Radioprotection : Exposition aux rayonnements ionisants et effets sanitaires

Risques liés aux faibles doses : point de vue médical

Jean-Philippe VUILLEZ

SFMN

PUPH Biophysique et Médecine Nucléaire

Responsable de la Clinique Universitaire de Médecine Nucléaire – Pôle d'Imagerie

CHU de Grenoble CS 10217 38043 Grenoble Cedex 9 FRANCE

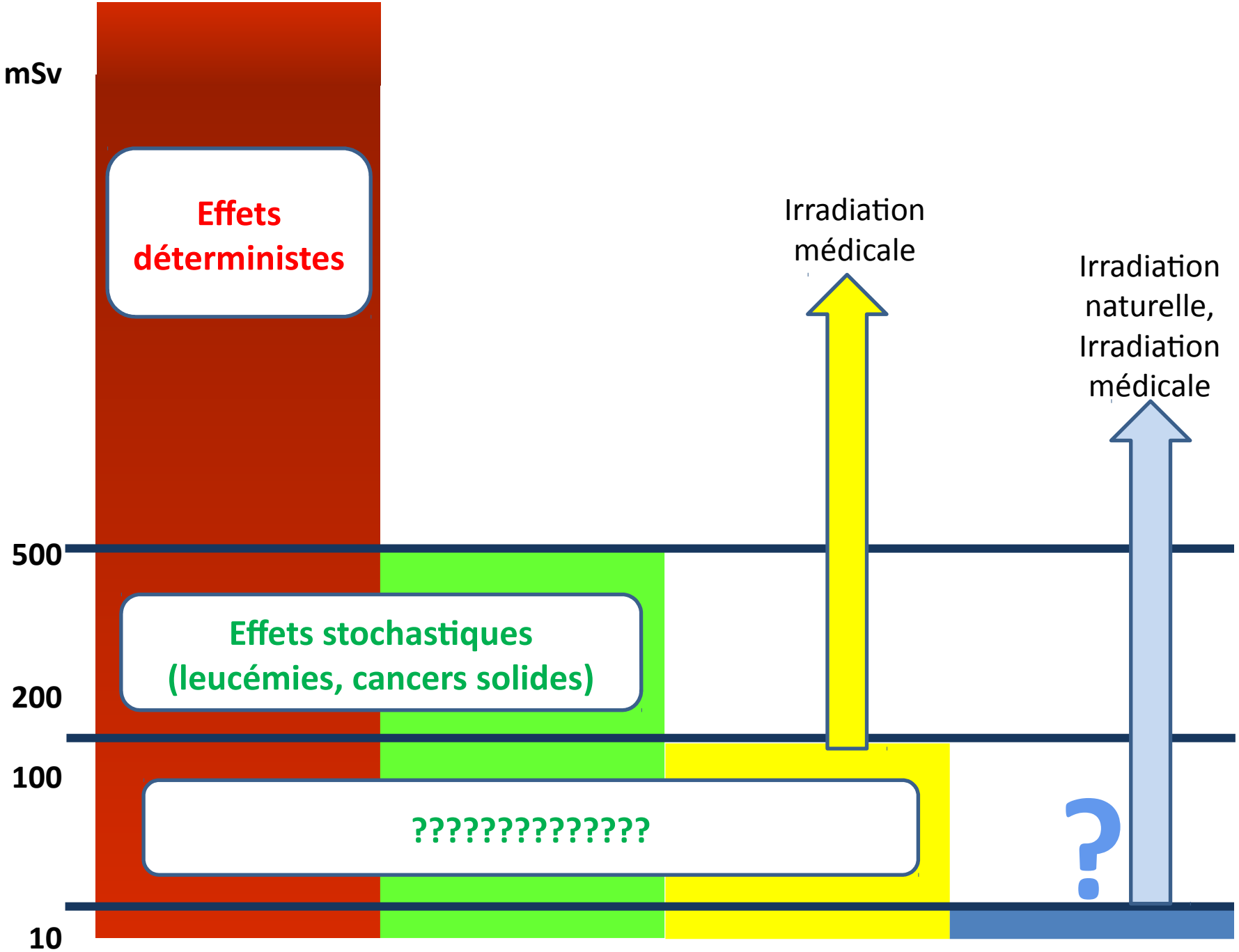
INSERM U-1039 Radiopharmaceutiques Biocliniques

