Faibles doses de rayonnements : quand l'hormésis et l'effet abscopal se rencontrent...

J.-P. Vuillez

▶ **To cite this version:**

J.-P. Vuillez. Faibles doses de rayonnements : quand l'hormésis et l'effet abscopal se rencontrent.... Médecine Nucléaire - Imagerie Fonctionnelle et Métabolique, 2019, 43, pp.354 - 359. 10.1016/j.mednuc.2019.06.001 . hal-03488878

HAL Id: hal-03488878
https://hal.science/hal-03488878

Submitted on 20 Jul 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Version of Record: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928125819302001
Manuscript_489044eb12a20504415eec6ceda01530

Faibles doses de rayonnements : quand l'hormésis et l'effet abscopal se rencontrent….

Low doses of radiation: when the hormésis and the abscopal effect meet ...

Jean-Philippe VUILLEZ

Service de Médecine Nucléaire – Pôle d'Imagerie

CHU de Grenoble CS 10217 38043 Grenoble Cedex 9

Université Grenoble-Alpes

Unité Mixte de Recherche UGA-INSERM 1039

Tel 04 76 76 56 32 (secr) / 04 76 76 88 09 (bureau) / 06 10 17 39 42 (portable)

jpvuillez@chu-grenoble.fr

© 2019 published by Elsevier. This manuscript is made available under the CC BY NC user license
https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/

La médecine nucléaire se trouve par essence dans une singulière situation de paradoxe, dont elle n'a pas l'exclusivité, mais dont elle doit assumer des conséquences profondément ancrées dans la pratique. Sur son versant diagnostique, elle rend, grâce aux examens scintigraphiques, des services médicaux reconnus, cliniquement utiles et qui modifient les prises en charge ; mais qui ont pour conséquence une irradiation globale (bien que hétérogène) des patients, certes à faible dose et faible débit de dose (voire très faible), mais continue et prolongée et qui pose immanquablement la question des effets stochastiques possibles… D'autre part, sur son versant thérapeutique, la médecine nucléaire, avec cette fois des activités bien supérieures, est capable de traiter voire de guérir certains cancers.

Nous nous proposons ici d'analyser cette apparente contradiction, afin d'essayer d'en dégager quelques concepts importants, mal connus car récents mais susceptibles d'éclairer utilement le débat relatif aux effets des faibles et très faibles doses, et surtout d'y introduire de la cohérence.

La prétendue « dangerosité » des faibles doses, sous-tendue par le spectre des cancers radio-induits et alimentant l'angoisse (souvent présentée en tant que « radiophobie »), tient au statut injustifié, mais extrêmement prégnant, de la relation linéaire sans seuil (RLSS).La RLSS pose comme principe l'extrapolation des effets des fortes doses aux faibles et très faibles doses selon une relation linéaire, donc dépourvue de seuil, et ce de façon délibérée et arbitraire dans un but précautionniste. Ce concept dépourvu de toute légitimité scientifique fait cependant encore autorité [1], malgré des remises en cause de plus en plus nombreuses et argumentées [2]

A l'opposé, la radiothérapie interne vectorisée (RIV) se développe à un rythme effréné après un demi-siècle de marginalisation où elle restait quasi anecdotique (le traitement des cancers différenciés de la thyroïde par l'iode 131) [3]. Elle surgit en effet sur le devant de la scène en améliorant la survie brute de maladies métastatiques, comme le montrent des études depuis les années 2000 [4,5], particulièrement démonstratives pour les plus récentes [6-24]. Se pose la question de ses mécanismes d'action, loin d'être totalement élucidés mais dont on peut affirmer qu'ils ne se résument pas au calcul de l'énergie déposée en Joule par kilogramme, c'est-à-dire en Grays.

Comment relier le tout de façon intelligible ? Les réponses à cette question passent nécessairement par la remise en perspective d'un certain nombre de notions soit méconnues, soit faussement évidentes.

1 Effets radiochimiques et effets radiobiologiques

Beaucoup de malentendus résultent de la confusion, très répandue car faussement intuitive, entre les effets moléculaires, c'est à dire physico-chimiques, des rayonnement, et les conséquences biologiques de ces mêmes rayonnements. Cela repose sur un postulat très simple, consistant à considérer que, puisque les cellules sont un assemblage de molécules, altérer les molécules conduit à altérer les cellules ; mettons au centre la macromolécule reine, l'ADN, on en arrive à dire qu'altérer l'ADN, c'est altérer le génome, donc créer des mutations et faire possiblement le lit du cancer. Or, cette vision simpliste, portée par le vieux concept « un gène - une protéine - une fonction » dont on sait qu'il ne correspond pas à la réalité, semble légitimer la relation linéaire sans seuil : en effet, tout dépôt d'énergie, même infime, est susceptible d'altérer l'ADN, sans effet de seuil ; dès lors que l'on postule que toute lésion

de l'ADN peut activer des oncogènes, on serait ainsi obligé d'admettre que toute dose de rayonnement, si faible soit elle, peut suffire à induire un cancer.

