *Cancer Res.* **49**, 229-234.

I.A.R.C (1994) Study Group on Cancer Risk among Nuclear Industry Workers, Direct estimates of cancer mortality due to low dose of ionising radiations : an international study. *Lancet* **344**, 1039-1043.

International Commission on Radiological Protection (ICRP) (1977) Recommendations of the ICRP (publication 26) *Ann. ICRP* **1.**

International Commission on Radiological Protection (ICRP) (1991) Recommendations of the commission (publication 60) *Ann. ICRP* **21**, 1-3.

Jablon S., Hrubec Z., Boice J.D. & Stone B.J. (1990) Cancer in populations living near nuclear facilities. *NIH publ.,* n° 90874.

Kahn A. et Briand P. (1993) L'apoptose, une mort programmée ou une prolifération avortée ? *Médecine/Sciences* **9**, 663-665.

Kennedy A.R., & Little J.B. (1984) Evidence that a second event in X-ray-induced oncogenic transformation in vitro occurs during cellular proliferation. *Rad. Res.* **99**, 228-248.

Koshland D.E., Sancar A., Ilanawah P.C., Modrich I. (1994a) DNA repair enzymes and mechanisms. *Science* **266**, 1925-1927 ; 1954-1960.

Koshland D.E. (1994b) Molecule of the year : the DNA repair enzyme. *Science* **266**, 1925.

Latarjet R. & Tubiana M. (1989) The risks of induced carcinogenesis after irradiation at small doses. The uncertainties wich remain after the 1988 UNSCEAR report. *Int. J. Rad. Oncol.* **17**, 237-240.

Latarjet R. (1995) Influence du débit de dose (facteur temps) Annexe 3 : *Rapport de l'Académie des Sciences sur les faibles doses,* Paris.

Le François D., Al Achkar W., Aurias A. Couturier J., Dutrillaux B., Flury-Hérard A., Gerbault-Seureau M., Hoffschir F., Lamoliatte E., Lombard M., Muleris M., Prieur M., Ricoul M., Sabatier L. & Viegas-Pequignot (1989) Chromosomal aberrations induced by low dose gamma irradiation. Study of R-banded chromosomes of human lymphocytes. *Mutation Res.* **212**, 167-172.

Little J.B. (1989) The relevance of cell transformation to carcinogenesis *in vivo.* In : *Low Dose Radiation, K.F. Baverstock and JW. Stather Eds.* p. 396-413, *Taylor & Francis, London.*

Little M.P., Hawkins M.M., Shore R.E., Charles M.W. and Hildreth N.G. (1991) Time variations in the risk of cancer following irradiation in childhood. *Rad. Res.* **136**, 304-316.

Lorenz E. (1950) Some biological effects of long continued irradiation. *Am. J. Roentgenol.* **63**, 176.

Luxin W. *et al.* (1990) Epidemiological investigation of radiological effects in high background radiation areas of Yangjiang, China. *J. Rad. Res.* **31**, 119-136.

Masse R. (1990) Conséquence de l'exposition aux faibles débits de dose. Apport de l'expérimentaiton animale. *Radioprotection* **25**, 363-383.

Matanoski G.M., Startwell P., Elliott E. *et al.* (1994) Cancer risks in radiobiologists and radiation workers in Radiation carcinogenesis : epidemiology and biological significance (J. Boice and J. Fraumeni Eds.) Raven Press, New-York.

Matanoski G.M., Sternberg A. & Elliott E.A. (1987) Does radiation exposure produce a protective effect among radiologists ? *Health Phys.* **52**, 637-643.

Meyniel G. (1995) Adaptation - Hormesis : Rapport de Académie des Sciences. Annexe 5, Paris.

Miller A.B., Howe G.R., Sherman G.J., Lindsay J.P., Yaffe M.J., Dinner P.J., Risch H.A. & Preston D.L. (1989) Mortality from breast cancer after irradiation during fluoroscopic examinations in patients being treated for tuberculosis. *New England J. Medicine* **321**, 1285-1289.

Morlier J.P., Morin M., Chameaud J., Masse R., Bottard S. and Lafuma J. (1992) Importance du rôle du débit de dose sur l'apparition des cancers pulmonaires chez le rat après inhalation de Radon. *C.R. Acad. Sc. Paris*, **315** (série III), 463-466.

Morin M., Masse R. & Lafuma J. (1990) Effets cancérogenèses de l'irradiation gamma à faible débit de dose (carcinogenic effects of low dose gamma ray irradiation). *C.R. Acad. Sc. Paris* **311** (série III), 459-466.

Risk from low-dose exposures - Science Lett. **266**, 1141-1145.

Muirhead C.R., Butland B.K., Green B.M. and Draper G.J. (1991) Childhood leukaemia and natural radiation. *Lancet* **337**, 503-504.

Nambi K.S.V., Soman S.D. (1987) Environmental radiation and cancer in India. *Health Phys.* **52**, 635-657.