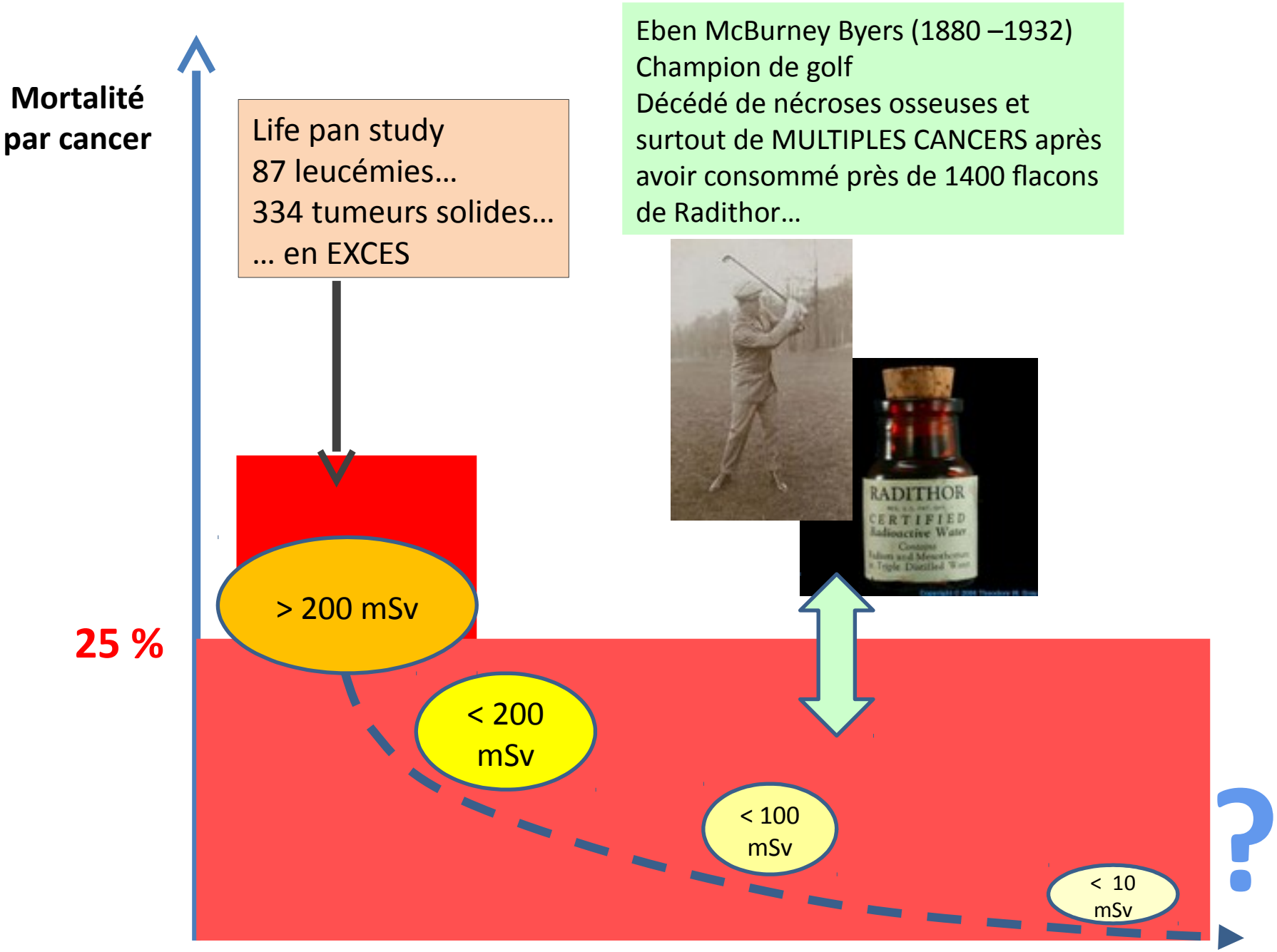
Université Grenoble Alpes - Site santé

Effets des rayonnements en fonction de la dose et du débit de dose…

- Effets déterministes
  - Fortes doses
  - Seuil
  - Gravité proportionnelle à la doses
  - Immédiats, traduction clinique rapide ou différée, séquelles fréquentes

