

Considération des effets héréditaires dans le système de radioprotection : évolution et état actuel

Travaux du Task Group 121 de la CIPR

GT CIPR, 12 juin 2025

Dominique Laurier



INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION

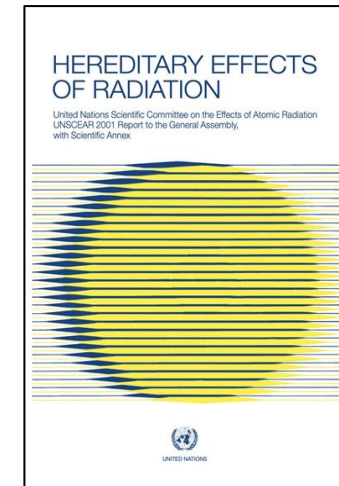
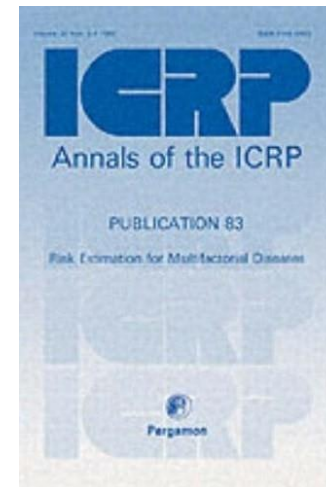
Effets héréditaires : historique

Effets génétiques radioinduits

- Démonstration qu'une exposition aux rayons X peut induire des changements génétiques observables chez la mouche drosophile (*Muller 1927*)
- Effets génétiques de l'exposition aux rayonnements ionisants mis en évidence dans des études chez la souris (*Russell et al., 1958*)
- Risque de dommages génétiques dus aux radiations introduit dans les recommandations de la CIPR (*CIPR 1956*)
- Effets héréditaires considérés comme des effets stochastiques (*CIPR 1977*)

Dernières mises à jour

- *ICRP Pub 83* (1999)
- *UNSCEAR 2001 report*



Effets héréditaires : types d'effets

Maladies Mendéliennes : troubles résultant de mutations qui se produisent dans des gènes uniques

- Autosomique dominant et récessif, X-lié récessif : achondroplasie, neurofibromatose, syndrome de Marfan, mucoviscidose, hémochromatose, syndrome de Bloom, ataxie télangiectasie, hémophilie, dystrophie musculaire de Duchenne, maladie de Fabry, syndrome de Rett...

Maladies chromosomiques : dues à des anomalies du nombre ou de la structure des chromosomes

- Trisomie 21, syndrome du Cri du chat ...

Malformations congénitales : défauts structurels qui sont présents à la naissance, qu'ils soient détectés ou non à ce moment-là

- Les anomalies congénitales concernent le système musculosquelettique, le système urogénital, le cœur et le système circulatoire, le système digestif et la fente labiale avec/sans fente palatine

Maladies chroniques : maladies qui peuvent ou non se développer chez les individus, selon la présence ou l'absence de facteurs de risque, qui peuvent être génétiques ou environnementaux

- Liste de 26 troubles très divers avec un fondement génétique possible : diabète de type II, maladie coronarienne, hypertension essentielle, psychoses affectives, varices des membres inférieurs, rhinite allergique, asthme, ulcère peptique, arthrite rhumatoïde, ostéochondrose juvénile de la colonne vertébrale ...

Effets héréditaires : quantification

Pour une catégorie d'effet D :

$$\text{Risque par unité de dose} = \sum_D P_D \times \left[\frac{1}{DD_D} \right] \times MC_D \times PRCF_D$$

Fréquence de base P
(chez les humains)

Composante Mutationnelle MC
(ratio entre la fréquence des pathologies et le taux de mutation chez les humains)

Dose Doublante DD
(taux de mutation chez les rongeurs)

Facteur Correctif de Récupération Potentielle PRCF
(transfert des rongeurs aux humains)

L'approche d'évaluation des risques tient compte des dommages génétiques sur 2 générations

Effets héréditaires : paramètres de calcul

Dose Doublante (Doubling Dose, DD) (*Sankaranarayanan and Chakraborty 2000*)