Or, le postulat est faux : il n'existe pas de filiation simple entre des modifications moléculaires, induites par les rayonnements ionisants, et les altérations des fonctions cellulaires : celles-ci, en effet, reposent sur un grand nombre de phénomènes dynamiques, à la fois métaboliques, enzymatiques, résultat d'équilibres entre des processus d'activation et d'inhibition, redondants, complémentaires, soumis à de multiples régulations négatives et positives, qui assurent le maintien de l'intégrité cellulaire en dépit des altérations moléculaires [25].

Ceci du reste, et c'est un second élément de réflexion, est d'autant plus vrai que les lésions moléculaires sont extrêmement fréquentes dans les cellules, dues à bien d'autres facteurs que les rayonnements [26]. On estime qu'entre 5000 et 10 000 lésions par heure se produisent dans l'ADN de chaque cellule, dues à l'agitation thermique, à l'oxygène et de nombreux facteurs chimiques ayant pour point commun de générer des radicaux libres. Notons dès à présent que les radiations d'origine naturelle (dont on rappelle qu'elles représentent une dose efficace de 2 à 5 mSv par an en France) ne sont responsables que d'une infime partie du total de ces lésions. Pourtant les cellules maintiennent leur intégrité grâce à de très efficaces systèmes de détoxication des radicaux libres et de non moins efficaces mécanismes enzymatiques de réparation, de l'ADN en particulier [27-29].

Une première rupture entre dépôt d'énergie et effet biologique surgit donc à l'échelle de l'homéostasie cellulaire, disqualifiant la dangerosité obligée de la plus infime dose de rayonnement que suppose la RLSS. En effet, il découle de ce qui précède que la

transformation d'une cellule, suffisante pour lui conférer un phénotype malin, ne peut résulter que d'un excès de débit lésionnel suffisant pour outrepasser les capacités de réparation de la cellule. Ce qui suppose des doses conséquentes, bien supérieures à l'irradiation naturelle, et que les données actuelles situent au-dessus de 200 mSv, nous y reviendrons. Ce raisonnement du reste ne s'applique pas qu'aux radiations, il est valable pour toutes les agressions exogènes subies par les cellules ; il s'applique en fait à l'ensemble de ces agressions considérées simultanément, expliquant les effets synergiques voire supra-additifs qu'on peut observer, par exemple avec l'association tabac/radon.

Deux nuances doivent être introduites, qui ne remettent pas en cause le raisonnement, mais viennent au contraire le conforter. La première concerne les maladies génétiques responsables d'un déficit des mécanismes de réparation (ataxie-télangiectasie, syndrome de Bloom, anémie de Fanconi…) et qui s'accompagnent de la survenue de nombreuses tumeurs et d'une anormale radiosensibilité pour les cancers radioinduits. En ce cas, les doses les plus faibles sont cancérigènes, mais cela est dû à l'absence de réparation efficace. La seconde remarque porte sur l'altération acquise des mécanismes de réparation qui peut résulter d'une irradiation, ce pour des doses relativement élevées, et qui explique l'instabilité génétique radioinduite. Celle-ci entraîne des mutations plus fréquentes non dans les cellules irradiées, mais dans leur descendance [30,31].

Il existe, d'autre part, lorsque les capacités de réparation de la cellule sont inopérantes, un second niveau très efficace de protection : en dehors bien sûr du cas où les lésions sont létales (ce qui, pour des faibles doses, est sans conséquence car ne concernant que peu de cellules – tandis qu'à fortes doses la létalité cellulaire est la cause des effets déterministes), les altérations mal réparées, en particulier celles touchant l'ADN, induisent l'apoptose (et

d'autres formes de mort cellulaire programmée) ; les cellules transformées s'éliminent donc d'elles-mêmes, écartant tout risque d'évolution tumorale [32-36].

La seconde rupture, entre dépôt d'énergie proportionnel à l'énergie radiante et survenue d'un cancer, tient à l'homéostasie, non plus cellulaire, mais tissulaire et *in fine*, de l'organisme considéré dans son entier. L'immunité tumorale est en effet extrêmement performante [37-40] et les cellules transformées régulièrement produites au quotidien sont non moins régulièrement éliminées au sein des tissus irradiés, que dans la circulation sanguine et dans l'ensemble de l'organisme [41,42]. Ceci est vrai pour toutes les cellules transformées, que cela soit en lien avec une irradiation ou avec n'importe quelle autre cause. Il est d'ailleurs essentiel de remarquer l'effet synergique entre les immunothérapies et l'irradiation tumorale [43-45], preuve indirecte que les rayonnements ionisants ont un effet stimulant sur l'immunité tumorale, surtout pour de faibles doses et de faibles débits de dose.

L'ensemble de ces éléments permet de conclure que pour considérer qu'un cancer est radio-induit, plusieurs conditions doivent être réunies : tout d'abord, les lésions dues aux rayonnements doivent être prédominantes par rapport au « bruit de fond », ce qui suppose un niveau de dose suffisant ; ensuite, les capacités de réparation cellulaires doivent être dépassées, ce qui là encore va dans le sens d'un niveau de dose relativement élevé ; les mécanismes apoptotiques doivent être défaillants ; et enfin, l'immunité anti-tumorale doit également être inopérante. Que peut-on en déduire ? Au minimum que l'organisme est très bien protégé, rendant très faible la probabilité d'induire un cancer avec de très faibles doses de rayonnement, en tenant compte de toutes les autres causes possibles. Et pourtant, la Relation Linéaire Sans Seuil (RLSS) continue de faire autorité et imprègne de son

dogmatisme la doctrine de la radioprotection, que ce soit celle des travailleurs exposés, celle des patients ou même celle du public…

2 La Relation Linéaire Sans Seuil (RLSS)

Il est très instructif de s'intéresser à la RLSS, immanquablement présentée comme l'une des lois fondamentales de la radioprotection, pour ne pas dire de la radiobiologie, alors qu'en réalité, dépourvue de tout fondement scientifique, elle représente un postulat précautionniste progressivement érigée en dogme et couramment admise comme une vérité scientifique [46].

