RAPPORT DU COMITÉ SCIENTIFIQUE DES NATIONS UNIES POUR L'ÉTUDE DES EFFETS DES RAYONNEMENTS IONISANTS

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

DOCUMENTS OFFICIELS : QUARANTE ET UNIÈME SESSION

SUPPLÉMENT N° 16 (A/41/16)

NATIONS UNIES

38p.

RAPPORT DU COMITÉ SCIENTIFIQUE DES NATIONS UNIES POUR L'ÉTUDE DES EFFETS DES RAYONNEMENTS IONISANTS

ASSEMBLÉE GÉNÉRALE

DOCUMENTS OFFICIELS : QUARANTE ET UNIÈME SESSION

SUPPLÉMENT N° 16 (A/41/16)

NATIONS UNIES

New York, 1986

[Original : anglais]
[9 juillet 1986]

TABLE DES MATIERES

		Paragraphes	Pages
I.	INTRODUCTION	1 - 7	1
II.	LES EFFETS GENETIQUES DES RAYONNEMENTS	8 - 40	2
III.	RELATIONS DOSE-EFFET POUR LES CANCERS RADIO-INDUITS ..	41 - 62	10
IV.	EFFETS BIOLOGIQUES DE L'IRRADIATION PRENATALE	63 - 81	15

APPENDICES

I.	Liste des experts ayant assisté aux trente et unième à trente-cinquième sessions du Comité en qualité de représentants ou de membres de délégations nationales	22
II.	Liste des fonctionnaires et des consultants scientifiques qui ont collaboré avec le Comité à la rédaction du rapport	24
III.	Liste des rapports reçus par le Comité	25

I. INTRODUCTION

1. Le présent document est le neuvième rapport détaillé du Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants 1/ présenté à l'Assemblée générale 2/. Comme il l'avait indiqué dans son rapport de 1982, le Comité s'était proposé d'étudier certaines questions dans le détail tout en procédant à son évaluation globale habituelle. Dans le présent rapport, le Comité passe en revue trois des questions relevant des effets biologiques des rayonnements ionisants qu'il est en train d'examiner : les effets génétiques des rayonnements (annexe A), la relation dose-effet pour les cancers radio-induits (annexe B) et les effets biologiques de l'irradiation prénatale.

2. Le Comité a établi le présent rapport et ses annexes scientifiques essentiellement de sa trente et unième à sa trente-cinquième session; il avait commencé la rédaction de l'annexe B bien plus tôt mais en avait reporté la publication dans l'attente des résultats de l'examen dosimétrique des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki. Le gros du travail scientifique pour le présent rapport a été effectué lors de réunions de groupes de spécialistes, qui ont examiné les documents de travail établis par le secrétariat du Comité et modifiés d'une session à l'autre selon les instructions du Comité. Le rapport proprement dit a été rédigé à la trente-cinquième session. M. Z. Jaworowski (Pologne), M. D. Beninson (Argentine) et M. T. Kumatori (Japon) ont été respectivement Président, Vice-Président et Rapporteur à la trente et unième session. Aux sessions suivantes, ces fonctions ont été remplies par les membres du Comité suivants : M. D. Beninson (Argentine), M. T. Kumatori (Japon) et M. A. Hidayatalla (Soudan) aux trente-deuxième et trente-troisième sessions; M. T. Kumatori (Japon), M. A. Kaul (République fédérale d'Allemagne) et M. A. Hidayatalla (Soudan) aux trente-quatrième et trente-cinquième sessions. On trouvera à l'appendice I la liste des experts qui ont assisté aux trente et unième à trente-cinquième sessions du Comité en tant que représentants officiels ou membres de délégations nationales.

3. Pour la rédaction du rapport, le Comité a été aidé par une petite équipe scientifique et par des consultants désignés par le Secrétaire général. Ce groupe, dont les membres sont énumérés dans l'appendice II, a procédé à l'examen préliminaire et à l'évaluation des renseignements techniques reçus par le Comité ou publiés dans les documents scientifiques. Le Comité, tout en assumant l'entière responsabilité du présent rapport, tient à remercier les membres de ce groupe de l'aide et des conseils qu'ils lui ont apportés.

4. Les représentants de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), de l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA), de la Commission internationale de protection contre les radiations (CIPR) et de la Commission internationale des unités et mesures radiologiques (CIUMR) ont assisté aux sessions du Comité pendant la période considérée. Le Comité tient à leur rendre hommage pour leur contribution à ses travaux. Des représentants du Programme des Nations Unies pour l'environnement (PNUE), auquel le secrétariat du Comité est rattaché, ont aussi assisté à toutes les sessions. Le Comité tient à exprimer au PNUE sa gratitude pour l'attention et l'appui particuliers qu'il a accordés à ses activités.

5. Les rapports que le Comité a reçus entre le 11 novembre 1982 et le 18 avril 1986 des Etats Membres de l'Organisation des Nations Unies, membres des institutions spécialisées et de l'Agence internationale de l'énergie atomique ainsi que les rapports qu'il a reçus de ces organisations sont énumérés à l'appendice III. Les rapports reçus avant le 11 novembre 1982 avaient été signalés dans les rapports antérieurs du Comité à l'Assemblée générale. Le Comité a

complété et interprété les renseignements reçus par les voies officielles à la lumière des autres données parues dans les publications scientifiques actuelles ou, en utilisant dans un petit nombre de cas, des communications personnelles inédites de scientifiques.

6. On trouvera dans les sections suivantes un résumé des principales conclusions dégagées dans les études spécialisées sur les trois questions mentionnées dans le paragraphe 1, compte tenu également des documents de fond déjà parus.

7. Selon la pratique habituelle, seul le texte principal du rapport est présenté à l'Assemblée générale; le rapport, avec ses annexes scientifiques, paraîtra séparément comme publication des Nations Unies destinée à la vente afin de lui assurer une large diffusion dans les milieux scientifiques internationaux, lesquels utilisent les évaluations du Comité et considèrent ce dernier comme une source d'information objective et digne de foi. Le Comité appelle l'attention de l'Assemblée générale sur le fait que c'est uniquement pour plus de commodité que le texte principal du rapport a été séparé des annexes scientifiques. Il convient de ne pas perdre de vue que les données scientifiques reproduites dans ces annexes sont de la plus haute importance et servent de base aux principales conclusions figurant dans le présent rapport.

II. LES EFFETS GENETIQUES DES RAYONNEMENTS

8. Le Comité a examiné les derniers progrès dans divers domaines touchant à l'évaluation des risques associés à l'irradiation du matériel génétique chez l'homme. Ils concernent essentiellement : la détermination de la prévalence des troubles monogéniques, chromosomiques et autres se produisant spontanément; l'utilisation des techniques du génie génétique pour l'analyse du génome chez les individus normaux et chez les individus atteints d'une maladie génétique, les relations existant entre les mutations géniques, les aberrations chromosomiques et le cancer; le rôle des éléments génétiques mobiles dans les mutations spontanées et leur importance pour l'évaluation des risques génétiques; et les autres données influençant directement ou indirectement la quantification des risques génétiques et des dommages chez l'homme. Ayant procédé à cette analyse approfondie, le Comité estime que, d'une façon générale, l'évaluation des risques génétiques radio-induits figurant dans son rapport de 1982 reste valable.

9. Les considérations qui ont présidé au choix des principaux domaines énumérés ci-dessus peuvent se résumer brièvement ainsi : a) il est essentiel de connaître exactement la prévalence des troubles mendéliens et chromosomiques et des troubles associés à une forte prédisposition génétique si l'on veut déterminer leurs conséquences pour les populations humaines et de remettre en perspective les estimations des risques associés aux rayonnements; b) étant donné les progrès des techniques du génie génétique au cours de ces dernières années, il devient possible d'étudier le génome humain avec une précision sans précédent en vue de discerner l'action de tel ou tel gène sur la santé et la maladie, notamment le cancer, d'analyser l'éventail des mutations et la nature des mutations spontanées et radio-induites et de mettre au point de nouveaux traitements des troubles génétiques; c) la récente convergence d'idées et de techniques issues de l'oncologie virale, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire, a amené des progrès décisifs dans la connaissance de la base en génétique moléculaire, de plusieurs cancers spontanés ou provoqués par des mutagènes; d) puisqu'on a démontré l'existence d'éléments génétiques mobiles ou transposons (séquences d'ADN transposables) dans un certain nombre d'espèces (et qu'il semble établi qu'il en

existe aussi chez l'homme) et qu'une proportion non négligeable des mutations spontanées (chez les bactéries, les levures et la drosophile) leur sont imputables, on peut se demander dans quelle mesure ces transposons seraient responsables de mutations spontanées chez l'homme et s'il existe une différence de nature entre les mutations radio-induites et les mutations spontanées; e) les résultats d'études sur les dommages associés, chez l'homme, à certains troubles spontanés d'étiologie complexe et d'études sur les effets génétiques des rayonnements ionisants chez les mammifères et autres sujets, montrent la validité des opinions et conclusions antérieures du Comité.

10. Les nouvelles données dont on dispose au sujet de la prévalence de certains troubles monogéniques spécifiques chez l'homme confirment pour l'essentiel l'évaluation qu'avait précédemment faite le Comité. Une nouvelle analyse des données sur le rôle des anomalies chromosomiques dans les avortements spontanés et la morti-natalité indique aussi qu'au moins 40 p. 100 des avortements spontanés intervenant entre la cinquième et la vingt-huitième semaine de gestation et environ 6 p. 100 des mortinaissances sont associés à des anomalies chromosomiques. De récentes études cytogénétiques sur des nouveaux-nés faites par la technique des bandes ont montré que la fréquence des translocations réciproques et inversions spontanées dépasse les chiffres obtenus dans les études n'utilisant pas cette technique.

11. La fréquence des anomalies chromosomiques chez les patients atteints d'arriération mentale et d'anomalies congénitales multiples varie de 2,5 à 20 p. 100 environ, la moyenne se situant aux alentours de 12 p. 100. Chez les mâles sous-féconds, la prévalence de ces anomalies est supérieure d'un ordre de grandeur à celle rencontrée chez les nouveaux-nés (6 p. 100 contre 0,6 p. 100). mais la fréquence de chaque anomalie varie considérablement.

12. On dispose aujourd'hui d'un volume considérable d'informations sur les sites fragiles des chromosomes humains. Il s'agit des régions chromosomiques manifestant une fragilité (signalée par des configurations chromosomiques anormales dans les préparations de métaphases) que les cultures tissulaires mettent en évidence dans certaines conditions. Le site fragile se trouve toujours exactement au même endroit des chromosomes chez tous les individus ou familles, mais n'est jamais visible dans toutes les cellules examinées. On connaît aujourd'hui une quarantaine de sites fragiles, dont un sur le bras long du chromosome X, qui est associé à l'arriération mentale liée au chromosome X et qui, après la trisomie-21 (syndrome de Down), est la cause génétique la plus fréquente de l'arriération mentale. Il semblerait que sur d'autres chromosomes que le chromosome X, certains sites fragiles pourraient prédisposer ces chromosomes aux cassures. Par ailleurs, il apparaît que plusieurs mutations chromosomiques non aléatoires associées à certains cancers ont des points de cassure qui coïncident ave ces sites fragiles.