National Council on Radiation Protection and measurements (1980) Influence of dose and its distribution in time on dose-response relationships for low L.E.T. radiation. *NCRP Rep.* **64.**

Neriishi K., Stram D.O., Vaeth M., Mizanos S. & Akiba S. (1991) The observed relationships between the occurrence of acute radiation sickness and leukaemia mortality among A-bomb survivors. *Rad. Res.* **125**, 206-213.

Pierce D.A. et Vaeth M. (1989) Cancer risk estimation from the A-bomb survivors : extrapolation to low doses, use of relative risk models and other uncertainties. In : *Low dose radiation : biological bases of risk, assessment (Baverstock K.F. and Stather J.W. Eds) Taylor and Francis, London.*

Pollycove M. (1995) The issue of the decade : hormesis. *Europ. J. Nucl. Med.* **22**, 399-401.

Raabe O.G. (1984) Comparison of the carcinogenicity of radium and bone-seeking actinides. *Health Phys.* **46**, 1241-1248.

Raabe O.G., Book S.A. & Parks N.J. (1980) Bone cancer from radium. Canine dose-response explains data for mice and humans. *Science* **208**, 61-64.

Redpath J.L., Sun C., Mendonca M., Colman M., Stanbridge E.J. (1989) The application of a human hybrid cell system to studies of radiation induced cell transformation. *In : Cell transformation system relevant to radiation induced cancer in man.* (Chadwick *et al.* Eds) pp. 85-90. Adam Hilger, Bristol.

Rowland R.E., Stehney A.F. (1983) Dose-response relationships for radium-induced bone sarcomas. *Health Phys.* **44** (suppl 1), 15-31.

Shimizu Y., Kato H., Schull W.J., Preston D., Fujita S. & Pierce D. (1987) Life Span Study Report 11, part 1, Comparison of risk coefficients for site specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded Kerma and organ doses : *Technical report, RERF,* TR 12-87 (RERF, Hiroshima) p. 61.

Schneider T., Hubert D., Degrange J.P., Bertin M. (1995) Use of risk projection models for the comparison of mortality from radiation induced breast cancer in various population. *Health phys.* **68**, 452-459.

Stram D.O. (1989) Radiosensitivity or dosimetry error ? Observed relationships between acute and late effets of radiation exposure in the Hiroshima-Nagasaki data - RERF Update (RERF, Hiroshima) p. 5.

Straume T., Egbert S.D., Woolson W.A., Finkel R.C., Kubic P.W., Gove H.E., Sharma P. and Hosni M. (1992) Neutron discrepancies in the DS86 Hiroshima Dosimetry System. *Health Phys.* **63**, 421-426.

Straume T., Harris J., Marchetti A.A. and Egbert S.D. (1992) Neutrons confirmed in Nagasaki and at the army pulsed radiation facility : implications for Hiroshima Dosimetry System. *Health Phys.* **63**, 421-426.

The Science of the Total Environment (1994) **142**, Nos 1-2 (radiation exposures in the southern Urals. W. Burkkhart and AM. Kellerer Eds.

Thiessen J.W. (1991) Atomic bomb survivors and low-level radiation. RERF Update 2 (RERF, Hiroshima), p. 4.

Thomson D.T., Mabuchi K., Ron R. *et al.* (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors - Part II : solid tumors 1958-1987. *Radiat. Res.* **137**, S17-S67.

Thomson J.F. & Grahn D. (1989) Life shortening in mice exposed to fission neutrons and gamma rays. Exposures to continuous gamma radiation. *Radiat. Res.* **118**, 151-160.

Trott K.R. & Streffer C. (1990) Radiation exposure and occupation risks. (E. Scherer Ed.) Springer, Berlin pp. 61-74.

Tubiana M., Lafuma J., Masse R., Latarjet R. (1992) The assessment of the carcinogenic efforts of low dose radiation : Brit. Inst. Radiol. report 22, The future of human radiation research pp. 109-118.

Tubiana M., Dutreix J., Wambersie A. & Bewley D.K. (1990) Introduction to radiobiology, 371 p., Taylor & Francis, London.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) (1988) Report Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiations, 647 pages.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiations (UNSCEAR) (1994) Report "Sources and Effects of Ionizing Radiations".

Van Bekkum D.W. & Bentvelzen (1982) The concept of gene transfer-misrepair mechanisms of radiation carcinogenesis may challenge the linear extrapolation model of risk estimation for low radiation doses, *Health Phys.* **43**, 231-237.

Walinder G. (1995) Has radiation protection become a health hazard ? Karnkraftssakerhet & Utbildning AB, Stockholm.

Wang J. (1993) Statistical analysis of cancer mortality data of high background radiation areas in Yiangjiang, *Chin. J. Rad. Med. Prot.* **13**, 291-294.

Wang Z., Boice J.D., Wei L. (1990) Thyroid nodularity and chromosome aberrations among women in areas of high background radiation in China. *J. Nat. Cancer Inst.* **82**, 4778-4785.

Weinberg R.A. (1991) Tumor suppressor genes, *Science* **254**, 1138-1146.

Wyngaarden K.L. van, Pauwels F.K.J. Hormesis : are low doses of ionizing radiation harmful or beneficial ?, *Eur. J. Nucl. Med.* **22**, 481-486.