Quel est ce postulat ? Une idée simple, mais logique une fois replacée dans son contexte historique : les débuts de l'utilisation des rayons X se sont malheureusement soldés par des effets déterministes (érythèmes, radiodermites), puis par des excès de pathologies malignes en particulier chez les radiologues ; à cela sont venus s'ajouter des constats douloureux, comme les tumeurs des « radium girls » aux USA, les seconds cancers après radiothérapie… Ces derniers effets, autant préoccupants qu'imprévisibles (d'où leur dénomination d'effets stochastiques) ont conduit à considérer qu'afin de les éviter, il était nécessaire de réduire au maximum la dose, considérant (là est le postulat) que la probabilité d'apparition d'un cancer-radioinduit est proportionnelle à la dose… Effectivement, pour des doses supérieures à 200 mSv, cette relation se vérifie et a été confirmée, par exemple , avec la « Life Span Study » des survivants d'Hiroshima. Les cancers radioinduits devenant difficiles à observer (pour cause) pour des doses faibles et très faibles, ce postulat en a entraîné un autre, à savoir que la fréquence, pour n'être pas observable, n'en était pas moins linéaire en fonction de la dose, et cela jusqu'à zéro… la RLSS était née.

Ce postulat a très logiquement conduit, toute dose même très faible pouvant être responsable de pathologie maligne, au dogme de la radioprotection dominé par la recherche d'une diminution maximale des doses en toute circonstance ; certes, cela doit rester « raisonnable », en tenant compte des éléments « financiers et sociétaux », mais en pratique la dangerosité supposée implique des normes extrêmement sévères, en particulier pour la DMA (dose maximale annuelle admissible) du public, fixée à 1 mSv soit moins de la moitié de l'irradiation naturelle en France…

Or si cette exigence peut avoir du sens pour la protection des travailleurs, elle devient problématique pour les patients et d'un point de vue santé publique. En effet, la RLSS pose comme admis que certains cancers sont radio-induits, en nombre proportionnel à la dose, ce nombre étant nécessairement très faible aux très faibles doses…. La conséquence inéluctable est qu'il est impossible d'identifier ces rares cas parmi tous les cas de cancer liés à l'ensemble des facteurs cancérigènes, dont la prévalence est comprise entre 20 et 30 %. Certes les faibles doses de rayonnement, à commencer par l'irradiation naturelle, peuvent en théorie, parmi tous les autres facteurs, apporter une contribution à la pathogénie des cancers, mais leur influence, totalement diluée dans l'ensemble, ne saurait être qu'épiphénoménale et vouloir s'en préserver est comparable à vouloir alléger un bus en lui retirant un enjoliveur de roue.

Or, et ceci est incontournable, force est de constater qu'à ce jour, aucune étude épidémiologique n'a permis de documenter une quelconque surincidence significative de cancers chez les sujets exposés à des doses inférieures à 200 mSv, que ce soit en aigu ou à fortiori de façon étalée. Par conséquent, calculer un taux de cancers radioinduits aux faibles et très faibles doses, par extrapolation linéaire à partir de la surincidence constatée aux doses supérieures à 200 mSv, ne repose sur aucun argument scientifique, dès lors que nous l'avons

vu, les données radiobiologiques montrent que les cellules et l'organisme sont très bien protégés, dans le domaine des faibles doses, des lésions physico-chimiques rencontrées. Beaucoup de publications invoquent un risque en arguant de la démonstration de ces lésions moléculaires et chromosomiques, mais ceci n'est pas recevable dès lors que tout tend à montrer qu'il n'y aucune relation automatique entre ces lésions et l'évolution vers un cancer. C'est pourquoi la RLSS est actuellement l'objet de vives critiques et d'une sérieuse remise en question [47-51].

Le paradoxe est d'autant plus grand que l'on assiste, par ailleurs, en médecine nucléaire aux résultats maintenant bien établis de la RIV dans des maladies cancéreuses métastatiques, résultats qui attestent de l'efficacité de l'irradiation interne pour traiter les pathologies tumorales. Il est alors intéressant de se pencher sur les mécanismes d'action de la RIV, car nous allons y retrouver les mêmes concepts qui sont invoqués pour prétendre que les faibles doses sont, ou ne sont pas, inductrices de cancers…

3. Les mécanismes d'efficacité de la Radiothérapie Interne Vectorisée (RIV) : entrée en scène de l'effet abscopal

La possibilité de traiter les cancers avec des médicaments radiopharmaceutiques (MRP) est historiquement liée à l'utilisation de l'iode 131 dans les cancers différenciés de la thyroïde. La possibilité de traiter d'autres cancers dépend de la disponibilité de MRP marqués par des émetteurs de particules chargées (électrons béta, particules alpha, électrons Auger) et suffisamment sélectifs pour garantir un ciblage significatif des cellules tumorales, permettant de délivrer une irradiation suffisante aux cellules tumorales, tout en ayant une concentration radioactive modérée dans les tissus sains afin de limiter la toxicité.