13. Une comparaison méthodique de trois études visant à estimer la prévalence des anomalies congénitales dans les naissances vivantes - une étude prospective réalisée aux Etats-Unis (en vue d'une vérification complète) et deux études rétrospectives conduites l'une en Colombie britannique (le Comité en a examiné les résultats dans des rapports antérieurs) et l'autre en Hongrie - montre que le taux de prévalence varie de 8,5 p. 100 aux Etats-Unis à 6 p.100 en Hongrie et 4,3 p. 100 en Colombie britannique. Ces différences s'expliquent notamment par des variables géographiques et ethniques et par des différences dans l'efficacité des méthodes de calcul. Le résultat le plus remarquable de cette comparaison est que les anomalies musculo-osseuses représentent près de 50 p. 100 de toutes les anomalies congénitales en Hongrie, environ 45 p. 100 aux Etats-Unis et 30 p. 100 en Colombie

britannique. En outre, les anomalies du tégument représentent près de 10 p. 100 du total aux Etats-Unis contre 1 p. 100 environ en Hongrie et en Colombie britannique. Le Comité a retenu le taux de prévalence dans les naissances vivantes enregistré en Hongrie (6 p. 100) comme taux de référence pour estimer les dommages imputables aux anomalies congénitales spontanées.

14. D'après certaines données préliminaires, la prévalence d'autres troubles associés à une forte prédisposition génétique, qui frappent essentiellement des adultes, serait d'environ 60 p. 100 au moins en Hongrie. Pour chacun de ces troubles, la prévalence est d'au moins 1 p. 10 000. Les valeurs pour les différents états pathologiques en Hongrie se situent tout à fait dans la fourchette signalée dans d'autres pays. Ces états pathologiques sont hétérogènes du point de vue aussi bien étiologique que clinique. Le chiffre de 60 p. 100 est supérieur d'un ordre de grandeur à celui de 4,7 p. 100 relevé pour la Colombie britannique. Il faut toutefois souligner que : a) puisque de nombreux individus sont atteints de plus d'un trouble à la fois, la proportion de la population hongroise atteinte est en réalité probablement inférieure au taux de 60 p. 100, même si elle est supérieure aux 4,7 p. 100 de la Colombie britannique; b) la valeur de 4,7 p. 100 se rapporte uniquement aux troubles qui se manifestent avant l'âge de 21 ans, alors que le taux de 60 p. 100 s'applique à ceux qui se manifestent jusqu'à l'âge de 70 ans.

15. Ces dernières années, l'application des techniques du génie génétique à l'étude du génome humain a révolutionné la génétique humaine. L'emploi de diverses enzymes agissant spécifiquement sur le matériel génétique cellulaire permet aujourd'hui l'analyse directe des gènes normaux et mutants. Plusieurs conclusions de ces études ont des applications pour le dépistage des porteurs d'altérations génétiques graves, pour le diagnostic prénatal et pour le typage de tumeurs et de lymphomes. De plus en plus, on se place au niveau moléculaire pour étudier les mutations et la réparation de l'ADN dans les cellules des mammifères.

16. Des progrès remarquables ont aussi été faits ces dernières années dans la connaissance des origines génétiques du cancer. On peut citer notamment : a) la découverte que les génomes des mammifères et d'autres sujets contiennent des séquences de nucléotides apparentés des oncogènes viraux (c'est-à-dire des gènes responsables de la production de tumeurs dans un certain nombre d'espèces d'oiseaux et de mammifères) et que ces séquences, dénommées proto-oncogènes cellulaires, ont un potentiel oncogène; b) la détection de formes activées de proto-oncogénes dans des cellules de tumeurs et la découverte que l'activation peut être le résultat de mutations ponctuelles ou d'aberrations chromosomiques particulières, dans lesquelles le point de cassure peut correspondre à l'oncogène cellulaire; et c) l'intervention probable des proto-oncogènes dans la régulation de la prolifération des cellules.

17. Les fondations conceptuelles de l'étude des éléments génétiques mobiles - l'un des domaines où la recherche génétique actuelle est la plus active - ont été jetées par McClintock il y a plus de 30 ans. A partir de ses études du maïs, elle a postulé l'existence de ce que l'on appelle aujourd'hui éléments génétiques mobiles. Ces éléments ont été découverts depuis lors dans un certain nombre d'espèces, notamment les bactéries, les algues bleues, les levures et la drosophile. La convergence de plusieurs séries de données donne à penser qu'ils sont aussi présents dans les génomes des mammifères (y compris les êtres humains) et certains d'entre eux ont été isolés au niveau moléculaire. Il a été démontré que dans les organismes étudiés, ces transposons pouvaient provoquer des fractures chromosomiques, des duplications et toute une série d'autres altérations

structurelles, ainsi que des mutations géniques et des modifications de l'expression des gènes en de nombreux loci géniques.

18. La découverte qu'une proportion non négligeable des mutations spontanées dans les organismes étudiés expérimentalement peut être due à des transposons et que l'exposition à des mutagènes soit ne modifie pas le taux de transposition, soit le modifie très légérement, pourrait être lourde de conséquences pour l'évaluation des risques génétiques liés aux rayonnements ionisants. Par exemple, si la plupart des mutations spontanées chez l'homme sont une conséquence de la dynamique des transposons et si la nature de ces mutations spontanées diffère de celle des muttions provoqués par des mutagènes, peut-être faudrait-il remettre en cause l'utilisation de la méthode de la dose doublante pour calculer les risques génétiques. Toutefois, pour l'instant rien ne prouve que, chez l'homme, la plupart des mutations spontanées soient dues à des éléments génétiques mobiles.

19. Un certain nombre d'études récentes sur les cellules somatiques des mammifères ont éclairé la nature des lésions de l'ADN qui conduisent à des aberrations chromosomiques et le processus de réparation de l'ADN associé à la formation de ces aberrations. Les nouvelles données qu'on a pu obtenir en utilisant des endonucléases de restriction sont particulièrement intéressantes. Il s'agit d'enzymes qui reconnaissent les séquences d'ADN et clivent les deux brins de l'ADN, soit tous deux clivés à la même position, soit chaque brin à une position différente. Bien que la fréquence absolue des aberrations chromosomiques dépende de l'enzyme de restrictions utilisée, les enzymes qui produisent le premier type de cassures sont beaucoup plus efficaces que les autres. Comme l'on sait que ces enzymes clivent nécessairement les deux brins, on a une nouvelle preuve que les fractures des deux brins de l'ADN sont les principales lésions responsables des aberrations chromosomiques.

20. Des nouvelles données concernant les lymphocytes (globules blancs) de patients atteints de syndromes d'instabilité chromosomique montrent que, sauf dans un cas, les taux de mutation spontanée sont de trois à dix fois supérieurs à ceux observés chez des individus normaux. La nouvelle technique de clonage des lymphocytes T a été utilisée avec succès dans les expériences sur la radio-induction de mutations de la thioguanine-6 dans les lymphocytes humains. Les résultats montrent que la fréquence des mutations augmente en fonction de la dose et qu'elle est du même ordre de grandeur que si on utilise les lignées cellulaires fibroblastiques habituelles.

21. Une étude internationale sur les aberrations chromosomiques induites par rayons-X dans les lymphocytes humains in vitro a montré que, pour les doses faibles (entre 0,004 et 0,3 gray), le nombre des aberrations n'augmente pas jusqu'à 0,05 gray; au-delà de ce seuil, l'accroissement est proportionnel à la dose. En outre, selon l'analyse offerte par les auteurs, la fréquence de tous les types d'aberrations pour une dose de 0,004 gray est nettement inférieure aux valeurs témoins.

22. L'analyse cytologique directe des spermatozoïdes d'individus normaux a montré que la fréquence des anomalies chromosomiques dans ces cellules variait d'un individu à l'autre (entre 0 et 28 p. 100), la moyenne se situant aux alentours de 9 p. 100. Les anomalies étaient aussi bien numériques que structurelles, la fréquence des premières variant de 0,6 à 5 p. 100 et celle des deuxièmes de 1,5 à 15,8 p. 100. Après une radiothérapie, la fréquence des anomalies chromosomiques des spermatozoïdes était plus grande qu'avant le traitement - entre 6 et 67 p. 100, plus de 20 p. 100 en moyenne - avec une corrélation significative entre la

fréquence des anomalies dans le sperme et la dose d'irradiation aux testicules, elle était aussi plus élevée que chez les hommes non irradiés; là encore, les anomalies étaient aussi bien structurelles que numériques.

23. Une méthode améliorée de préparation chromosomique a permis de déterminer la fréquence des anomalies chromosomiques spontanées dans les oocytes et zygotes des hamsters chinois (cricetulus larabensis). Il apparaît que l'hétéroploïdie d'origine maternelle est trois fois plus fréquente (2,1 p. 100) que celle d'origine paternelle et que les erreurs sont environ trois fois plus fréquentes lors de la première division méïotique que lors de la deuxième.

24. On dispose aujourd'hui de nouvelles informations sur l'induction par les rayons-X de la non-disjonction chez les souris femelles, jeunes et vieilles. Dans une série d'expériences chez les sujets non irradiés, l'hyperhaploïdie (les oeufs comptant un nombre de chromosomes supérieur au nombre haploïde) était plus fréquente chez les souris âgées (1,5 p. 100 contre 0,2 p. 100 chez les jeunes). Après l'exposition aux rayons-X, la fréquence des oeufs hyperhaploïdes était une fonction linéaire de la dose, l'âge de la souris ne faisant aucune différence. Dans une autre série d'expériences sur de jeunes souris et leurs oeufs, observées à des intervalles variables après l'irradiation, l'hyperhaploïdie était notablement plus fréquente, la progression étant plus que linéaire et les oeufs examinés peu de temps après l'irradiation étaient moins affectés que ceux examinés plus tard. Dans une autre série d'expériences, on a découvert que l'utilisation de la gonadotropine pour provoquer l'ovulation ne modifiait pas les risques d'anomalies radio-induites, numériques ou structurelles, chez les oocytes.

25. On a obtenu de nouvelles données sur l'induction par les rayons-X de translocations réciproques transmissibles chez les souris mâles (à la suite d'une irradiation des spermatogonies). Ceci démontre que l'accroissement de la fréquence est fonction de la dose jusqu'à 6 grays, le taux moyen étant de $(3,9 \pm 0,3) \times 10^{-3}$ par gray. Après 1,5 gray, la fréquence des translocations est conforme aux prévisions fondées sur les études cytogénétiques, alors qu'aux doses plus élevées, elle semble inférieure à ces prévisions, ce qui concorde avec des constatations antérieures.

