

# EFFETS INTERGÉNÉRATIONNELS DES RAYONNEMENTS IONISANTS : REVUE DE LITTÉRATURE À PARTIR DE DONNÉES HUMAINES

*GT CIPR – 03/12/2024*

*Clémence BAUDIN  
Dominique LAURIER  
Aidana AMRENOVA*

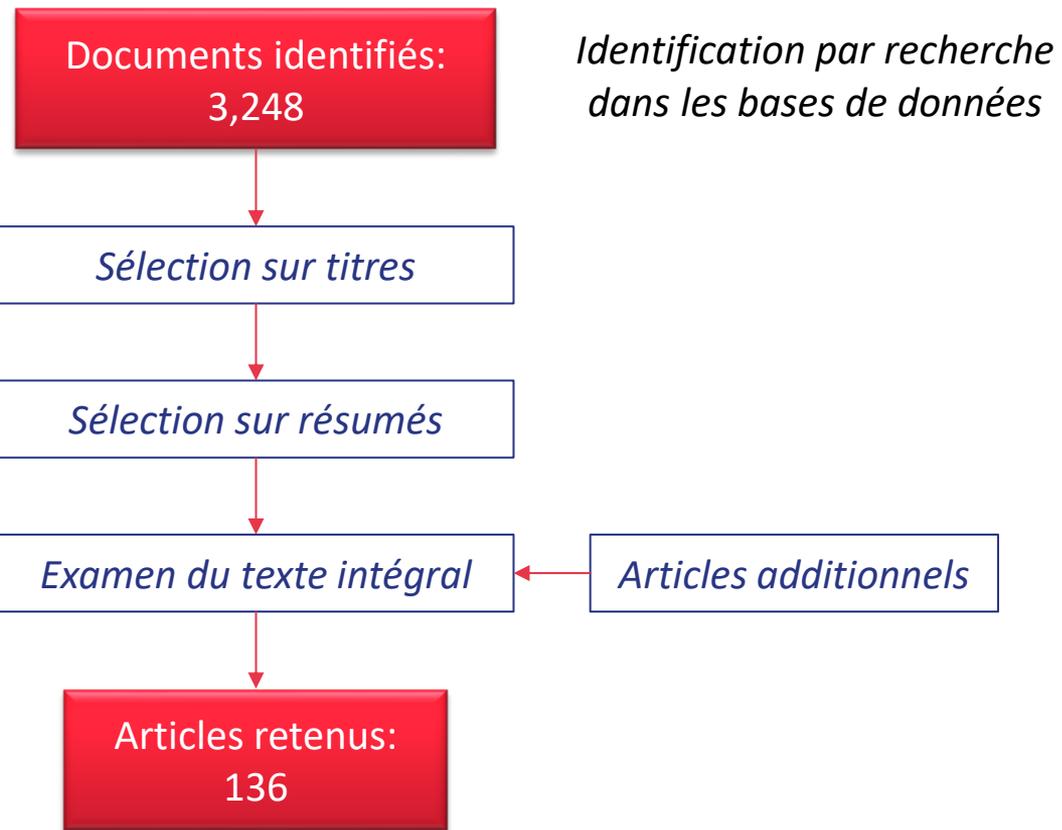
- ❖ Les rayonnements ionisants (RI) provoquent des **effets intergénérationnels chez les animaux** de laboratoire exposés à des doses modérées à élevées (UNSCEAR, 2001).
- ❖ Les risques de dommages génétiques dus aux RI ont été introduits dans les recommandations de la CIPR (CIPR 1956) et **considérés comme des effets stochastiques** (CIPR 1977).
- ❖ Les effets des RI sur les descendants reste aujourd'hui une **préoccupation majeure** des personnes exposées aux RI (post-accident, patients...).
- ❖ **Plusieurs études sur les effets héréditaires chez les humains** à la suite de différents types d'exposition. Aucune preuve évidente d'effet.
- ❖ **Pas d'examen systématique** de la littérature antérieure.