- Définie comme « la dose absorbée par les organes de la reproduction nécessaire pour produire autant de mutations héréditaires que celles qui surviennent spontanément au cours d'une génération »
- D'après les données expérimentales disponibles de souris mâles, il existe une augmentation linéaire des taux de mutation dans le test des sept locus jusqu'à 9 Gy (Russell et al, 1958)
- Application d'un facteur de réduction du débit de dose de 3 pour le transfert à des conditions d'irradiation chronique
- Hypothèse que la sensibilité aux dommages génétiques liés au rayonnement est la même pour les deux sexes : le taux estimé pour les hommes a été retenu comme étant applicable aux femmes



DD estimée à 1 Gy

Effets héréditaires : paramètres de calcul

Fréquence de base (Baseline frequency, P)

- Définie comme « le nombre de cas naturels de maladies ayant un déterminisme génétique reconnu » chez l'Homme
- Sources :
 - Années 1970 pour les maladies mendéliennes (*Trimble et Doughty 1974; UNSCEAR 1977*)
 - Années 1970 pour les maladies chromosomiques, British Columbia Survey (*Trimble et Doughty 1974*)
 - Années 1980 pour les maladies congénitales et chroniques, population hongroise (*Czeizel et Sankaranarayanan 1984; Czeizel et al, 1988*)
- Taux estimés (pour 100 naissances vivantes) :

• Maladies Mendéliennes	1,5
• Malformations Congénitales	6,0
• Maladies Chroniques	65,0

Effets héréditaires : paramètres de calcul

Composante Mutationnelle (Mutation component, MC)

- Mesure de l'augmentation de la fréquence de la maladie lorsque le taux de mutation est augmenté chez les humains
- Estimations :
 - Maladies autosomiques dominantes et liées au chromosome X 0,30
 - Maladies chroniques 0,02

Facteur correctif de récupération potentielle (Potential Recoverability Correction Factor, **PRCF**) (*Unscear 2001*)

- Reflète le rapport entre la quantité de mutations induites qui conduiront à la maladie chez les humains et dans les études sur la souris
- Estimations:
 - Maladies Mendéliennes 0,15 à 0,30
 - Maladies chroniques 0,02 à 0,09

Effets héréditaires : estimation du risque de maladies génétiques

Risque de maladie génétique (pour 100 naissances vivantes par Gy)

Catégorie de maladie	Population reproductrice		Population totale
	Etendue du risque par Gy	Risque moyen par Gy	Risque moyen par Gy
Mendéliennes et chromosomiques	0,13 to 0,25	0,19	0,08
Malformations congénitales	0,24 to 0,30	0,27	0,11
Chroniques	0,03 to 0,12	0,08	0,03
TOTAL		0,54	0,22

(d'après Sankaranarayanan et Wassom 2008)

Risque moyen pour la population totale estimé à 40 % de celui pour la population reproductrice (0 à 30 ans)

Effets héréditaires : contribution au détriment

Coefficients de risque nominal ajustés du détriment (pour 100 par Sv)

Pour les effets stochastiques après une exposition aux rayonnements à faible dose/débit de dose

Population exposée	Cancer	Effets « Héréditaires »	Total
Population totale	5,5	0,2	5,7
Travailleurs adultes	4,1	0,1	4,2

(ICRP Publication 103, 2007)

- Effets héréditaires considérés comme une ligne supplémentaire dans le tableau des risques nominaux
- Pondération par la sévérité initialement calculée pour les cancers
- Contribution limitée des effets héréditaires (environ 2 à 4 %) au détriment total