26. Si l'on compare les données cytogénétiques portant sur l'induction de translocations réciproques par des rayons-X ou gamma chez différentes espèces de primates autres que l'homme (y compris les données examinées dans le rapport de 1982), on constate que la sensibilité des spermatogonies aux rayonnements est similaire chez une espèce de ouistiti, Callithrix jacchus. et le singe rhésus. Elle est cependant beaucoup moins grande que chez une autre espèce de ouistiti, Saguinus fuscicollis. Le singe "mangeur de crabes", Macaca fascicularis, se situe entre le rhésus et le Callithrix jacchus et Saguinus fuscicollis qui a été étudié il y a plus de 10 ans. Ces différences s'expliquent peut-être en partie par l'évolution des techniques. Le Macaca fascicularis est environ deux fois plus sensible que le rhésus à une irradiation intense, mais d'après les données les plus récentes, il pourrait être moins sensible à une exposition chronique aux rayons gamma.

27. Les données sur l'induction d'anomalies congénitales par les rayons-X chez les descendants de souris irradiées montrent que l'incidence de ces anomalies (observées in utero) est notamment plus élevée après l'irradiation des cellules germinales post-méïotiques chez les mâles. Elle tend en outre à augmenter après une irradiation des spermatogonies.

28. On dispose de nouvelles données sur la radio-induction de tumeurs transmissibles chez la souris. Les stades les plus sensibles à l'induction d'altérations génétiques aboutissant à des tumeurs chez les descendants semblent être les spermatides chez le mâle et les oocytes en cours de maturation chez la femelle; les spermatogonies sont aussi affectées. La transmission de ces tumeurs suit un mode dominant et correspond à une pénétrance d'environ 40 p. 100; leur expressivité est faible.

29. Afin d'évaluer les risques associés à l'induction de translocations réciproques dans les cellules germinales humaines, on a réalisé des études à petite échelle sur des lymphocytes et des fibroplastes exposés à des rayons-X. On a utilisé des préparations chromosomiques faisant apparaître les bandes correspondantes pour localiser les points de fracture de la translocation, déterminer la longueur des segments, etc. Les informations ainsi obtenues ont permis de : a) définir le plus petit déséquilibre qui puisse être attribué à chaque translocation de ce type au niveau des cellules germinales; b) comparer ces chiffres avec ceux qui sont donnés dans les études de monosomies et de trisomies partielles (délétion ou addition de courts segments chromosomiques). La conclusion essentielle a été que les deux cinquièmes environ des translocations provoquent chez les descendants des anomalies ne compromettant pas leur viabilité. Il faudra disposer de plus de données avant de pouvoir utiliser ces chiffres dans l'évaluation des risques.

30. Sur la base des données limitées dont il disposait alors au sujet de l'incidence des recombinaisons inégales chez les nouveaux-nés et les foetus spontanément avortés, le Comité a estimé dans son rapport de 1972 que, chez l'homme, environ 6 p. 100 des conceptions ayant un jeu de chromosomes structurellement déséquilibrés pouvaient aboutir à la naissance d'enfants vivants atteints d'anomalies congénitales. Le Comité a utilisé ce taux aussi dans ses rapports de 1977 et 1982. Son attention a récemment été appelée sur une erreur de calcul, qui une fois corrigée donnerait un taux de 3,5 p. 100. Toutefois, à la suite de nouveaux calculs, faits sur les données plus complètes actuellement disponibles, on estime maintenant à 9 p. 100 la proportion de produits non équilibrés de translocations réciproques équilibrées survivant jusqu'à la naissance (enfants atteints de malformations congénitales).

31. Dans son raport de 1982, le Comité a estimé que les risques de mutation dominante (provoquant des troubles génétiques chez les descendants de la première génération) dus à l'irradiation du père sont de l'ordre de 1 à 2 cas par million de naissances vivantes par milligray s'il s'agit de rayonnements faiblement ionisants à faible débit de dose. Les risques dus à l'irradiation de la mère dans les mêmes conditions étaient très approximativement estimés de 0 à 1 cas par million de naissances vivantes. Ces estimations étaient fondés sur l'induction de mutations dominantes causant des anomalies du squelette et la cataracte de l'oeil chez la souris. De nouvelles informations tirées de travaux sur la réduction de la taille de la portée chez la souris après l'exposition du père à des rayons-X ou gamma donnent à penser que des modifications génétiques dominantes se manifestant après la naissance mais à un stade antérieur à celui examiné dans les études sur les mutations provoquant des anomalies du squelette et la cataracte de l'oeil ont été induites dans la première génération. Le taux de ces modifications semble être inférieur de moitié au chiffre donné plus haut pour l'irradiation paternelle. Il semble probable que, dans l'espèce humaine, ces gènes létaux s'exprimeraient au tout début de la vie.

32. Dans ses rapports de 1977 et 1982, le Comité avait estimé que le risque d'induction de mutations récessives autosomiques (c'est-à-dire affectant des gènes situés sur des chromosomes autres que le chromosome X) causant des maladies génétiques récessives était négligeable sans chercher à quantifier ce risque. Une étude récente a montré qu'une estimation quantitative de ce type d'affections était possible. Les calculs, faits sur un ensemble de données tirées de l'observation des populations humaines et d'expériences réalisées sur des souris, montrent qu'une exposition unique de la génération parentale à une dose de l'ordre d'un milligray de rayonnements faiblement ionisants à faible débit n'est associée à aucun risque de maladie génétique récessive radio-induite dans la première génération, ce qui confirme la conclusion antérieure du Comité. Toutefois, dans les dix générations suivantes, cette irradiation peut être responsable d'un cas supplémentaire par million de naissances vivantes.

33. En 1982, le Comité a estimé que le risque résultant de l'induction d'aberrations chromosomiques structurelles (essentiellement des translocations réciproques) se situait entre 0,03 et 1 cas (irradiation du père) et entre 0 et 0,3 cas (irradiation de la mère) d'enfant présentant des anomalies congénitales, par million de naissances vivantes et par milligray de rayonnements faiblement ionisants, à faible débit de dose. Se fondant sur toutes les données actuellement disponibles au sujet des primates, le Comité estime aujourd'hui que le nombre d'enfants présentant des anomalies congénitales varie de 0,1 à 1,5 si le père a été irradié et de 0 à 0,5 si c'était la mère (toujours pour un million de naissances vivantes par milligray).

34. Les estimations de risques évoquées jusqu'ici font appel à ce que l'on appelle les méthodes directes et portent sur les effets attendus dans la première génération après une irradiation unique des parents. Par contre, pour quantifier les risques associés à une irradiation continue, on utilise essentiellement la méthode de la dose doublante. Elle consiste à comparer les risques attendus avec l'incidence spontanée des troubles mendéliens et chrosomomiques et des troubles à étiologie plus complexe et à les exprimer comme une fraction de celle-ci. Le Comité ne voit aucune raison de modifier les estimations qu'il a données en 1982 pour les troubles chromosomiques, les troubles liés au chromosome X et les troubles dominants autosomiques. Ces estimations sont brièvement récapitulées ci-après (toujours pour un milligray) de rayonnements faiblement ionisants à faible débit de dose à la génération parentale, pour un million de naissances vivantes :
a) troubles liés au chromosome X et troubles dominants autosomiques - 10 individus affectés au niveau d'équilibre et 1 à 2 cas dans la première génération; et
b) troubles chromosomiques (essentiellement dus à des anomalies structurelles asymétriques) - 0,4 cas au niveau d'équilibre et 0,3 cas dans la première génération. Dans ces calculs, on a posé comme hypothèse que l'incidence spontanée était de 1 p. 100 pour les troubles dominants liés au chromosome X, de 0,25 p. 100 pour les troubles récessifs autosomiques et de 0,3 p. 100 pour les troubles chromosomiques et en outre que la dose doublante était de 1 gray.

35. De nouvelles données sur les anomalies congénitales et d'autres troubles d'étiologie complexe suggèrent (en particulier pour ces derniers) une prévalence spontanée plus élevée que les taux avancés dans le rapport de 1982 (voir par. 13 et 14 ci-dessus). Ceci tient essentiellement à l'utilisation dans les dernières études de données concernant des individus jusqu'à 70 ans, alors que les données utilisées dans l'étude antérieure s'arrêtaient aux individus âgés de 21 ans (c'est cette étude qui avait été utilisée dans les rapports de 1977 et 1982). L'incertitude demeure considérable sur les points suivants : a) l'estimation de 1 gray pour la dose doublante (estimation fondée sur des données obtenues sur la

souris concernant des événements génétiques clairs tels que mutations de loci spécifiques, mutations dominantes visibles et translocations réciproques est-elle valable pour les troubles d'étiologie complexe; et b) le taux estimatif de 5 p. 100 de composantes mutationnelles, retenu dans les rapports de 1977 et 1982 est-il réaliste en ce qui concerne ces troubles. En l'absence de toute nouvelle information, notamment sur les mécanismes qui maintiennent ces troubles dans la population - sur cette base on pourrait prédire un possible accroissement radio-induit de leur prévalence - le Comité n'est pas en mesure de fournir des estimations de risque.

36. Le Comité a poursuivi son étude des dommages (handicaps, années de vie perdues, années de vie avec un handicap) imputables aux troubles génétiques et partiellement génétiques spontanés, dans l'espoir de formuler un jour un cadre d'analyse adéquat pour en mesurer l'augmentation due à l'irradiation au niveau de l'individu et de la société. Certaines informations incomplètes tirées de l'histoire médicale d'enfants souffrant d'anomalies des chromosomes sexuels et de recombinaisons structurelles autosomiques équilibrées montrent que : a) aucun individu atteint d'anomalies des chromosomes sexuels ne souffre d'arriération mentale grave; et b) les recombinaisons structurelles équilibrées ne sont probablement pas aussi nocives que ne le laissaient entendre les rapports antérieurs (qui se fondaient sur des études cytogénétiques d'individus souffrant d'arriération mentale et de prisonniers dans des pénitenciers).

37. Une étude sur l'estimation des dommages associés aux anomalies congénitales spontanées chez l'homme a été publiée. Ses auteurs ont utilisé le taux de prévalence de ces anomalies enregistré en Hongrie (environ 60 000 par million de naissances vivantes) pour exprimer les dommages en années de vie perdues, années de vie avec un handicap potentiel et d'années de vie avec un handicap effectif. Pour la période et la population sur lesquelles portent ces estimations, l'espérance de vie moyenne est de 70 ans. Les calculs montrent qu'avec une prévalence totale de 60 000 par million de naissances vivantes (c'est-à-dire que 60 000 individus par million sont atteints d'au moins une anomalie congénitale quelconque) se traduit par 480 000 années de vie perdues et de 2 à 3,7 millions d'années de vie avec un handicap potentiel, dont 450 000 années avec un handicap effectif par million de naissances vivantes.