## Critères d'inclusion des études

### Quels sont les effets d'une exposition pré-conceptionnelle aux RI sur la descendance et les générations suivantes ?

<b>Population</b>	Parents exposés aux RI avant conception + leurs descendants
<b>Exposition</b>	Toutes conditions d'exposition (sauf radiothérapie pour éviter le biais lié à « l' héritage » cancer)
<b>Mots clés</b>	'transgenerational', 'hereditary', 'offspring', 'preconception', 'descendant', 'radiation', 'ionizing radiation', 'neutron', 'instability', 'health effect', 'genetic', 'genomic', 'epidemiology', 'nontargeted', 'congenital', 'stillbirth'
<b>Effets considérés</b>	Prématurité, aberrations chromosomiques, décès néonatal, mortalité périnatale, malformations congénitales majeures, cancers chez les descendants, maladies multifactorielles, modification du rapport de masculinité, mortalité toutes causes confondues, durée de vie
<b>Mesures d'effet</b>	ERR, RR, OR, HR, SMR, SIR
<b>Type d'études</b>	Cohortes, cas-témoins, longitudinales, transversales, rétrospectives, prospectives <u>Publication</u> entre 1988 et 2021 <u>Exclusion</u> : abstracts, livres, éditoriaux, thèses et rapports de cas, articles de synthèse



<b>Thème</b>	<b>N études</b>
<b>Anomalies congénitales</b>	24
<b>Mort fœtale/mortalité périnatale</b>	13
<b>Petits poids à la naissance</b>	11
<b>Autres issues de grossesse (sex ratio, infertilité, prématurité...)</b>	9
<b>Anomalies génomiques</b>	23
<b>Cancers solides et non solides</b>	38
<b>Maladies non cancéreuses et mortalité</b>	4

Situat

→ **MAIS** de nombreuses limites méthodologiques dans les études épidémiologiques examinées ont été identifiées

Beaucoup d'entre elles ont:

- Petite population d'étude
- Aucune information/évaluation d'exposition
- Non dissociation de l'expo avant/après conception chez les mères
- Biais de mémoire pour les études par questionnaire
- Études (très) anciennes
- Pas de collaborations internationales
- Possible biais de publication
- Faible taux de réponse...

Premier auteur, année	Pays	Conception de l'étude	Type d'exposition	Population de l'étude	Indicateur d'exposition / dose	Outcome	Méthode d'analyse
Yamada et al. 2021	Japon	Cohorte	Environnementale Aiguë Externe	Une cohorte d'enfants de <b> survivants de la bombe atomique </b> (N = 71 603)	Estimation de la dose aux gonades basée sur le système de dosimétrie 2002 : dose moyenne de 0,02 et 0,03 Gy aux gonades paternelles et maternelles, respectivement.	Principales malformations congénitales et décès périnataux	Régression binomiale ajustée (âge maternel et paternel à la naissance, parité maternelle, consanguinité, année de naissance de l'enfant, sexe de l'enfant et ville d'enregistrement)

Principaux résultats	Conclusion des auteurs	Évaluation de la qualité des points forts et des limites
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque accru de décès périnatal dans les 14 jours par rapport à la dose gonadique parentale totale (ERR/Gy=0,21, IC 95% : 0,00-0,42).</li> <li>• Absence d'association statistiquement significative entre les malformations majeures et la dose gonadique paternelle, maternelle et totale</li> </ul>	<p><b>Risque élevé de malformation majeure et de décès périnatal en relation avec l'exposition des parents aux RI, mais la plupart des estimations n'étaient pas statistiquement significatives.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Grande taille de l'échantillon</li> <li>+ Évaluation de la dose individuelle</li> <li>+ Exposition avant la conception</li> <li>+ Calcul de la dose-réponse</li> <li>- Manque d'informations sur le mode de vie et les facteurs socio-économiques des parents</li> </ul>

Premier auteur, année	Pays	Conception de l'étude	Type d'exposition	Population de l'étude	Indicateur d'exposition / dose	Outcome	Méthode d'analyse
Yeager et al. 2021	Ukraine	Trio study	Professionnel / Environnemental  Chronique  Externe / interne	Enfants (N=130) nés de couples mère-père (N=105) enrôlés comme <b>travailleurs du nettoyage ou évacués après l'accident de Tchernobyl</b>	- Dose gonadique cumulée du père : moyenne de 365 mGy [0-4 080] ;  - Dose maternelle : moyenne 19 mGy [0-550]	Taux de mutations de novo (DNM)	Régression multiple ajustée pour le lot de séquençage, l'âge maternel et paternel, et le tabagisme maternel et paternel.