- Effets stochastiques… par définition inconstants !
  - Après des dose fortes si les cellules survivent…
  - Après des doses faibles…
  - … voire très faibles ? « Dogme » de l'absence de seuil
  - … ce qui se traduit par la **« Relation Linéaire Sans Seuil »** (RLSS)


mSv
Effets déterministes
Irradiation médicale
Irradiation naturelle, Irradiation médicale
500
Effets stochastiques (leucémies, cancers solides)
200
100
??????????????
?
10


Mortalité par cancer
Life pan study
87 leucémies…
334 tumeurs solides…
… en EXCES
Eben McBurney Byers (1880 –1932)
Champion de golf
Décédé de nécroses osseuses et surtout de MULTIPLES CANCERS après avoir consommé près de 1400 flacons de Radithor…
RADITHOR
CERTIFIED
Radioactive Water
25 %
> 200 mSv
< 200 mSv
< 100 mSv
< 10 mSv
?

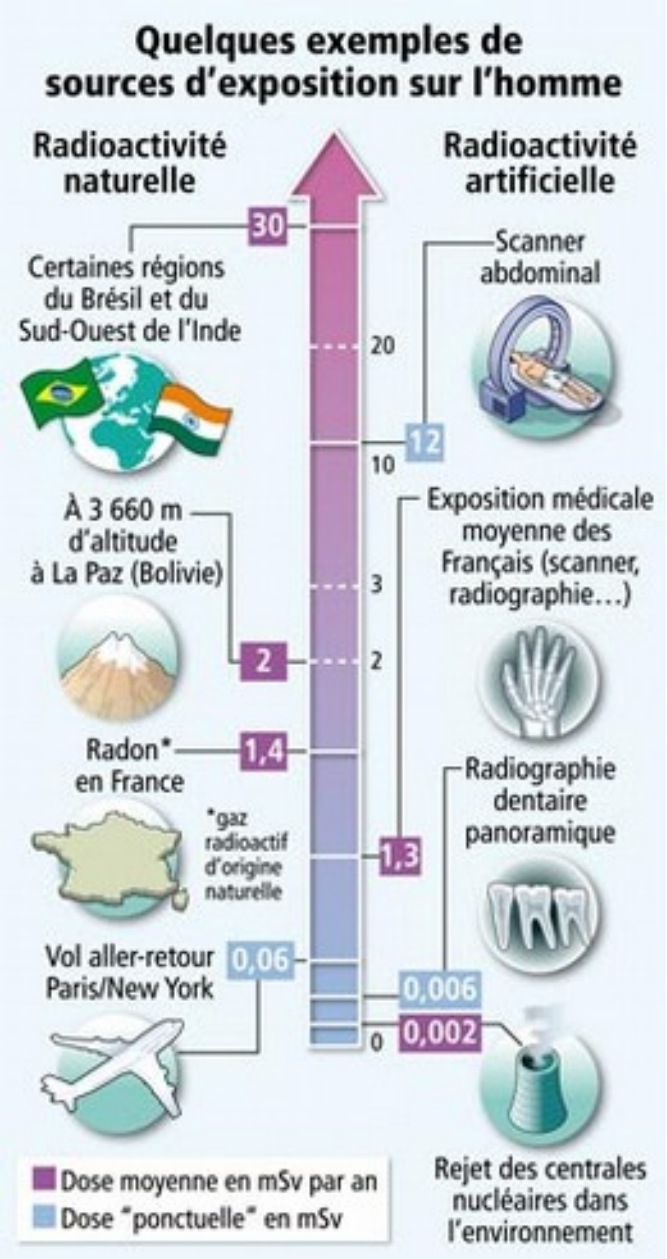
D'où les définitions :

- Fortes doses : responsables d'effets déterministes, en pratique > 500 mGy

- Doses intermédiaires :
  entre 200 et 500 mGy (dose vraie) ou entre 200 et 500 mSv (dose efficace) : pas d'effets déterministes mais risque stochastique (cancers) avéré