38. Si l'on considère le nombre moyen d'années de vie perdues (un indice des dommages au niveau de l'individu), les anomalies affectant le système nerveux central sont les plus graves (55 ans), puis viennent les anomalies des systèmes respiratoire et cardio-vasculaire, les anomalies chromosomiques (environ 25 années de vie perdues dans chaque cas), etc. Les anomalies affectant l'oreille, le visage et le cou (notamment le bec-de-lièvre avec ou sans fente palatine), les organes génitaux et le système musculaire et osseux ont un effet mineur ou négligeable à cet égard. Toutefois, lorsqu'on classe les anomalies par nombre total d'années de vie perdues (indice des dommages causés au niveau de la population), les anomalies du système cardio-vasculaire viennent en tête (environ 180 000 années par million de naissances vivantes), suivies des anomalies du système nerveux central (environ 120 000 années par million de naissances vivantes), de celles du système digestif (43 000 années par million de naissances vivantes), etc.

39. Une façon très approximative d'exprimer les dommages consiste à déterminer le nombre d'années de vie avec un handicap effectif. Selon ce système, ce sont les anomalies du système cardio-vasculaire qui viennent en tête (98 000 années par million de naissances vivantes), suivies des anomalies des organes génitaux (72 000 années par million de naissances vivante), des anomalies chromosomiques (56 000 années par million de naissances vivantes, etc.)

40. Sur la base de cette analyse, une comparaison du dommage causé par les anomalies congénitales et des dommages causés par les troubles monogéniques (ces derniers sont évoqués dans le rapport de 1982) révèle que les anomalies congénitales causent un préjudice beaucoup plus grave.

III. RELATIONS DOSE-EFFET POUR LES CANCERS RADIO-INDUITS

41. Le Comité a étudié in vitro et in vivo la nature des relations dose-effet pour divers effets radiobiologiques cellulaires et subcellulaires. Dans un certain nombre d'hypothèses simplificatrices, l'information quantitative obtenue a permis d'incorporer les données sur l'induction du cancer chez les animaux de laboratoire et chez l'homme à divers modèles d'action des rayonnements, en vue de prédire la forme possible des courbes dose-induction du cancer à faible dose et faible débit de dose qui, malgré leur intérêt pratique considérable, ne se prêtent pas à une étude directe. En procédant ainsi, le Comité a pu indiquer, pour plusieurs types de cancer, la forme la plus probable des relations dans ces conditions et le type de distorsion susceptible d'affecter les estimations des coefficients de risque à faible dose et faible débit de dose si l'un ou l'autre des modèles s'appliquait. Cet exercice constitue une étape préliminaire importante en vue d'une réévaluation des estimations de risque de cancers radio-induits que le Comité projette de publier dans un avenir proche.

42. Pour estimer le coefficient de risque, c'est-à-dire l'accroissement relatif de la fréquence de tumeurs par unité de dose par rapport à leur incidence naturelle à faible dose et faible débit de dose, il faut d'une part disposer de données empiriques sur l'incidence de différentes formes d'affections malignes aux doses relativement élevées pour lesquelles des observations ont effectivement été faites et d'autre part, connaître la forme des relations entre l'incidence des cancers et la dose de rayonnement. Ces informations permettraient de prédire l'incidence du cancer à des doses - et peut-être aussi à des débits de dose - considérablement plus faibles que les valeurs pour lesquelles des observations directes ont pu être effectuées chez l'homme.

43. Lorsque l'on étudie l'incidence d'une tumeur donnée chez des populations animales ou humaines irradiées comme une fonction de l'accroissement de la dose, plusieurs conclusions s'imposent. A dose relativement faible (environ 0,1 gray de rayonnement faiblement ionisant), l'incidence du cancer ou de la leucémie (et encore surtout dans des expériences contrôlées sur des animaux) n'augmente que rarement et de façon significative statistiquement. A des doses plus élevées (plusieurs grays, avec ces différences importantes selon les tumeurs), on peut démontrer que, statistiquement, l'incidence de ces affections malignes dépasse le niveau observé chez des populations témoins non irradiées, l'écart s'accentuant en fonction de la dose. A des doses encore plus élevées (un grand nombre de grays), l'incidence commence à baisser graduellement du fait de la mort des cellules. Des relations dose-effet de ce type, culminant à une dose intermédiaire, sont fréquemment observées chez les animaux de laboratoire.

44. Dans l'interprétation habituelle de cette forme, on pose comme postulat la concomitance de deux phénomènes différents : a) l'accroissement, en fonction de la dose, de la proportion de cellules normales qui se transforment en cellules cancéreuses; et b) une diminution, en fonction de la dose, de la probabilité que ces cellules survivent à l'irradiation. Ces deux phénomènes se produisent habituellement dans la fourchette de doses pour lesquelles des données sont disponibles, mais à des degrés divers selon la dose et le type de cancer. Ceci

signifie que certaines des cellules qui auraient dû subir une transformation sont en fait détruites, si bien que la proportion des cellules véritablement transformées est plus faible aux doses élevées. En l'absence de données directes, on peut seulement déduire ce qui se passe aux doses faibles à partir de modèles d'action des rayonnements combinant des données empiriques et des hypothèses théoriques.

45. Ces modèles sont des représentations simplifiées semi-quantitatives de phénomènes biologiques complexes. On ne connaît pas suffisamment pour l'instant les mécanismes de la cancérogénèse, notamment de la radiocancérogénèse pour concevoir des modèles complets qui tiennent compte de tous les facteurs physiques et biologiques dont on reconnaît l'influence sur l'induction du cancer. Pour éviter certaines des difficultés, le Comité propose que la fourchette des doses pour lesquelles l'extrapolation est valable est limitée aux doses faibles et intermédiaires - en gros, moins de deux grays de rayonnement peu ionisants. Dans ces conditions, des distorsions majeures dues aux effets non stochastiques des rayonnements que l'on observe lorsque les doses dépassent des seuils relativement élevés spécifiques à chaque tissu et à chaque effet semblent peu probables.

46. L'élaboration et l'analyse des modèles de radiocancérogénèse doivent s'appuyer sur les quelques hypothèses fondamentales ci-après :

a) Pour les tumeurs visibles à l'examen clinique in vivo, les relations dose-effet observées reflètent plus ou moins la relation entre la dose et l'apparition du cancer au niveau cellulaire, même si les réactions de l'hôte et l'effet de latence peuvent modifier cette relation dans une certaine mesure. Cette hypothèse est basée sur la similarité d'ensemble entre les courbes dose-effet pour l'induction du cancer et celles de divers autres effets cellulaires des rayonnements. Le Comité pose ce postulat uniquement comme hypothèse de travail;

b) On pense que l'apparition du cancer est un processus unicellulaire, déclenché au hasard dans une cellule unique. Il s'agit là aussi d'une hypothèse de travail qui n'est pas encore clairement établie. Pourtant, les preuves du contraire - que le cancer se déclenche dans plusieurs cellules - sont moins convaincantes, même s'il en existe quelques-unes. La théorie de l'origine unicellulaire du cancer est compatible avec l'idée que certaines influences, encore mal définies, dues à l'irradiation de cellules voisines ou d'autres organes peuvent modifier la probabilité qu'un cancer déclaré se développe à partir d'une cellule touchée. Les preuves biologiques solides à l'appui de cette idée sont très fragmentaires;

c) L'absence d'une dose liminale pour l'induction du cancer est caractéristique d'un grand nombre de tumeurs si ce n'est de toutes. Pour certaines tumeurs animales (par exemple les tumeurs de l'ovaire ou le lymphome du thymus chez la souris), on constate des relations dose-effet d'un type liminal. Dans d'autres cas (par exemple les tumeurs de la peau), le cancer n'est induit que très difficilement, c'est-à-dire après des doses élevées d'irradiation. Dans d'autres cas encore (par exemple le cancer épidermoïde du poumon chez l'homme), les données ne sont pas très nettes, peut-être en raison de la courte période d'observation des patients. Malgré ces exceptions, pour le moment, le Comité pose comme hypothèse de travail l'absence d'une dose liminale;

d) On suppose que la sensibilité d'une population animale ou humaine irradiée à l'induction des tumeurs suit une distribution en cloche. S'il existe de nombreux articles sur les prédispositions génétiques à certaines affections

malignes, on n'a pas encore réussi à démontrer que c'était vrai également des cancers radio-induits chez l'homme. Par conséquent, en attendant de nouvelles études, le Comité admet aussi, provisoirement, comme hypothèse de travail que la distribution de la sensibilité à l'induction du cancer est la même chez les populations irradiées et non irradiées.

47. En partant de ces hypothèses, on peut déduire la forme probable des relations dose-effet pour les cancers radio-induits. On se fonde pour cela sur l'analyse de différents autres effets des rayonnements observés au niveau cellulaire. Ces effets mettent en cause le matériel génétique des cellules, qui serait également la principale cible dans le déclenchement du cancer. On peut mentionner à titre d'exemple la production de mutations et d'aberrations chromosomiques dans les cellules somatiques et germinales et la transformation oncogène in vitro des lignées cellulaires mammifères. Si l'induction du cancer in vivo met en jeu des mécanismes similaires ou apparentés à ceux qui interviennent dans les effets énumérés, on peut prévoir que tous ces phénomènes réagiront de la même façon, aux variations de la dose, du débit de dose et du mode de fractionnement. De telles similarités ayant effectivement été observées, on pourrait en déduire par extrapolation la forme des relations dose-effet pour l'induction du cancer.

48. Pour l'étude de ces effets cellulaires et de l'apparition du cancer, trois modèles de base non liminaux ont été examinés pour décrire l'action des rayonnements en fonction de la dose : linéaire, linéaire quadratique et quadratique. A quelques exceptions près, ces modèles peuvent fournir une enveloppe générale des courbes dose-effet pour toutes sortes d'événements radio-induits au niveau cellulaire et pour l'induction de tumeurs chez les animaux de laboratoire et les populations humaines.

49. Le modèle linéaire quadratique permet de décrire la grande majorité des courbes dose-effet pour l'induction de mutations ponctuelles et d'aberrations chromosomiques par exposition aux rayons X et gamma, qui sont peu ionisants. Pour les mêmes événements, lorsqu'on a déterminé la cause de la mort des cellules, on utilise habituellement un modèle linéaire pour les rayonnements très ionisants (particules alpha ou neutrons). En règle générale, pour un certain nombre d'anomalies chromosomiques structurelles, une forme curviligne (concavité vers le haut) correspond aux rayonnements peu ionisants alors que la forme linéaire correspond aux particules à densité élevée pour les mêmes effets et une vaste gamme de doses. Chez certaines lignées cellulaires, on a découvert que la relation dose-effet était une fonction linéaire pour les mutations somatiques et les délétions chromosomiques létales même pour les rayonnements peu ionisants, bien que ce soit rare.

50. On peut obtenir expérimentalement des estimations approximatives des constantes de proportionnalité liant les effets chromosomiques à la dose ou à son carré et donc de déduire des observations effectuées à des doses plus élevées, la fréquence de ces effets à faible dose et faible débit de dose. Pour l'induction du cancer cependant, l'hypothèse de relations quantitatives similaires avec la dose repose uniquement sur des données fragmentaires. Le Comité a estimé que si, à partir du risque d'induction de tumeurs par des rayonnements peu ionisants à 1 ou 2 grays (débit de dose élevé) on extrapolait jusqu'à la dose zéro suivant une courbe linéaire, on surestimerait jusqu'à cinq fois le risque dans des situations typiques.