Principaux résultats	Conclusion des auteurs	Évaluation de la qualité des points forts et des limites
<ul style="list-style-type: none"> <li>Taux, répartition par classe et répartition par type de variants mononucléotidiques (SNV) des DNM chez les enfants adultes nés de parents exposés aux RI sont comparables à ceux rapportés dans la population générale.</li> <li>Pas d'effet du rayonnement sur les classes spécifiques de DNM (SNV, indels, variants complexes ou clusters).</li> </ul>	<p><b>Rien ne permet d'affirmer que les RI ont un effet intergénérationnel sur l'ADN germinale chez l'homme.</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Protocole d'étude bien conçu</li> <li>+ Estimation de la dose individuelle</li> <li>+ Analyse statistique adaptée et ajustement en fonction de l'âge des parents</li> <li>+ Grande taille de l'échantillon</li> </ul>



## Conclusions des revues systématiques

- **Grande hétérogénéité des critères d'évaluation**
- **Limites méthodologiques des études épidémiologiques**
- **Aucune preuve cohérente d'effets sur les descendants des populations humaines exposées**
- **« Les preuves sont insuffisantes pour déterminer si l'effet sur la santé est associé ou non à l'exposition des parents aux rayonnements avant la conception ».**
- **« Si des effets néfastes sur la santé apparaissent chez les enfants de parents exposés, ces effets sont faibles et difficiles à mesurer de manière reproductible ».**

❖ **Études non incluses, mais pertinentes (synthèses):**

- ❖ Boice 2020: événements de grossesse et maladies génétiques dues à l'exposition aux retombées radioactives de l'essai de bombe atomique Trinity de 1945 aux États-Unis
  - ➔ « *la probabilité d'effets transgénérationnels discernables est écartée* »
- ❖ Inserm 2020: conséquences sanitaires des essais nucléaires en Polynésie française
  - ➔ « *limites méthodologiques [...] les éventuelles conséquences intergénérationnelles de l'exposition aux RI chez l'homme n'ont pas encore été confirmées* »
- ❖ Frangione 2022: méta-analyse sur l'exposition à de faibles doses de RI et les effets indésirables à la naissance chez l'humain
  - ➔ « *Les résultats suggèrent que les RI augmentent le risque d'issues défavorables à la naissance* » mais pas capable de séparer entre l'exposition avant/après conception.

## Effets de la radiothérapie chez les enfants nés de parents traités pour un cancer ?

- Constitue le plus grand groupe de personnes exposées à de **fortes doses de RI avant conception**,
- Large gamme de doses gonadiques,
- **Plusieurs groupes de comparaison** facilement disponibles (ex. frères et sœurs),
- Survivants du cancer sont tout à fait **disposés à participer à des études** sur la santé,
- **Accès aux dossiers médicaux détaillés** qui facilitent à la fois l'estimation précise des doses gonadiques et l'évaluation des facteurs potentiellement confondants.
  
- **Radioprotection** : faut-il avoir une vigilance particulière lors du traitement de futurs parents ?



Et ailleurs...

## Effets de la radiothérapie chez les enfants nés de parents traités pour un cancer ?

- **Boice 2020** : un paragraphe portant sur les études principales traitant ce sujet
  - Fait état d'une grande étude internationale: ***Childhood Cancer Survivor Study*** (CCSS)
    - 4 pays (USA, Canada, Finlande, Danemark)
    - 35 800 enfants de 21 205 parents survivants d'un cancer diagnostiqué entre 1970-1986
    - dose moyenne aux gonades pour les hommes : 500 mGy // pour les femmes : 1 200 mGy
  - **Résultats** :
    - Aucune association entre les malformations congénitales et les doses gonadiques n'a été trouvée, ni avec le sex ratio, ni avec des marqueurs moléculaires
    - Associations trouvées entre doses thérapeutiques élevées à l'utérus des femmes et fausses couches, accouchements prématurés et mortinatalité
      - ➔ MAIS ces issues défavorables de la grossesse ont été attribuées à un effet déterministe d'un utérus endommagé et non à un effet génétique ou héréditaire de l'exposition aux RI

- **Pas d'effet transgénérationnels des RI observé chez l'humain quel que soit le type d'exposition**
- **Qu'est-ce qui explique les divergences apparentes entre les études cellulaires/animales et les études sur la santé humaine ?**
- **Il est possible que les effets transgénérationnels soient limités à des périodes relativement courtes après l'exposition et, chez les humains, la conception à court terme après l'exposition est probablement rare (Little et al. 2013).**
- **Un examen systématique de la littérature chez les enfants nés de survivants d'un cancer traité par radiothérapie pourrait être opportun car inexistant à l'heure actuelle**



RÉPUBLIQUE  
FRANÇAISE

*Liberté  
Égalité  
Fraternité*

**IRSN**

INSTITUT DE RADIOPROTECTION  
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

**MERCI DE VOTRE ATTENTION**