Il y a une vingtaine d'années sont apparues les premières études laissant entrevoir les possibilités curatives de la RIV, apportant un bénéfice sur la survie [3,4]. Nous disposons maintenant de plusieurs traitements efficaces en RIV, permettant un gain de survie dans des maladies métastatiques, comme l'ont montré les publications issues de l'essai Alsympca avec le radium 223 [7-10], l'essai Netter dans les TNE avec le dotatate marqué au lutétium 177 [9-13], et d'autres [5,6,24]. Les perspectives dans le cancer de la prostate avec le PSMA marqué au lutétium 177 ou à l'actinium 211 sont un autre exemple [16-23]. Cette tendance devrait s'accentuer dans les prochaines années, avec de nombreux MRP candidats. Il est impératif de comprendre comment agit la RIV afin d'en optimiser l'utilisation.

Cela passe tout d'abord par la détermination la plus précise possible de la biodistribution quantifiée du MRP utilisé ; cette quantification de la radioactivité tissulaire permet de calculer les doses reçues. La dosimétrie interne, qui fait de considérables progrès, est une approche très différente de la dosimétrie utilisée en radiothérapie externe, la notion de Gray, c'est-à-dire de Joule par kilogramme, est à relativiser. Quoi qu'il en soit, il n'est pas possible de comprendre les effets tissulaires, tant dans la tumeur que dans les tissus sains, sans une quantification pertinente de la concentration radioactive, et, partant, de l'énergie déposée, dans ces tissus.

Mais cela ne saurait suffire, car à la différence des fortes doses utilisées en radiothérapie externe, pour lesquelles les effets dépendent avant tout du taux de létalité cellulaire (effets déterministes), l'énergie déposée en RIV par les particules chargées, réalisant une irradiation continue, prolongée, à bas débit de dose et surtout très hétérogène, a des effets qui dépendent beaucoup des conditions cellulaires et tissulaires et également du système immunitaire du sujet.

Il est important tout d'abord de noter que l'ADN est loin d'être la seule cible concernée dans les cellules [52,53]. Un grand nombre de structures protéiques et membranaires peuvent être lésées par les particules et déclencher des phénomènes ayant en commun de favoriser l'apoptose. Les effets sur la viscosité du cytoplasme et sur la matrice extra-cellulaire (touchant par exemple les molécules d'adhésion) doivent aussi être pris en compte [54].

Les effets « bystander » sont maintenant bien documentés [55-59]. Une abondante littérature permet de s'en faire une idée précise et d'en comprendre les mécanismes. On peut les résumer ainsi : au sein d'un tissu irradié, les cellules non directement concernées par les dépôts d'énergie, parce qu'elles reçoivent des signaux des cellules irradiées (sous forme de diverses cytokines), vont se comporter comme si elles avaient été elles-mêmes irradiées, en particulier en déclenchant l'apoptose. Ce partage des signaux « danger » consécutifs à l'irradiation amplifie l'effet des rayonnements au-delà de ce que le seul calcul dosimétrique anticipe. S'ils restent théoriques et peut-être marginaux lors d'une irradiation externe (le dépôt d'énergie, à peu près isotrope, concernant 100 % des cellules du volume cible), ces effets de voisinage revêtent un intérêt considérable dans le cas de l'irradiation hétérogène à l'échelle cellulaire comme la génèrent les MRP thérapeutiques.

L'instabilité génétique déjà évoquée est également responsable d'une amplification des effets d'une irradiation non létale, puisque en altérant les mécanismes de réparation de l'ADN, cette dernière provoque des accumulations de mutations dans des cellules tumorales des générations suivantes, conduisant à l'apoptose et la mort cellulaire des cellules de la descendance de cellules irradiées.

Mais, c'est très certainement la compréhension de l'«effet abscopal » [60] qui constitue l'avancée récente la plus séduisante. La constatation d'une action à distance d'une irradiation localisée, autrement dit d'effets systémiques de cette irradiation, est ancienne, en particulier chez l'animal mais aussi chez l'homme. Mal compris au départ, l'effet abscopal a progressivement été expliqué par la circulation de facteurs anti-tumoraux générés par l'irradiation, ces « facteurs » étant progressivement identifiés comme relevant de l'immunité anti-tumorale [61-63].

Les immunothérapies spécifiques récemment introduites en cancérologie (« check points inhibitors »), anti-CTLA-4, anti-PD1 et anti-PDL1 et d'autres à venir, ont accéléré la compréhension du phénomène du fait de l'action synergique de l'irradiation avec ces immunothérapies.

L'irradiation des cellules tumorales réalise ce qui est assimilable à une « vaccination » en stimulant et régénérant l'immunité anti-tumorale [64,65]. Dès lors, la potentialisation avec les inhibiteurs de check point qui lèvent les freins de l'immunité cellulaire est parfaitement cohérente [66,67].

Ces phénomènes sont particulièrement importants à considérer dans le contexte d'une irradiation systémique à faible dose telle que la permet la RIV. Celle-ci peut certainement contribuer à l'élimination des cellules cancéreuses par le système immunitaire. Par conséquent, comme nous allons le voir, l'irradiation contribue à entretenir l'immuno-surveillance contre les cellules tumorales.