51. Ces dernières années, on a obtenu beaucoup d'informations sur la transformation oncogène radio-induite de cellules mammaliennes. Des cellules deviennent cancéreuses si, après une transformation in vitro, elles peuvent former

des tumeurs malignes une fois réimplantées chez des animaux dans des conditions appropriées. La transformation in vitro est donc considérée comme un modèle, simplifié certes, de cancérogénèse radio-induite au niveau cellulaire. Les cellules exposées in vitro à des rayonnements faiblement ionisants 24 heures après l'ensemencement sont transformées suivant une cinétique complexe qui ne correspond pas aux modèles utilisés pour les autres effets cellulaires, tels que la destruction des cellules. De plus, il semble que, dans certains cas, le fractionnement de la dose (moins de 1,5 gray en tout) accroisse la transformation, ce qui est contraire aux prévisions du modèle linéaire quadratique; dans d'autres cas, par contre, il n'a clairement pas cet effet.

52. Il faudra poursuivre les recherches pour concilier ces observations contradictoires sur la nature de l'effet après irradiation fractionnée à faible dose. Plusieurs expériences indiquent que des conditions atypiques de croissance cellulaire peu de temps après la mise en culture peuvent provoquer des résultats anormaux. En fait, l'irradiation des cellules en repos ou des cellules subissant une croissance exponentielle (que l'on considère plus représentatives d'une population de cellules en division asynchrone in vivo) donne des résultats qui sont compatibles avec ceux obtenus pour d'autres effets cellulaires; ainsi par exemple, l'irradiation aux rayons gamma provoque plus souvent une transformation à des doses et débits de dose élevés qu'à des doses ou débits de dose faibles.

53. Dans le cas des neutrons, il semblerait que l'irradiation fractionnée ou à faibles débits de dose puisse accroître le taux de transformation, même à faible dose. Toutefois, cette constatation est clairement confirmée par certaines expériences sur l'induction de tumeurs chez les animaux de laboratoire mais pas par toutes. Dans d'autres expériences, l'effet d'accroissement de la transformation dû à l'irradiation fragmentée ou prolongée par neutrons n'a été observé que pour des doses intermédiaires ou fortes. Vu le manque de données sur la question et les incertitudes qui subsistent, de plus amples recherches sont nécessaires avant que l'idée d'un accroissement de l'induction du cancer dû à l'irradiation fractionnée ou prolongée par neutrons (dans les cas d'exposition unique ou à un débit de dose élevé) puisse être retenue aux fins de l'évaluation des risques. Il convient toutefois de garder cette possibilité à l'esprit, même si les fondements théoriques qui expliquent ces phénomènes ne sont pas encore solides.

54. Les plus récentes données expérimentales sur les tumeurs radio-induites chez les animaux de laboratoire ne justifient pas de révision substantielle des principales conclusions présentées dans l'annexe I du rapport de 1977. La plupart des données étayent l'idée qu'à faible dose les relations dose-effet pour les rayons X et gamma tendent à être curvilignes et concaves vers le haut. Dans ces conditions, l'induction des tumeurs est fonction du débit de dose en ce sens qu'une réduction du débit ou le fractionnement réduisent le nombre des tumeurs. Si, à partir du risque correspondant aux fortes doses administrées à des débits de dose élevés, on extrapolait jusqu'à la dose zéro suivant une fonction linéaire, on surestimerait donc, en règle générale, le risque réel à faible dose et faible débit de dose. Pourtant, dans un système expérimental de tumeurs mammaires (confirmé par des données épidémiologiques sur le cancer du sein chez la femme), la relation dose-effet, pour les rayons X et gamma, était linéaire et peu influencée par le fractionnement ou le débit de dose.

55. Dans le cas de l'irradiation par neutrons très ionisants, l'induction de tumeurs chez les animaux suit en général une courbe presque parfaitement linéaire pour les doses les plus faibles et ne semble guère dépendre du débit de dose. Dans certains cas, pourtant, on a noté un effet d'accroissement dû au fractionnement (et

peut-être aussi à une irradiation prolongée). Au-dessus d'environ 0,1 gray, la courbe tend à devenir concave vers le bas, de façon très marquée dans certains cas. Dans ces conditions, une extrapolation linéaire, pour les valeurs faibles, à partir du risque aux doses et débits de dose intermédiaires ou élevés, conduirait à une sous-estimation plus ou moins marquée.

56. Le Comité a étudié les données disponibles sur les relations dose-effet pour les tumeurs radio-induites chez l'homme. Toute cette question appelle la plus grande prudence car les observations sont pour l'instant très fragmentaires, il n'y en a pas eu du tout pour les neutrons et les données définitives sur les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki ne sont toujours pas disponibles. Par exemple, pour les rayonnements à faible densité, les données sur les relations dose-effet n'ont pas été publiées pour les tumeurs des poumons et des os et pour les rayonnements à forte densité, elles ne l'ont pas été pour les cancers de la thyroïde et du sein. Dans le cas des rayonnements à faible densité, les données disponibles (cancer du poumon, de la thyroïde et du sein) sont conformes au modèle linéaire ou linéaire quadratique. Toutefois, pour le cancer du sein, la forme linéaire prédomine peut-être car le fractionnement de la dose ne modifie guère l'incidence de ce cancer. S'agissant du cancer du poumon, la linéarité de l'effet des particules alpha dégagées par des descendants du radon ne contredit pas ce qui précède, car le facteur carré de la dose est négligeable pour ces particules. Certains doutes subsistent toutefois quant à l'ostéosarcome induit par des radionucléides émetteurs de rayonnements alpha ou beta ostéotropes. Ainsi, en dépit du caractère fragmentaire des données recueillies chez l'homme, un schéma général commence à se dessiner et permet de dégager plusieurs conclusions provisoires.

57. Pour les rayonnements peu ionisants, si on extrapole vers le bas à partir d'environ 2 grays selon une courbe linéaire, on ne surestimerait pas le risque de cancer du sein et peut-être de la thyroïde, on surestimerait légèrement le risque de leucémie et on surestimerait nettement le risque d'ostéosarcome. Faute de preuves directes, on ne peut pas évaluer le degré de surestimation pour le cancer du poumon.

58. Pour les rayonnements très ionisants, le risque de cancer du poumon dû à des irradiations cumulées par des produits de la désintégration du radon à faible débit de dose à des doses se situant en gros entre 20 et 50 sieverts ne serait ni surestimé, ni sous-estimé si l'on procède par extrapolation linéaire jusqu'à des doses très faibles. Toutefois, si on utilise les données recueillies pour des doses cumulées plus fortes, on pourrait sous-estimer notablement le risque à cause d'une stabilisation (saturation) évidente de la courbe dose-effet pour ces doses. Il faut souligner qu'il ne faudrait pas appliquer au grand public les coefficients de risque absolu pour les hommes travaillant dans les mines - dont beaucoup sont des fumeurs - sans dûment les corriger pour tenir compte de différents facteurs (consommation de cigarettes, taux de ventilation des poumons, présence d'autres polluants contaminants, etc.) qui paraissent accroître le risque chez les mineurs.

59. L'incidence de l'ostéosarcome après irradiation interne aux particules alpha par des radionucléides à longue période ostéotropes est faussée par l'existence d'une très nette relation inverse entre la dose cumulée et la période de latence, ce qui crée un seuil apparent à faible dose. Si c'est effectivement ainsi qu'il faut expliquer la forme concave vers le haut de la courbe dose-effet, une extrapolation linéaire jusqu'à l'ordre des milligrays à partir d'une dose moyenne au squelette de quelques dixièmes de grays amènerait à surestimer considérablement le risque.

60. On ne dispose actuellement pas de données sur l'induction du cancer du sein et de la leucémie chez l'homme par des rayonnements très ionisants et il est donc impossible de prédire directement ce que sera l'extrapolation des risques pour les doses faibles. D'après ce que l'on sait en général, si on pouvait déduire le risque aux doses intermédiaires à partir des données relatives aux rayonnements peu ionisants (dûment corrigés pour tenir compte de la plus grande efficacité des particules très ionisantes), une extrapolation linéaire jusqu'aux doses faibles entraînerait soit à sous-estimer, soit à estimer correctement le risque réel dans ces cas.

61. Pour les cancers radio-induits d'autres organes, on ne dispose que de données sur les animaux de laboratoire. Pour les rayonnements peu ionisants, on constate généralement que les relations dose-effet suivant une courbe concave vers le haut et que le débit de dose et le fractionnement ont des effets prononcés. Si les courbes sont les mêmes pour le cancer chez l'homme, une extrapolation linéaire des coefficients de risque (calculés pour les doses intermédiaires après irradiation aiguë) à faible dose et faible débit de dose surestimerait très probablement le risque réel, peut-être jusqu'à cinq fois. Pour les rayonnements fortement ionisants, si on disposait des valeurs pertinentes, on sous-estimerait probablement le risque en procédant à une extrapolation linéaire des doses élevées aux doses intermédiaires.

62. Après étude approfondie des données, certaines règles semblent se dégager qui pourraient contribuer indirectement à évaluer le caractère des relations dose-effet chez l'homme. On a noté que la forme de ces relations était identique chez les humains et les animaux de laboratoire dans les cas des tumeurs de plusieurs organes pour lesquels on dispose de données relativement fiables : cancer du sein et de la thyroïde (rayonnements peu ionisants) et cancer du poumon et des os (rayonnements très ionisants). Si cette tendance devait se confirmer, les connaissances tirées des études épidémiologiques faites sur l'homme à des doses intermédiaires ou élevées et de la courbe des relations dose-effet chez plusieurs espèces animales permettraient d'évaluer l'erreur systématique due à l'extrapolation linéaire des coefficients de risque à faible dose.

IV. EFFETS BIOLOGIQUES DE L'IRRADIATION PRENATALE

63. Le Comité a examiné les points suivants : les connaissances actuelles en matière de développement biologique, plus particulièrement en ce qui concerne le cerveau des embryons et foetus de mammifères; les nouvelles données sur les effets induits chez les animaux par l'irradiation in utero; et les résultats de recherches effectuées sur les enfants exposés aux rayonnements, au stade intra-utérin, lors des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki. Ces observations, ainsi que toute une série de données plus anciennes, ont servi à établir des estimations quantitatives des risques pour un certain nombre d'effets de l'irradiation in utero (mort, malformations, arriération mentale grave et cancer notamment). Etant donné les faibles doses et débits de doses auxquels on risque d'être exposé dans la pratique, ces risques sont jugés faibles par comparaison à la fréquence normale d'anomalies congénitales chez des sujets non irradiés.