- Faibles doses : < 200 mSv, aucun effet démontré, **y compris stochastique**

N.B. la majorité des examens d'imagerie se situe dans un domaine des **très faibles doses** (<20mSv)



UNSCEAR

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE

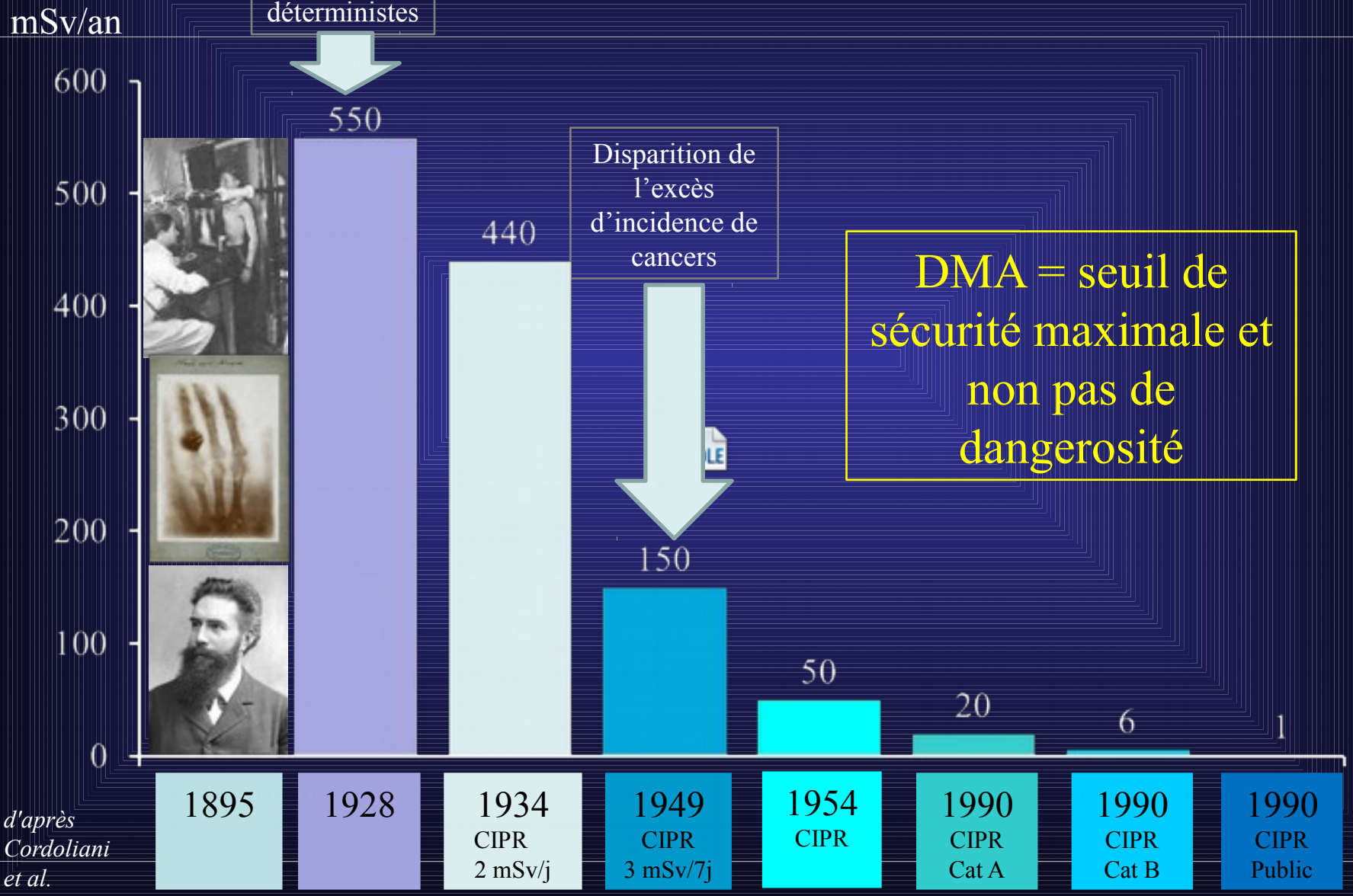
ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATIONS

au delà de 10 Sv	très fortes doses
2 Sv à 10 Sv	fortes doses
200 mSv à 2000 mSv (2 Sv)	doses moyennes
20 à 200 mSv	faibles doses
0 à 20 mSv	très faibles doses