4. Retour sur les effets des faibles doses chez les sujets sains : l'hormésis est-il une réalité scientifique ?

On entend par hormésis l'« *effet protecteur d'une petite dose d'un toxique ou d'une radiation ionisante administrée quelques heures avant une application ultérieure, pour en atténuer la toxicité. … L'hormésis est un phénomène biologique très général mettant en jeu les mécanismes de défense de l'organisme devant une agression sur les cellules, les processus de vaccination en sont un exemple. Les radiations ionisantes entraînent dans les cellules, la formation de radicaux libres toxiques. L'hormésis excite les mécanismes naturels de défense contre les radicaux libres formés en permanence à l'occasion des multiples agressions, notamment chimiques. L'existence de l'hormésis montre que l'hypothèse d'un effet toxique proportionnel à la dose n'est pas valable pour les petites doses (relation linéaire sans seuil) inférieures au seuil toxique (de l'ordre de plusieurs dizaines de sieverts pour les radiations)* » (Dictionnaire de l'Académie de Médecine, version 2019).

L'Académie de Médecine, on le sait, s'est depuis longtemps élevée, guidée par le Pr Maurice Tubiana, contre la RLSS, et cette position ressort sans ambiguïté de cette définition de l'hormésis.

Il est raisonnable, au vu des avancées dont nous avons fait état concernant les liens entre irradiation et immunité anti-tumorale, de faire l'hypothèse que l'irradiation chronique à faible dose, ne serait-ce que d'origine naturelle, entretient en permanence la réactivité de l'immunité anti-tumorale, en mobilisant les mécanismes envisagés au chapitre précédent, grâce à l'irradiation des cellules transformées générées en permanence : stimulation de l'expression d'antigènes et du CMH, activation des cellules présentatrices d'antigène, … Cela confère un rôle protecteur aux (très) faibles doses, vis-à-vis de la cancérogénèse en général, tous facteurs

confondus [65-67], et éclaire sous un angle nouveau le fait que les populations exposées à une forte radioactivité naturelle, comme à Kérala en Inde, Ramsar en Iran ou Yangjiang en Chine [68]. Ces notions, qui restaurent la notion de relation hormétique en lieu et place de la RLSS et plaident en faveur du rôle bénéfique des faibles doses d'irradiation, sont d'une actualité brulante et étayées par des publications de plus en plus nombreuses [69,70]. Dans le même temps, les études épidémiologiques fondées sur le postulat de la RLSS comme hypothèse nulle (et non comme cela devrait, l'absence d'effet !) font l'objet de critiques de plus en plus véhémentes et sont dénoncées comme entretenant de façon non fondée, car construite, la dangerosité des doses inférieures à 100 mSv [71]

L'effet des rayonnements ionisants, aux faibles doses, est donc ambivalent et doit s'interpréter, comme souvent en biologie, à travers un équilibre dynamique entre deux phénomènes agissant en sens opposé : d'une part, les rayonnements contribuent aux lésions potentiellement délétères et cette contribution est très minoritaire en dessous de 100 mSv et, d'autre part, ils stimulent les mécanismes de défense, notamment immunologiques, contre l'apparition de tumeurs. Cela leur confère une véritable action systémique, laquelle se traduit, en cas de cancer avéré, par ce que nous avons décrit comme effet abscopal.

5. Conclusion

En conclusion, hormésis et effet abscopal apparaissent comme deux facettes des mêmes mécanismes. Ces concepts, d'une part, mettent à mal la RLSS, en faveur d'une diminution de risque de cancer aux (très) faibles doses, et ouvrent des voies de recherche pour mieux comprendre et maîtriser les modalités de la RIV, et les perspectives d'association thérapeutique entre RIV et immunothérapies (inhibiteurs de check-point).

Les effets des faibles doses ne peuvent s'envisager que de façon dynamique et intégrée, car ils dépendent de très nombreux facteurs ne devant pas être considérés indépendamment les uns des autres. Il est clair que la cancérogénèse radio-induite est un effet à seuil, qui ne peut pas être extrapolé de façon linéaire en dessous de ce seuil.

Par conséquent, il devient urgent et essentiel que tous les professionnels de santé concernés par la problématique des faibles et très faibles doses (particulièrement, concernant les faibles doses de radioactivité, les médecins nucléaires, les physiciens médicaux, les radiopharmaciens, les manipulateurs), ainsi que les responsables techniques et administratifs de la radioprotection, se reposent la question du caractère irrationnel d'entretenir une radiophobie non seulement inutile, mais délétère – et d'autant plus si le rôle bénéfique est confirmé ! Cet article, au-delà des notions exposées, nécessairement concises et qui nécessiteraient de longs développements, sera probablement utile s'il incite à une telle réflexion.

Références

[1] Shore RE, Beck HL, Boice JD, Caffrey EA, Davis S, Grognan HA, et al. Implications of recent epidemiologic studies for the linear nontreshold model and radiation protection. J Radiol Prot 2018;38:1217-33

[2] BR, Sujeenthar Tharmalingam S. The LNT model for cancer induction is not supported by radiobiological data. Chemico-Biological Interactions 2019;301:34–53

[3] Lacoeuille F, Arlicot N, Faivre-Chauvet A. Un état des lieux des aspects radiopharmaceutiques et cliniques de la radiothérapie vectorisée par émetteurs alpha et bêta. Med Nucl 2018;42:32-44.