64. On s'est beaucoup penché sur les conséquences de l'irradiation prénatale depuis que le Comité a examiné pour la dernière fois la question en 1977. Les nouvelles expérimentations effectuées sur des animaux irradiés in utero, les récentes observations touchant l'embryologie humaine (celle du système nerveux central en particulier) et l'étude des données dosimétriques et cliniques relatives

aux enfants victimes d'irradiation prénatale lors des explosions nucléaires d'Hiroshima et de Nagasaki ont rendu nécessaire une nouvelle étude sur la question. Il s'est également avéré nécessaire de procéder à une réévaluation détaillée d'effets tels que l'induction de transformations malignes à la suite de l'irradiation in utero, effets qui n'avaient pas été traités en détail dans le rapport de 1977.

65. Le Comité a déjà recensé et décrit les principales conséquences de l'irradiation prénatale chez les mammifères et les a classées en quatre grandes catégories, comme suit : a) induction d'effets létaux à la suite d'une exposition à des doses relativement faibles, avant ou immédiatement après la nidation de l'embryon dans la paroi utérine, ou à des doses de plus en plus fortes, à tous les stades du développement intra-utérin, que ces effets se manifestent avant ou après la naissance; b) malformations caractéristiques de la phase principale de l'organogénèse, lors de la formation des principales structures de l'organisme, et en particulier de la phase la plus active de la multiplication des cellules dans les structures concernées; c) induction de troubles de la croissance sans malformations, à tous les stades du développement, mais plus particulièrement dans la dernière phase de la grossesse; d) effets variés sur diverses structures et fonctions de l'organisme. Considérant la grande masse d'observations expérimentales disponible à l'époque, le Comité avait conclu que le mécanisme de base commun à tous ces effets était la destruction des cellules, principalement par l'induction d'aberrations chromosomiques; les différences qu'on pouvait constater étaient nettement liées à la phase du développement au cours de laquelle l'irradiation était survenue.

66. Il convient de bien voir que toutes les espèces animales sont susceptibles de connaître des anomalies congénitales, même en l'absence de toute irradiation autre que celle provenant de sources naturelles. Dans le cas de l'homme, les malformations peuvent être classées en fonction de leur cause : celles qui ont leur origine dans la mutation de gènes uniques (qui représentent 6 p. 100 environ de toutes les malformations enregistrées à la naissance); celles qui résultent d'une mauvaise interaction de plusieurs facteurs génétiques (50 p. 100 environ); celles dues à la présence d'anomalies chromosomiques (5 p. 100 environ); et celles provoquées par un certain nombre d'agents tératologiques environnementaux connus (6 p. 100 environ). Un tiers environ de l'ensemble des malformations est sans cause apparente. La fréquence des anomalies congénitales dépend dans une large mesure du moment où elles sont constatées. Si l'on considère qu'une fréquence de 6 p. 100 environ de malformations à la naissance (morbidité natale) constitue un chiffre moyen pour l'espèce humaine, il faut attribuer une fréquence plus élevée pour les embryons et foetus parce que les nouveau-nés sur lesquels on constate des malformations ne sont porteurs que de formes relativement moins graves du mal, formes compatibles avec la vie. Certaines malformations disparaissent après la naissance, mais d'autres, plus nombreuses, apparaissent plus tard sans avoir été constatées à la naissance. C'est ainsi que la fréquence globale des malformations double pratiquement chez les enfants, par rapport aux nouveau-nés. Toutefois, cette fréquence globale dépend beaucoup de toute une série de facteurs divers, tout comme l'importance numérique des différentes catégories de malformations. Il faut donc tenir compte de ce taux naturel d'anomalies innées et de ses diverses manifestations lorsqu'on évalue la capacité des rayonnements d'induire des lésions in utero.

67. Le Comité a examiné un grand nombre d'observations effectuées sur des sujets humains ou tirées d'expériences sur des primates non humains, observations qui permettent d'établir, de manière de plus en plus détaillée et précise, les

événements qui ont d'importantes conséquences radiobiologiques au cours du processus de développement. Les progrès de l'embryologie morphologique permettent de décrire avec une précision croissante les stades de développement de l'embryon humain et corroborent dans une large mesure les résultats des études cliniques effectuées de l'extérieur. Les observations les plus récentes amènent de plus en plus à penser que le cortex cérébral constitue une structure extrêmement sensible dans le développement de l'être humain, particulièrement (mais non exclusivement) aux premiers stades de la vie prénatale, de la huitième à la quinzième semaine après la fécondation. Parallèlement, l'étude microscopique du cortex cérébral permet de se faire une idée plus précise des manifestations cellulaires qui conduisent à la formation de cette structure au cours du processus de développement. Les études biochimiques reprennent ces analyses morphologiques et permettent d'avoir une description globale de la structure et des fonctions du cerveau en développement.

68. Il ressort de ces études que la formation du cortex cérébral constitue une séquence soigneusement programmée et unique d'événements au cours de laquelle la division, la migration et la maturation cellulaires interviennent simultanément. Les rapports numériques, spatiaux et chronologiques entre les différents types de cellules doivent être maintenus avec un grand degré de précision pour que le cortex cérébral puisse s'assembler correctement et que ses fonctions se développent normalement. Le bouleversement de cet enchaînement de phénomènes histologiques par l'irradiation, joint à la capacité limitée de réparation des neurones - les cellules fonctionnelles du cerveau - peut provoquer des lésions irréversibles. Que l'irradiation entrave la capacité de reproduction des cellules primitives du cerveau, qu'elle contrecarre la migration ordonnée de ces cellules vers leur emplacement définitif dans le cortex ou qu'elle freine l'instauration des connexions cellulaires appropriées, son résultat final prend la forme d'un affaiblissement de la fonction cérébrale, de la fonction mentale en particulier. Tel est le bilan, très schématique certes, qu'on peut tirer des données disponibles. Toutefois, la complexité morphologique et fonctionnelle du cortex cérébral en développement ne permet aucune interprétation simple des effets de l'irradiation qui se fonderait sur les critères applicables à d'autres tissus autorenouvelables de l'organisme.

69. On peut diviser le développement prénatal des mammifères <u>in utero</u> en trois grandes périodes : la prénidation, qui va de la fécondation à la fixation de l'embryon dans la paroi utérine; la phase principale de l'organogénèse, caractérisée par la formation des principales structures de l'organisme; et la période foetale, au cours de laquelle intervient la croissance des structures déjà formées. La durée relative de chaque période varie considérablement selon l'espèce animale considérée, de même que la durée totale de vie intra-utérine. A chaque stade de développement, le stade de différenciation ou de maturation de chaque structure par rapport à toutes les autres varie aussi considérablement selon les espèces.

70. Il n'y a eu aucune nouvelle observation sur les effets de l'irradiation au cours de la phase de prénidation en ce qui concerne des sujets humains, et ce, probablement en raison de la difficulté qu'il y a à obtenir des renseignements à ce stade. Pour les animaux toutefois, des analyses <u>in vitro</u> et <u>in vivo</u> ont permis d'obtenir nombre de nouvelles données, qui ont surtout confirmé qu'au stade de la prénidation, l'embryon est particulièrement sensible à la destruction et que cette sensibilité diminue à mesure que s'accroît la complexité du développement, avec de grandes variations des réactions en fonction du moment de l'irradiation, particulièrement au cours des premières phases du développement de l'embryon.

Selon certaines observations portant sur des rongeurs, des doses de rayonnement de l'ordre d'un dixième de gray au plus au cours de la prénidation augmenteraient notablement la mortalité.

71. En ce qui concerne l'irradiation au cours de la phase principale de l'organogenèse, les nouvelles données d'expérience concernant les animaux ont permis d'ajouter quelques détails à l'idée que l'on s'en faisait auparavant, sans toutefois modifier notablement les caractéristiques principales. A ce stade, l'induction de malformations devient la principale conséquence de l'irradiation, accompagnée parfois de troubles de la croissance touchant différentes structures ou même l'ensemble de l'organisme. En raison de l'existence de périodes de sensibilité maximale lors de la grande phase de différenciation des diverses structures, l'apparition des différents types de malformations est nettement liée au moment où survient l'irradiation. Certaines malformations, touchant le squelette en particulier, ont été très bien étudiées et liées à la dose de rayonnements absorbée, corroborant généralement une tendance curviligne; d'autres, celles touchant le système nerveux central en particulier, ont été analysées en détail sur le plan des événements cellulaires et des réactions conduisant à leur formation.

72. Contrairement aux observations tirées d'expériences sur des animaux, l'induction, par irradiation, de malformations des structures de l'organisme autres que le système nerveux central sont peu fréquentes chez les humains. Le Comité a débattu des raisons d'une telle différence. Nonobstant toute explication qui pourrait en être donnée, ces écarts entre espèces différentes doivent être interprétés comme une mise en garde contre toute projection systématique des conclusions, d'une espèce à l'autre, qui ne tiendrait pas dûment compte des caractéristiques embryologiques de chacune; faute de telles précautions, toute extrapolation, quantitative surtout, serait injustifiée.

73. Les radiolésions provoquées dans le système nerveux central des humains sont constatées pour la première fois au moment généralement considéré comme étant la fin de l'organogenèse (huit semaines après la fécondation) et se poursuivent bien avant dans la phase foetale (jusqu'à 25 semaines). Un réexamen des observations dosimétriques et cliniques portant sur les sujets irradiés in utero lors des explosions atomiques au Japon a permis de faire un grand pas en avant dans l'analyse des effets et la détermination d'un taux de risque pour l'être humain. Parallèlement, les études morphologiques et biochimiques effectuées sur des échantillons humains ont permis d'établir une corrélation nette entre la période de sensibilité maximale des structures du cerveau et la période où la division et la migration des neurones dans le cortex cérébral sont les plus intenses, étendant ainsi à l'être humain une notion qui s'est révélée valable dans les expérimentations sur les animaux.

74. Une étude portant sur près de 1 600 enfants irradiés in utero à Hiroshima et Nagasaki, pour différentes doses de rayonnements et à différents stades de développement, a permis d'observer chez une trentaine d'entre eux une arriération mentale grave, ce qui représente une fréquence bien plus élevée que la normale. Lorsque ce phénomène a été mis en rapport avec le stade de développement au moment du bombardement, il s'est avéré que l'arriération mentale ne s'observait pas jusqu'à huit semaines après la conception, que sa fréquence était maximale entre huit et 15 semaines, période qui correspond à la phase la plus intense de prolifération des neurones dans le cortex, puis devenait un peu plus faible entre 16 et 25 semaines, lorsque les tissus de soutien du cerveau se développent et que s'établissent les connexions entre les cellules neuronales. La fréquence de

l'arriération mentale et la dose de rayonnements semblent être liées par une relation linéaire, sans seuil pour la période de huit à 15 semaines, le coefficient de risque étant de 0,4 par gray. Cette fréquence est environ quatre fois plus faible au cours de la période qui va de 16 à 25 semaines. Il semblerait qu'outre ces cas d'extrême handicap mental, les enfants irradiés in utero pourraient présenter d'autres déficiences fonctionnelles du cerveau moins importantes et l'on pense que l'étude de cette population permettra d'obtenir à l'avenir de nouveaux renseignements intéressants. Certes, les connaissances radiobiologiques actuelles ne permettent pas encore d'expliquer certains aspects de ces observations, mais l'intérêt général de ces dernières ne fait guère de doute, en particulier pour la quantification du risque qui accompagne l'irradiation.