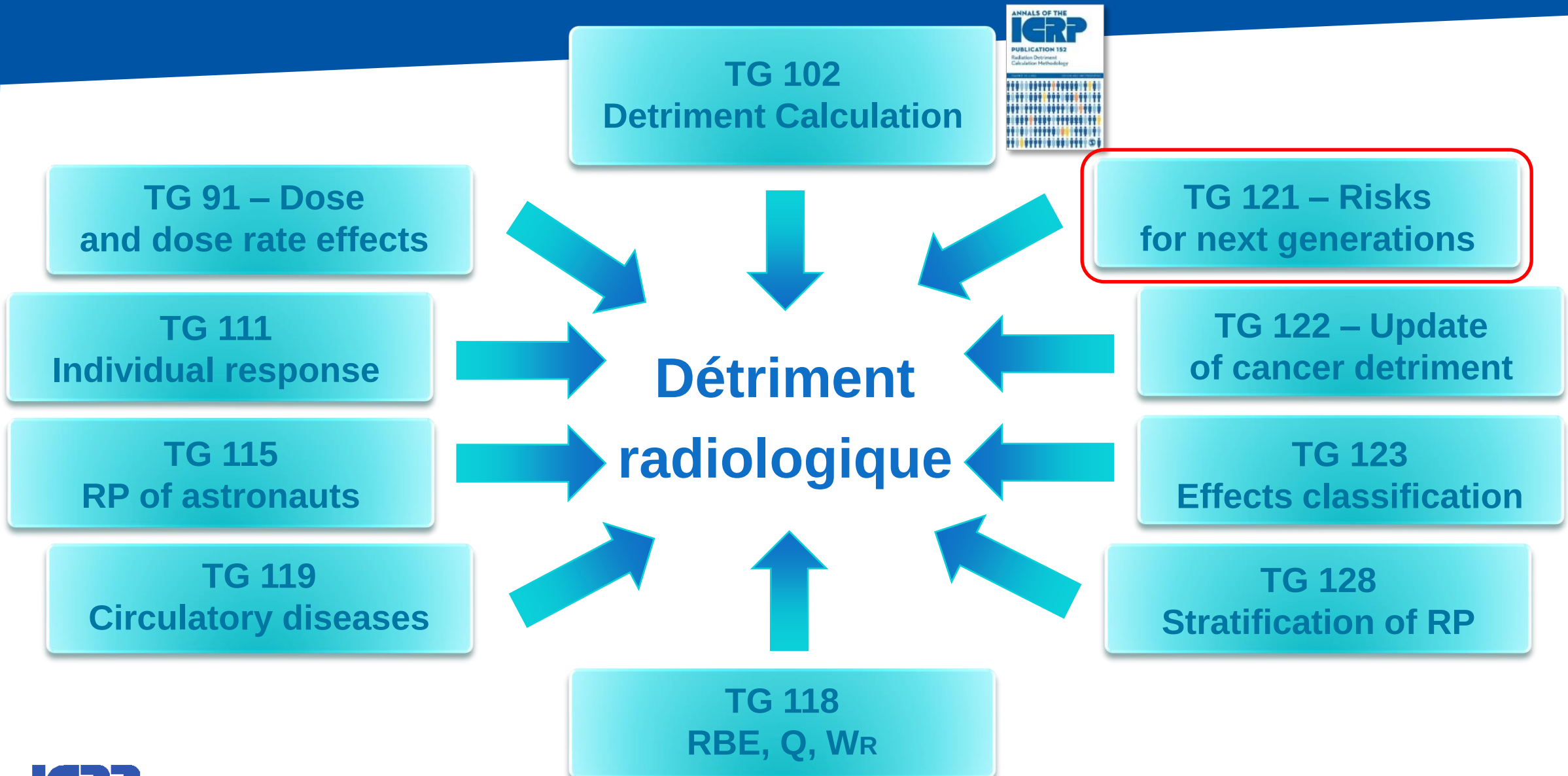


Ces estimations de risque sont-elles encore adaptées aujourd'hui ?

Effets héréditaires : conclusions

- Manque de clarté de la procédure de quantification des risques
- Évolution des connaissances sur les taux de base et sur l'impact des mutations sur les maladies héréditaires
- Intégration des cancers dans la catégorie des maladies chroniques à déterminisme génétiques
- Validité questionable du système de pondération par la sévérité pour les maladies héréditaires
- Pas d'observation d'effets chez les descendants de populations exposées aux rayonnements ionisants chez l'humain, mais limites des résultats épidémiologiques disponibles
- Impact potentiel des mécanismes épigénétiques dans la transmission transgénérationnelle de phénotypes