[4] Chatal JF, Campion L, Kraeber-Bodéré F, Bardet S, Vuillez JP, Charbonnel B, et al, French Endocrine Tumor Group. Survival improvement in patients with medullary thyroid carcinoma who undergo pretargeted anti-carcinoembryonic-antigen radioimmunotherapy: a collaborative study with the French Endocrine Tumor Group. J Clin Oncol. 2006;24:1705-11

[5] Salaun PY, Campion L, Bournaud C, Faivre-Chauvet A, Vuillez JP, Taieb D, et al. Phase II trial of anticarcinoembryonic antigen pretargeted radioimmunotherapy in progressive metastatic medullary thyroid carcinoma: biomarker response and survival improvement. J Nucl Med. 2012;53:1185-92.

[6] Morschhauser F, Radford J, Van Hoof A, Botto B, Rohatiner AZ, Salles G, et al. 90Yttrium-ibritumomab tiuxetan consolidation of first remission in advanced-stage follicular

non-Hodgkin lymphoma: updated results after a median follow-up of 7.3 years from the International, Randomized, Phase III First-LineIndolent trial. J Clin Oncol. 2013;31:1977-83.

[7] Hoskin P, Sartor O, O'Sullivan JM, Johannessen DC, Helle SI, Logue J, et al. Efficacy and safety of radium-223 dichloride in patients with castration-resistant prostate cancer and symptomatic bone metastases, with or without previous docetaxel use: a prespecified subgroup analysis from the randomised, double-blind, phase 3 ALSYMPCA trial. Lancet Oncol. 2014;15:1397-406.

[8] Saad F, Carles J, Gillessen S, Heidenreich A, Heinrich D, Gratt J, et al. Radium-223 International Early Access Program Investigators. Radium-223 and concomitant therapies in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an international, early access, open-label, single-arm phase 3b trial. Lancet Oncol. 2016;17:1306-16.

[9] Parker C, Zhan L, Cislo P, Reuning-Scherer J, Vogelzang NJ, Nilsson S, et al. Effect of radium-223 dichloride (Ra-223) on hospitalisation: An analysis from the phase 3 randomised Alpharadin in Symptomatic Prostate Cancer Patients (ALSYMPCA) trial. Eur J Cancer. 2017;71:1-6s

[10] Uemura H, Uemura H, Nagamori S, Wakumoto Y, Kimura G, Kikukawa H, et al. Three-year follow-up of a phase II study of radium-223 dichloride in Japanese patients with symptomatic castration-resistant prostate cancer and bone metastases. Int J Clin Oncol. 2019;24:557-66.

[11] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al, for the NETTER-1 Trial Investigators. Phase 3 Trial of 177Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med 2017;376:125-35.

[12] Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [177Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. Clin Cancer Res. 2017;23:4617-24.

[13] Demirci E, Kabasakal L, Toklu T, Ocak M, Şahin OE, Alan-Selcuk N, Araman A. 177Lu-DOTATATE therapy in patients with neuroendocrine tumours including high-grade (WHO G3) neuroendocrine tumours: response to treatment and long-term survival update. Nucl Med Commun. 2018;39:789-96

[14] Kunikowska J, Pawlak D, Bąk MI, Kos-Kudła B, Mikołajczak R, Królicki L. Long-term results and tolerability of tandem peptide receptor radionuclide therapy with 90Y/177Lu-DOTATATE in neuroendocrine tumors with respect to the primary location: a 10-year study. Ann Nucl Med. 2017;31:347-56.

[15] Severi S, Sansovini M, Ianniello A, Bodei L, Nicolini S, Ibrahim T, et al. Feasibility and utility of re-treatment with (177)Lu-DOTATATE in GEP-NENs relapsed after treatment with (90)Y-DOTATOC. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2015;42:1955-63.

[16] McBean R, O'Kane B, Parsons R, Wong D. Lu177-PSMA therapy for men with advanced prostate cancer: Initial 18 months experience at a single Australian tertiary institution. J Med Imaging Radiat Oncol. 2019 Apr 25. [Epub ahead of print]

[17] Tagawa ST, Vallabhajosula S, Christos PJ, Jhanwar YS, Batra JS, Lam L, et al. Phase 1/2 study of fractionated dose lutetium-177-labeled anti-prostate-specific membrane antigen monoclonal antibody J591 (177 Lu-J591) for metastatic castration-resistant prostate cancer. Cancer. 2019 Apr 23. [Epub ahead of print]

[18] Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, Dwivedi SN, Bal C. Radioligand Therapy With 177Lu-PSMA for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. AJR Am J Roentgenol. 2019 ;17:1-11.

[19] Yordanova A, Linden P, Hauser S, Meisenheimer M, Kürpig S, Feldmann G, et al. Outcome and safety of rechallenge [177Lu]Lu-PSMA-617 in patients with metastatic prostate cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:1073-80.

[20] Kim YJ, Kim YI. Therapeutic Responses and Survival Effects of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castrate-Resistant Prostate Cancer: A Meta-analysis. Clin Nucl Med. 2018;43:728-34.