75. On a pu prouver toute une série d'effets de l'irradiation au cours des stades foetaux grâce à l'expérimentation sur des animaux, effets sur le système hématopoïétique, sur le foie et sur le rein notamment, tous ces effets survenant toutefois après une exposition à des doses assez fortes de rayonnements. Les effets sur les gonades en développement ont été particulièrement bien étudiés, sur les plans tant morphologique que fonctionnel. Il ne semble pas qu'il y ait à l'heure actuelle de véritable correspondance entre la lésion cellulaire et fonctionnelle et la dose de rayonnements mais il faut au minimum des doses de quelques dixièmes de gray pour produire des modifications de la fécondité chez diverses espèces animales.

76. On ne dispose que de données très fragmentaires sur les effets in utero de l'absorption par la mère de substances radioactives transmises ensuite au foetus en développement, étant donné, notamment, le grand nombre de variables qui peuvent influer sur la dose qui parvient finalement à l'embryon. Parmi les variables les plus importantes, il convient de mentionner : les caractéristiques physiques et chimiques des radionucléides, la voie et l'échelonnement de l'absorption et la cinétique du transfert et du métabolisme chez la mère, à travers le placenta et vers le foetus. On ne dispose d'une information un peu plus étoffée que sur quelques nucléides qui ont une importance pratique (tritium, plutonium et iode), aussi faut-il de toute évidence étendre, de manière systématique, la collecte des données à d'autres nucléides et étudier une gamme suffisamment large de concentrations et de doses de tissus.

77. On a pu signaler un certain nombre de facteurs physiques et chimiques qui semblent modifier la réaction des mammifères en développement mais, là encore, les données disponibles ne sont pas suffisamment nombreuses pour qu'on puisse généraliser. Parmi les facteurs physiques, tant le type de rayonnement que son énergie, pour une efficacité biologique relative (EBR) des neutrons de l'ordre de 5 à des doses intermédiaires, ont été examinés de manière assez approfondie. On a également étudié le fractionnement et l'étalement de la dose pour des rayonnements ionisants tant à forte qu'à faible densité et ces expériences ont régulièrement produit des effets moindres en comparaison avec les doses administrées en une seule fois. Le bilan que l'on peut tirer de ces observations est cependant assez vague et des lacunes évidentes subsistent dans nos connaissances sur la question. Parmi les facteurs chimiques, il s'est avéré que (du point de vue qualitatif du moins) l'oxygène et diverses substances radioprotectrices et radiosensibilisatrices provoquent dans les tissus en développement des modifications analogues à celles observées sur des tissus adultes. On note également quelques résultats de recherches effectuées ici ou là sur des traitements combinés de l'irradiation au moyen d'autres agents, mais il faudrait une étude bien plus systématique pour corroborer certaines conclusions tirées de ces recherches, en particulier celles touchant les traitements qui agissent par synergie.

78. Le Comité a examiné de manière assez approfondie les données disponibles sur l'induction de tumeurs chez les animaux irradiés au stade prénatal, afin de comparer la prédisposition de ces dernières à celle des animaux irradiés après la naissance. De telles comparaisons s'avèrent néanmoins particulièrement difficiles en raison des différences d'espèce, de souche et de sexe, de l'absence d'analyses prolongées des réactions en fonction du moment de l'irradiation et de la dose de rayonnement et de l'interaction de divers aboutissements biologiques. De l'avis du Comité, les données disponibles ne démontrent pas l'existence d'une plus grande prédisposition à la carcinogenèse chez les animaux irradiés in utero, mais semblent indiquer au contraire une prédisposition moindre. Les différences de type de tumeurs constatées chez les animaux, selon que ces derniers ont été irradiés avant ou après la naissance, constituent probablement la conclusion la plus cohérente que l'on puisse tirer des travaux analysés, conclusion qui n'est guère surprenante étant donné les différences de niveau de développement des sujets au moment de l'irradiation.

79. Chez les sujets humains, les preuves d'induction de tumeurs par irradiation au stade prénatal proviennent essentiellement de deux grandes sources : en premier lieu, les enfants qui ont survécu à une irradiation in utero à Hiroshima et Nagasaki et qui continuent de ne présenter aucune tendance cancérigène excessive selon les études effectuées jusqu'ici; en second lieu, deux grandes études rétrospectives portant sur les enfants irradiés in utero pour des raisons médicales. Chez ce dernier groupe d'enfants, on observe systématiquement une fréquence des cas de tumeur et de leucémie au cours des premières 10 à 15 années de vie postnatale plus élevée de 50 p. 100 environ par rapport à la fréquence normale, pour les doses faibles (mais pas très bien connues) auxquelles ces enfants ont été exposés. La correction de ces données d'un certain nombre de facteurs sociaux et médicaux qui auraient pu biaiser le lien entre l'irradiation et la fréquence des tumeurs n'a pas suffi à éliminer entièrement la corrélation. Le Comité a passé en revue et examiné plusieurs contradictions entre les résultats d'expérimentations et les observations faites sur des sujets humains, ainsi qu'entre les observations épidémiologiques elles-mêmes.

80. Outre l'existence même de ce lien, qui semble suffisamment bien établie, la question la plus importante à cet égard a trait au caractère causal du traitement par irradiation au stade prénatal dans l'augmentation de la fréquence des leucémies et cancers au stade postnatal. Le Comité estime que ce qui importe avant tout ici, c'est l'existence d'un lien. Rejeter les relations de causalité en arguant de la contradiction globale entre les observations expérimentales et les observations épidémiologiques reviendrait à faire passer des considérations scientifiques avant la nécessité concrète de prévoir tout risque éventuel. Le Comité a donc décidé, à toutes fins utiles, d'accepter provisoirement le caractère causal du lien, tout en soulignant qu'il le fait pour des raisons de simple prudence et non sur la base de conclusions scientifiques solidement établies.

81. En fin d'examen, le Comité a essayé d'estimer quantitativement le risque d'un certain nombre d'effets de l'irradiation in utero (mortalité, induction de malformations, d'arriération mentale, de tumeurs et de leucémie) et de rattacher ces valeurs aux phases de la grossesse auxquelles elles s'appliquent. Compte tenu d'un certain nombre d'hypothèses qui obligent à nuancer les conclusions, on peut considérer que, pour les faibles doses auxquelles on risque d'être exposé dans la pratique, le risque global est relativement faible (à 0,01 gray, pas plus de 0,002 pour une naissance vivante) par rapport à la fréquence normale des malformations chez les sujets non irradiés, qui est de l'ordre de 0,06 chez l'être humain.

Notes

1/ Le Comité scientifique a été créé par l'Assemblée générale à sa dixième session. Son mandat est énoncé dans la résolution 913 (X). Il se composait initialement des Etats Membres suivants : Argentine, Australie, Belgique, Brésil, Canada, Egypte, Etats-Unis d'Amérique, France, Inde, Japon, Mexique, Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord, Suède, Tchécoslovaquie et Union des Républiques socialistes soviétiques. L'Assemblée générale ayant décidé, dans sa résolution 3154 C (XXVIII), d'en élargir la composition, il comprend maintenant également l'Indonésie, le Pérou, la Pologne, la République fédérale d'Allemagne et le Soudan.

2/ Les précédents rapports détaillés du Comité à l'Assemblée générale ont été publiés comme : Documents officiels de l'Assemblée générale, treizième session, Supplément No 17 (A/3838); ibid., dix-septième session, Supplément No 16 (A/5216); ibid., dix-neuvième session, Supplément No 14 (A/5814); ibid., vingt et unième session, Supplément No 14 (A/6314 et Corr.1); ibid., vingt-quatrième session, Supplément No 13 (A/7613 et Corr.1); ibid., vingt-deuxième session, Supplément No 25 (A/8715 et Corr.1); ibid., trente-deuxième session, Supplément No 40 (A/32/40); et ibid., trente-septième session, Supplément No 45 (A/37/45). Ces documents seront désignés ci-après comme les rapports de 1958, 1962, 1964, 1966, 1969, 1972, 1977 et 1982 respectivement. Le rapport de 1972 avec ses appendices et annexes scientifiques a également été publié sous le titre : Rayonnements ionisants : Niveaux et effets, vol. I : Niveaux (publication des Nations Unies, numéro de vente : F.72.IX.17) et vol. II : Effets (publication des Nations Unies, numéro de vente : F.72.IX.18). Le rapport de 1977, avec ses appendices et annexes scientifiques, a été publié sous le titre : Sources et effets des rayonnements ionisants (publication des Nations Unies, numéro de vente : F.77.XI.1). Le rapport de 1982, avec ses appendices et annexes scientifiques, a été publié sous le titre : Les rayonnements ionisants : leurs sources et leurs effets biologiques (publication des Nations Unies, numéro de vente : F.82.IX.8).

APPENDICE I

Liste des experts ayant assisté aux trente et unième à trente-cinquième sessions du Comité en qualité de représentants ou de membres de délégations nationales

ALLEMAGNE, REPUBLIQUE FEDERALE D'

A. Kaul (représentant), F. E. Stieve, U. Ehling, W. Jacobi, H. Kriegel, C. Streffer

ARGENTINE

D. Beninson (représentant), D. Cancio, A. J. Gonzalez

AUSTRALIE

K. H. Lokan (représentant)

BELGIQUE

M. Errera (représentant), J. Maisin (représentant), J. B. T. Aten, F. H. Sobels, A. D. Tates

BRESIL

L. R. Caldas (représentant), E. Penna Franca (représentant)

CANADA

E. G. Létourneau (représentant), A. M. Marko (représentant), W. R. Bush, G. C. Butler, D. K. Myers

EGYPTE

S. El-Din Hashish (représentant), M. El-Kharadly

ETATS-UNIS D'AMERIQUE

R. D. Moseley (représentant), R. E. Anderson, R. Baker, C. Edington, J. H. Harley, H. H. Rossi, W. L. Russell, P. B. Selby, W. K. Sinclair, J. W. Thiessen, H. O. Wyckoff

FRANCE

H. Jammet (représentant), P. Pellerin, A. Bouville, R. Coulon, B. Dutrillaux, J. Lafuma, R. Masse

INDE

K. Sundaram (représentant)

INDONESIE

A. Baiquni (représentant), M. Ridwan (représentant), O. Iskandar (représentant)

JAPON

T. Kumatori (représentant), J. Inaba, R. Ichikawa, Y. Kameyama, A. Kasai, A. Yamato

MEXIQUE

J. R. Ortiz Magaña (représentant)

PEROU

M. Zaharia (représentant), L. V. Pinillos Ashton (représentant)

POLOGNE

Z. Jaworowski (représentant)

ROYAUME-UNI DE GRANDE-BRETAGNE ET D'IRLANDE DU NORD

J. Dunster (représentant), J. H. Edwards, K. E. Halnan, P. S. Harper, A. Searle

SOUDAN

A. Hidayatalla (représentant), A. A. Yousif

SUEDE

B. Lindell (représentant), K. Edvarson, L.-E. Holm, K. G. Lüning, S. Mattsson, J. O. Snihs, J. Valentin, G. Walinder

TCHECOSLOVAQUIE

M. Klímek (représentant)

UNION DES REPUBLIQUES SOCIALISTES SOVIETIQUES

L. A. Ilyin (représentant), A. Guskova (représentant), E. Golubkin, D. F. Khokhlova, A. A. Moiseev, Yu. I. Moskalev, V. Pavlinov, O. Pavlovsky, V. V. Redkin, V. A. Shevchenko

APPENDICE II

Liste des fonctionnaires et des consultants scientifiques qui ont collaboré avec le Comité à la rédaction du rapport

A. Czeizel

A. M. Kellerer

J. Liniecki

K. Sankaranarayanan

G. Silini

F. D. Sowby

APPENDICE III

Liste des rapports reçus par le Comité

1. On trouvera ci-après la liste des rapports que le Comité a reçus des gouvernements entre le 11 novembre 1982 et le 14 avril 1986.