Détriment : processus de révision

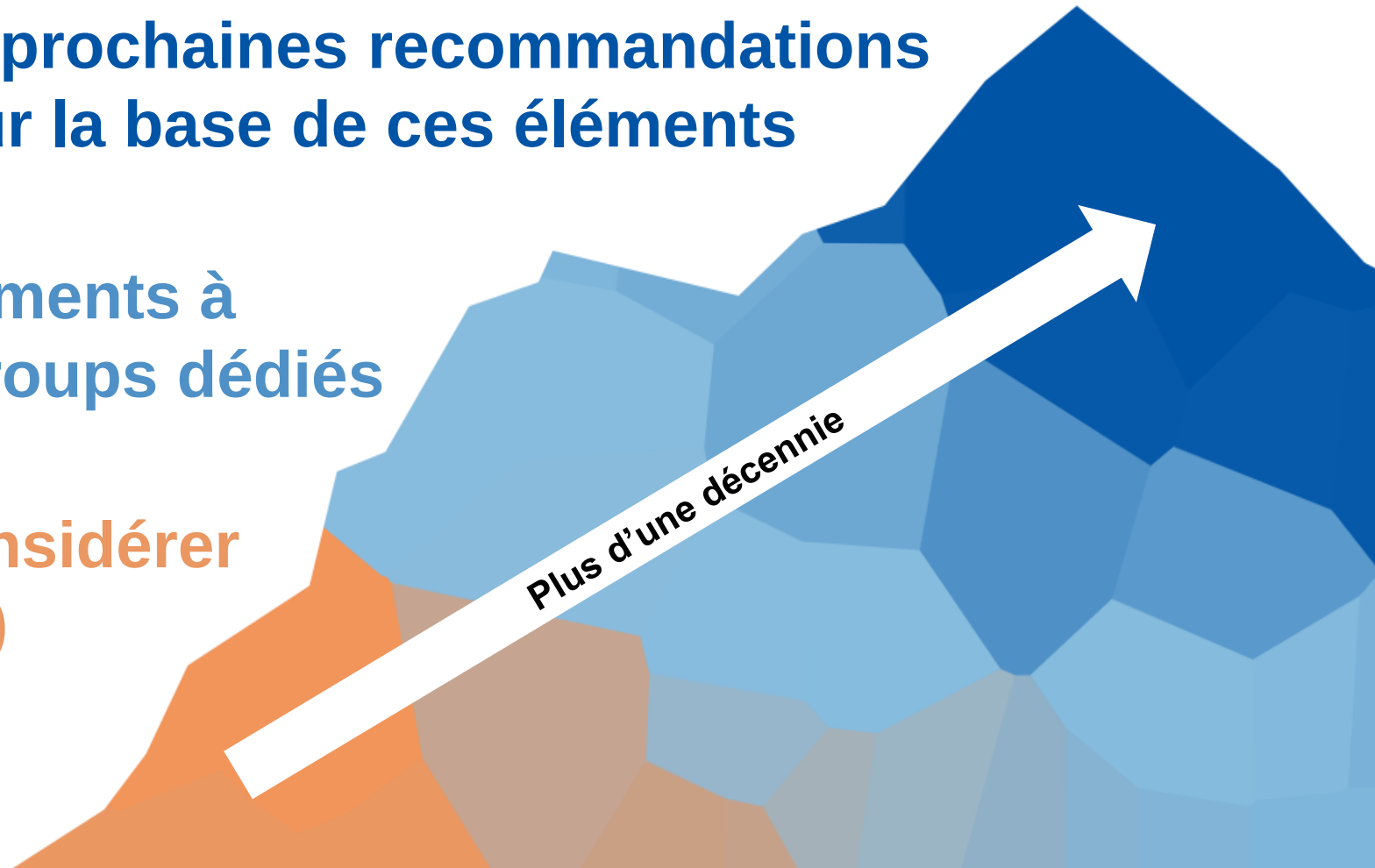


Examen et révision du Système de Radioprotection

Elaborer les prochaines recommandations générales sur la base de ces éléments

Développer ces éléments à travers des Task Groups dédiés

Identifier les thèmes à considérer (« éléments constitutifs »)



IGRP

Amrenova A, Ainsbury E, Baudin C, Giussani A, Lochard J, Rühm W, Scholz-Kreisel P, Traut K, Vaillant L, Wakeford R, Laurier D.
Consideration of hereditary effects in the radiological protection
system: evolution and current status.
Int J Radiat Biol. 2024;100(9):1240-1252.