[21] Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, Ferdinandus J, Thang SP, Akhurst T, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol. 2018;19:825-33.

[22] Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, Sathekge M, Krolicki L, Bruchertseifer F. An Overview of Targeted Alpha Therapy with 225Actinium and 213Bismuth. Curr Radiopharm. 2018;11:200-8.

[23] Sathekge M, Bruchertseifer F, Knoesen O, Reyneke F, Lawal I, Lengana T, et al. 225Ac-PSMA-617 in chemotherapy-naive patients with advanced prostate cancer: a pilot study. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46:129-38.

[24] Jurczak W, M Gruszka A, Sowa Staszczak A, Dlugosz-Danecka M, Szostek M, Zimowska-Curylo D, et al. Consolidation with 90Y ibritumomab tiuxetan radioimmunotherapy in mantle cell lymphoma patients ineligible for high dose therapy: results of the phase II multicentre Polish Lymphoma Research Group trial, after 8-year long follow-up. Leuk Lymphoma. 2019;9:1-8.

[25] Mothersill C, Seymour C. Targets, pools, shoulders, and communication - a reflection on the evolution of low-dose radiobiology. Int J Radiat Biol. 2019 Mar 1:1-10. doi: 10.1080/09553002.2019.1589016. [Epub ahead of print]

[26] Pollycove M, Feinendegen LE. Radiation-induced versus endogenous DNA damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage. Hum Exp Toxicol. 2003;22:290-30

[27] Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. Environ Mol Mutagen. 2017;58:235-63. Review.

[28] Weeden CE, Asselin-Labat ML Mechanisms of DNA damage repair in adult stem cells and implications for cancer formation. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2018;1864:89-101. Review.

[29] Her J, Bunting SF How cells ensure correct repair of DNA double-strand breaks. J Biol Chem. 2018;293:10502-11

[30] Andor N, Maley CC, Ji HP. Genomic Instability in Cancer: Teetering on the Limit of Tolerance. Cancer Res. 2017;77:2179-85. Review

[31] Mavragani IV, Nikitaki Z, Souli MP, Aziz A, Nowsheen S, Aziz K, et al. Complex DNA Damage: A Route to Radiation-Induced Genomic Instability and Carcinogenesis. Cancers (Basel). 2017;9:91

[32] Verheij M, Bartelink H. Radiation-induced apoptosis. Cell Tissue Res. 2000;301:133-42. Review

[33] Eriksson D, Stigbrand T. Radiation-induced cell death mechanisms. Tumour Biol. 2010;31:363-72

[34] Babini G, Bellinzona VE, Morini J, Baiocco G, Mariotti L, Unger K, et al. Mechanisms of the induction of apoptosis mediated by radiation-induced cytokine release. Radiat Prot Dosimetry. 2015;166:165-9

[35] Panganiban RA, Andrew L. Snow AL, M. Day RM. Mechanisms of Radiation Toxicity in Transformed and, Non-Transformed Cells. Int. J. Mol. Sci. 2013;14:15931-58

[36] Rahmanian N, Hosseinimehr SJ, Khalaj A The paradox role of caspase cascade in ionizing radiation therapy. Journal of Biomedical Science.2016;23:88

[37] Garg AD, Agostinis P. Cell death and immunity in cancer: From danger signals to mimicry of pathogen defense responses. Immunol Rev. 2017;280:126-48

[38] Mittal D, Gubin MM, Schreiber RD, Smyth MJ. New insights into cancer immunoediting and its three component phases — elimination, equilibrium and escape. Curr Opin Immunol. 2014 ;27:16-25

[39] Mapara M, Sykes M. Tolerance and Cancer: Mechanisms of Tumor Evasion and Strategies for Breaking Tolerance. J Clin Oncol 2004;22:1136-51

[40] Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The Immunobiology of Cancer Immunosurveillance and Immunoediting. Immunity 2004 ;21:137-48

[41] Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. Science. 2011;331:1565-70

[42] Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, Old LJ, Schreiber RD. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. Nat Immunol. 2002;3:991-8. Review.

[43] Park B, Yee C, Lee KM. The effect of radiation on the immune response to cancers. Int J Mol Sci. 2014;15:927-43

[44] Janiak MK, Wincenciak M, Cheda A, Nowosielska EM, Calabrese EJ. Cancer immunotherapy: how low-level ionizing radiation can play a key role. Cancer Immunol Immunother. 2017;66:819-32

[45] Weichselbaum RR, Liang H, Deng L, Fu YX. Radiotherapy and immunotherapy: a beneficial liaison? Nat Rev Clin Oncol. 2017;14:365-79

[46] Calabrese EJ. Origin of the linearity no threshold (LNT) dose–response concept. Arch Toxicol. 2013;87:1621–33

[47] Sacks B, Meyerson G, Siegel JA. Epidemiology Without Biology: False Paradigms, Unfounded Assumptions, and Specious Statistics in Radiation Science (with Commentaries by Inge Schmitz-Feuerhake and Christopher Busby and a Reply by the Authors). Biol Theory 2016;11:69–101

[48] Siegel JA, Sacks B, Pennington CW, Welsh JS. Dose Optimization to Minimize Radiation Risk for Children Undergoing CT and Nuclear Medicine Imaging Is Misguided and Detrimental. J Nucl Med. 2017;58:865-8