2. Les rapports reçus par le Comité avant le 11 novembre 1982 ont été indiqués dans les annexes aux précédents rapports du Comité à l'Assemblée générale.

Cote du document	Pays	Titre
A/AC.82/G/L. 1673	Tchécoslovaquie	The values of strontium-90 concentration in vertebrae, 11 novembre 1982
1674	Union des Républiques socialistes soviétiques	Ingestion of global strontium-90 and caesium-137 with the food ration of the population of the Soviet Union 1976-1979, 11 novembre 1982
1675	Allemagne, République fédérale d'	Environmental radioactivity and radiation levels - annual report 1979, 11 novembre 1982
1676	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord	Radioactive fallout in air and rain: results to the end of 1981, 11 novembre 1982
1677	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord	Environmental radioactivity surveillance programme: results for the UK for 1981, 11 novembre 1982
1678	Suisse	Vingt-cinquième rapport de la Commission fédérale de la radioactivité pour l'année 1982, 15 novembre 1982
1679	Union des Républiques socialistes soviétiques	Combined effects of radionuclides and external irradiation on the organism of rats, 23 novembre 1982
1680	Union des Républiques socialistes soviétiques	Studies on the radiation health in the Russian Soviet Socialist Republic (RSFSR) following the stratospheric fallout of strontium-90 and caesium-137 1963-1978, 23 novembre 1982

Cote du document	Pays	Titre
1681	Union des Républiques socialistes soviétiques	Calculations of microdosimetry characteristics for heavy charged particles with energy levels of 2-10 MeV/nucleon, 23 novembre 1982
1682	Tchécoslovaquie	The values of stable strontium in vertebrae, femoral diaphyses, and their ratio in different age groups (1970-1973), 26 novembre 1982
1683	Allemagne, République fédérale d'	Environmental radioactivity and radiation levels - annual report 1980, 14 février 1983
1684	Union des Républiques socialistes soviétiques	Combined effects of radiation and chemical factors, 13 avril 1983
1685	France	Surveillance de la radioactivité en 1981, 27 juin 1983
1686	Belgique	Radioactivité mesurée à Mol en 1980, 27 juin 1983
1687	Etats-Unis d'Amérique	Environmental Measurements Laboratory: environmental report, 1 May 1982, 27 septembre 1983
1688	Etats-Unis d'Amérique	Environmental Measurements Laboratory: Worldwide deposition of strontium-90 through 1981, 27 septembre 1983
1689	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord	Radioactive fallout in air and rain: results to the end of 1982, 27 septembre 1983
1690	Nouvelle-Zélande	Environmental Radioactivity Annual Report 1982, 11 novembre 1983
1691	Tchécoslovaquie	Lung cancer in exposed human populations and dose-effects relationship - July 1983, 29 février 1984

Cote du document	Pays	Titre
1692	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord	Environmental radioactivity surveillance programme: results for the UK for 1982, 29 février 1984
1693	Union des Républiques socialistes soviétiques	Brief results of a study into the combined effect of ionizing radiation and other environmental factors in the Ukrainian SSR, 12 mars 1984
1694	Union des Républiques socialistes soviétiques	Relative biological effectiveness of protons and heavy ions, 12 mars 1984
1695	Union des Républiques socialistes soviétiques	Study of the vertical migrations of radionuclides in the bottom deposits and soil of a body of water with no through current, 12 mars 1984
1696	Etats-Unis d'Amérique	Environmental Measurements Laboratory: Graphic presentation of strontium-90 fallout data 1954-1982, 19 mars 1984
1697	Suisse	Vingt-sixième rapport de la Commission fédérale de la radioactivité pour l'année 1984, 26 avril 1984
1698	France	Surveillance de la radioactivité en 1982, 30 avril 1984
1699	Union des Républiques socialistes soviétiques	Mechanisms of the competitive effects of iron on the exchange processes of plutonium-239 in the organism, 31 mai 1984
1700	Nouvelle-Zélande	Environmental Radioactivity Annual Report 1983, 27 septembre 1984
1701	Etats-Unis d'Amérique	Strontium-90 in the U.S. Diet, 1982, 5 octobre 1984
1702	Etats-Unis d'Amérique	Worldwide deposition of strontium-90 through 1982, 5 octobre 1984

Cote du document	Pays	Titre
1703	Japon	Radioactivity Survey Data in Japan, No 65, juin 1983, 6 décembre 1984
1704	Suisse	Vingt-cinquième rapport de la Commission fédérale de la radioactivité pour l'année 1983, 11 janvier 1985
1705	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord	Environmental radioactivity surveillance programme: results for the UK for 1983, 25 janvier 1985
1706	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord	The radiation exposure of the UK population - 1984 review, 6 mars 1985
1707	Etats-Unis d'Amérique	The high altitude sampling program: radioactivity in the stratosphere, 6 mars 1985
1708	Allemagne, République fédérale d'	Environmental radioactivity and radiation levels in the years 1981/82, 6 mars 1985
1709	Etats-Unis d'Amérique	Strontium-90 in the human bone in the US, 1982, 6 mars 1985
1710	Etats-Unis d'Amérique	Annual report of the surface air sampling program (EML-440), 24 juin 1985
1711	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord	Radioactive fallout in air and rain: results to the end of 1983, 24 juin 1985
1712	Japon	Radioactivity Survey Data in Japan, No 68, mars 1984, 24 juin 1985
1713	Japon	Radioactivity Survey Data in Japan, No 69, juin 1984, 24 juin 1985
1714	Union des Républiques socialistes soviétiques	Radiation doses of workers using radio-isotope devices in industry, 2 juillet 1985

Cote du document	Pays	Titre
1715	Union des Républiques socialistes soviétiques	Justification of assessments of the carcinogenic risk associated with low-dose radiation, 2 juillet 1985
1716	Union des Républiques socialistes soviétiques	Assessment of the possibility of using an iron preparation for optimal monitoring of the plutonium-239 content in the human body, 2 juillet 1985
1717	Union des Républiques socialistes soviétiques	Radiation loads from pharmaceutical preparations marked by radioactive iodine isotopes, 2 juillet 1985
1718	Union des Républiques socialistes soviétiques	The effects of differences in the radio-sensitivity of cells in certain persons to the accuracy of the extrapolation of dose ratios to low-dose values, 2 juillet 1985
1719	Union des Républiques socialistes soviétiques	Quantitative evaluation of the diagnostic informativeness of the test for the absorption of radioiodine by the thyroid gland in various forms of thyroidal pathology, 2 juillet 1985
1720	Union des Républiques socialistes soviétiques	Radiation exposure of the population of the USSR during 1981-1982 as a result of the use of ionizing radiation sources for medical diagnostic purposes, 2 juillet 1985
1721	Union des Républiques socialistes soviétiques	Site approach in the simulation of survival curves as a function of radiation quality, 2 juillet 1985
1722	Union des Républiques socialistes soviétiques	On the assessment of the effects of incorporated radionuclides and external radiation on the basis of non-stochastic effects, 2 juillet 1985

Cote du document	Pays	Titre
1723	Nouvelle-Zélande	Environmental Radioactivity Annual Report 1984, 15 juillet 1985
1724	Union des Républiques socialistes soviétiques	The influence of non-radiation factors on the kinetics of radioactive iodine metabolism in the thyroid, 22 août 1985
1725	Union des Républiques socialistes soviétiques	Some problems of biological effects under the combined action of nitrogen oxides, their metabolites and radiation, 22 août 1985
1726	Etats-Unis d'Amérique	Occupational exposure to ionizing radiation in the United States - a comprehensive review for the year 1980 and a summary of trends for the years 1960-1985, 29 août 1985
1727	Etats-Unis d'Amérique	Environmental Measurements Laboratory: Worldwide deposition of strontium-90 through 1983, 4 novembre 1985
1728	Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord	Radioactive fallout in air and rain: results to the end of 1984, 4 février 1986
1729	Suisse	Vingt-huitième rapport de la Commission fédérale de la radioactivité pour l'année 1984, 27 mars 1986
1730	Japon	Radioactivity Survey Data in Japan, No 70, septembre 1984, 27 mars 1986
1731	Japon	Radioactivity Survey Data in Japan, No 71, décembre 1984, 27 mars 1986

كيفية الحصول على منشورات الأمم المتحدة

يمكن الحصول على منشورات الأمم المتحدة من المكتبات ودور التوزيع في جميع أنحاء العالم . استعلم عنها من المكتبة التي تتعامل معها أو اكتب إلى : الأمم المتحدة ، قسم البيع في نيويورك أو في جنيف .

如何购取联合国出版物

联合国出版物在全世界各地的书店和经售处均有发售。请向书店询问或写信到纽约或日内瓦的联合国销售组。

HOW TO OBTAIN UNITED NATIONS PUBLICATIONS

United Nations publications may be obtained from bookstores and distributors throughout the world. Consult your bookstore or write to: United Nations, Sales Section, New York or Geneva.

COMMENT SE PROCURER LES PUBLICATIONS DES NATIONS UNIES

Les publications des Nations Unies sont en vente dans les librairies et les agences dépositaires du monde entier. Informez-vous auprès de votre libraire ou adressez-vous à : Nations Unies, Section des ventes, New York ou Genève.

КАК ПОЛУЧИТЬ ИЗДАНИЯ ОРГАНИЗАЦИИ ОБЪЕДИНЕННЫХ НАЦИЙ

Издания Организации Объединенных Наций можно купить в книжных магазинах и агентствах во всех районах мира. Наводите справки об изданиях в вашем книжном магазине или пишите по адресу: Организация Объединенных Наций, Секция по продаже изданий, Нью-Йорк или Женева.

COMO CONSEGUIR PUBLICACIONES DE LAS NACIONES UNIDAS

Las publicaciones de las Naciones Unidas están en venta en librerías y casas distribuidoras en todas partes del mundo. Consulte a su librero o diríjase a: Naciones Unidas, Sección de Ventas, Nueva York o Ginebra.

Litho in United Nations, New York 00500 18389—August 1986—1,400