[49] Siegel JA, Greenspan BS, Maurer AH, Taylor AT, Phillips WT, Van Nostrand D, et al. The BEIR VII Estimates of Low-Dose Radiation Health Risks Are Based on Faulty Assumptions and Data Analyses: A Call for Reassessment. J Nucl Med. 2018;59:1017-9

[50] Cuttler JM. Evidence of a dose threshold for radiation-induced leukemia. Dose Response. 2018;16:15593258 18811537

[51] Siegel JA, Pennington CW, Sacks B. Subjecting Radiologic Imaging to the Linear No-Threshold Hypothesis: A Non Sequitur of Non-Trivial Proportion. J Nucl Med. 2017;58:1-6

[52] Prise KM, Schettino G, Folkard M, Held KD. New insights on cell death from radiation exposure. Lancet Oncol 2007;6:520–8.

[53] Bourguignon MH, Gisone PA, Oerez MR, Michelin S, Dubner D, Di Giorgio M, et al. Genetic and epigenetic features in radiation sensitivity. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005;32:229–46

[54] Barcellos-Hoff M H. Integrative radiation carcinogenesis: interactions between cell and tissue responses to DNA damage. Sem Cancer Biol 2005;15:138-48

[55] Verma N, Tiku AB. Significance and nature of bystander responses induced by various agents. Mutat Res. 2017;773:104-21.

[56] Burdak-Rothkamm S, Rothkamm K. Radiation-induced bystander and systemic effects serve as a unifying model system for genotoxic stress responses. Mutat Res. 2018;778:13-22.

[57] Wang R, Zhou T, Liu W, Zuo L. Molecular mechanism of bystander effects and related abscopal/cohort effects in cancer therapy. Oncotarget. 2018;9:18637-47

[58] Sawal HA, Asghar K, Bureik M, Jalal N. Bystander signaling via oxidative metabolism. Onco Targets Ther. 2017;10:3925-40.

[59] Chevalier F, Hamdi DH, Saintigny Y, Lefaix JL. Proteomic overview and perspectives of the radiation-induced bystander effects. Mutat Res Rev Mutat Res. 2015;763:280-93.

[60] Seban RD, Dercle l, Michot JM, Mazeron R, Ammari S, Marabelle A, et al. Première description d'un effet abscopal en TEP-FDG/TDM chez un patient traité par immunothérapie anti-PD1 pour un lymphome de hodgkin réfractaire. Med Nucl 2017;41:215

[61] Brix N, Tiefenthaller A, Anders H, Belka C, Lauber K. Abscopal, immunological effects of radiotherapy: Narrowing the gap between clinical and preclinical experiences. Immunol Rev. 2017;280:249-79

[62] Siva S, MacManus MP, Martin RF, Martin OA. Abscopal effects of radiation therapy: a clinical review for the radiobiologist. Cancer Lett. 2015;356:82-90.

[63] Grass GD, Krishna N, Kim S. The immune mechanisms of abscopal effect in radiation therapy. Curr Probl Cancer. 2016;40:10-24

[64] Hodge JW, Sharp HJ, Gameiro SR. Abscopal regression of antigen disparate tumors by antigen cascade after systemic tumor vaccination in combination with local tumor radiation. Cancer Biother Radiopharm. 2012;27:12-22

[65] Rodríguez-Ruiz ME, Vanpouille-Box C, Melero I, Formenti SC, Demaria S. Immunological Mechanisms Responsible for Radiation-Induced Abscopal Effect. Trends Immunol. 2018;39:644-55

[66] Ngwa W, Irabor OC, Schoenfeld JD, Hesser J, Demaria S, Formenti SC. Using immunotherapy to boost the abscopal effect. Nat Rev Cancer. 2018;18:313-22

[67] Liu Y, Dong Y, Kong L, Shi F, Zhu H, Yu J. Abscopal effect of radiotherapy combined with immune checkpoint inhibitors. J Hematol Oncol. 2018;11:104

[68] Tang FR, Loke WK. Molecular mechanisms of low dose ionizing radiation-induced hormesis, adaptive responses, radioresistance, bystander effects, and genomic instability, International Journal of Radiation Biology, 2015;91:13-27

[69] Cui J, Yang G, Pan Z, Zhao Y, Liang X, Li W, Lu Cai L. Hormetic Response to Low-Dose Radiation: Focus on the Immune System and Its Clinical Implications. Int J Mol Sci. 2017;18: E280

[70] Shibamoto Y, Nakamura H. Overview of Biological, Epidemiological, and Clinical Evidence of Radiation Hormesis . Int J Mol Sci. 2018;19:E2387

[71] Tao Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. J Radiat Res. 2000;41 Suppl:31-41.

[72] Golden R, Bus J, Calabrese E. An examination of the linear no-treshold hypothesis of cancer risk assessment : introduction to a series of reviews documenting the lack of biological plausibility of LNT. Chem Biol Interactions 2019;301:2-5

[73] Calabrese EJ. The linear no-treshold (LNT) dose response model : a comprehensive assessment of its historical and scientific foundations. Chem Biol Interactions 2019;301:6-25

[74] Scott BR. A critique of recent epidemiologic studies of cancer mortality among nuclear workers. Dose-Response 2018;1-9