© OMIRIS 2004

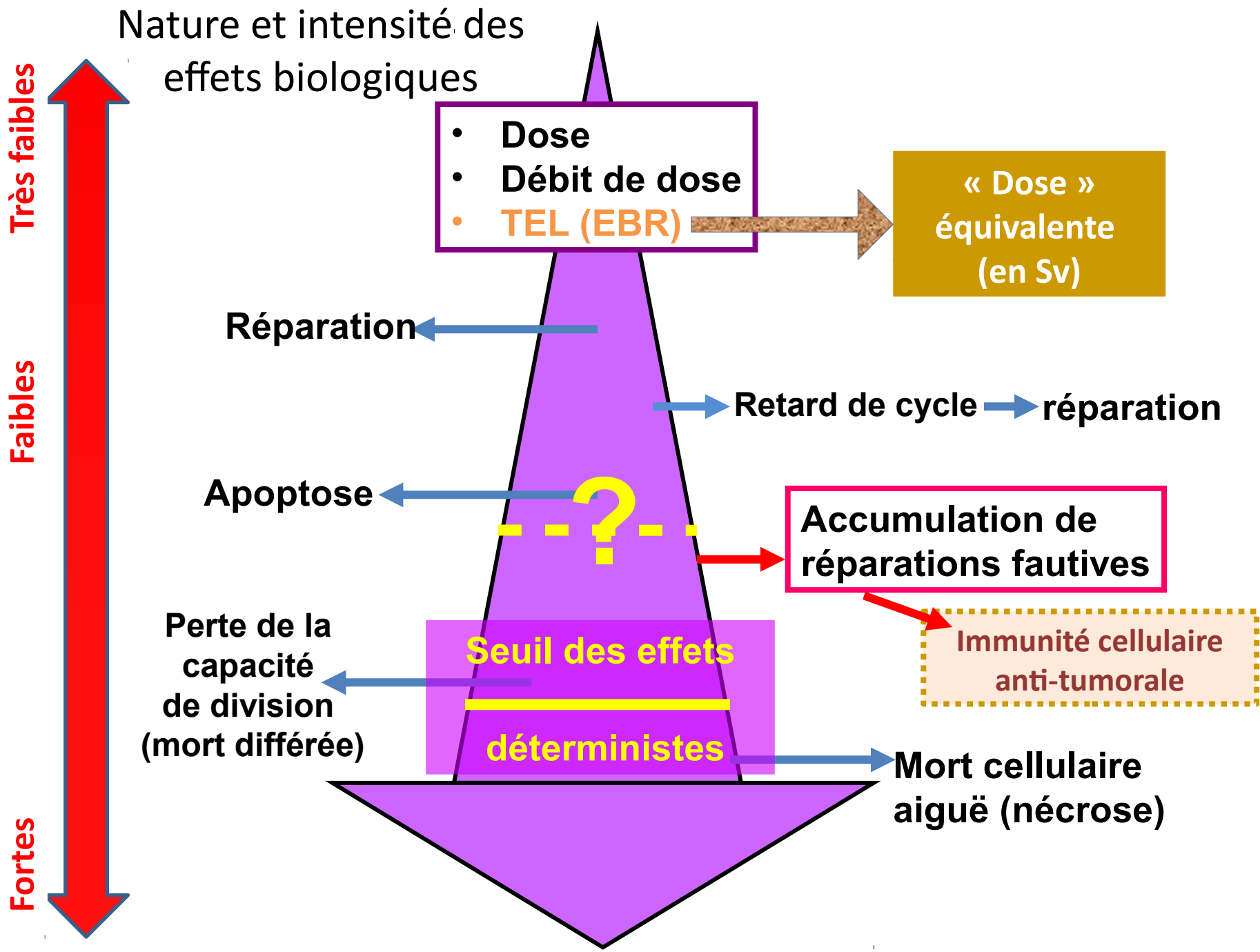
En pratique on considère souvent **100 mSv**

Histoire de la Dose Maximale Admissible



DMA = seuil de sécurité maximale et non pas de dangerosité

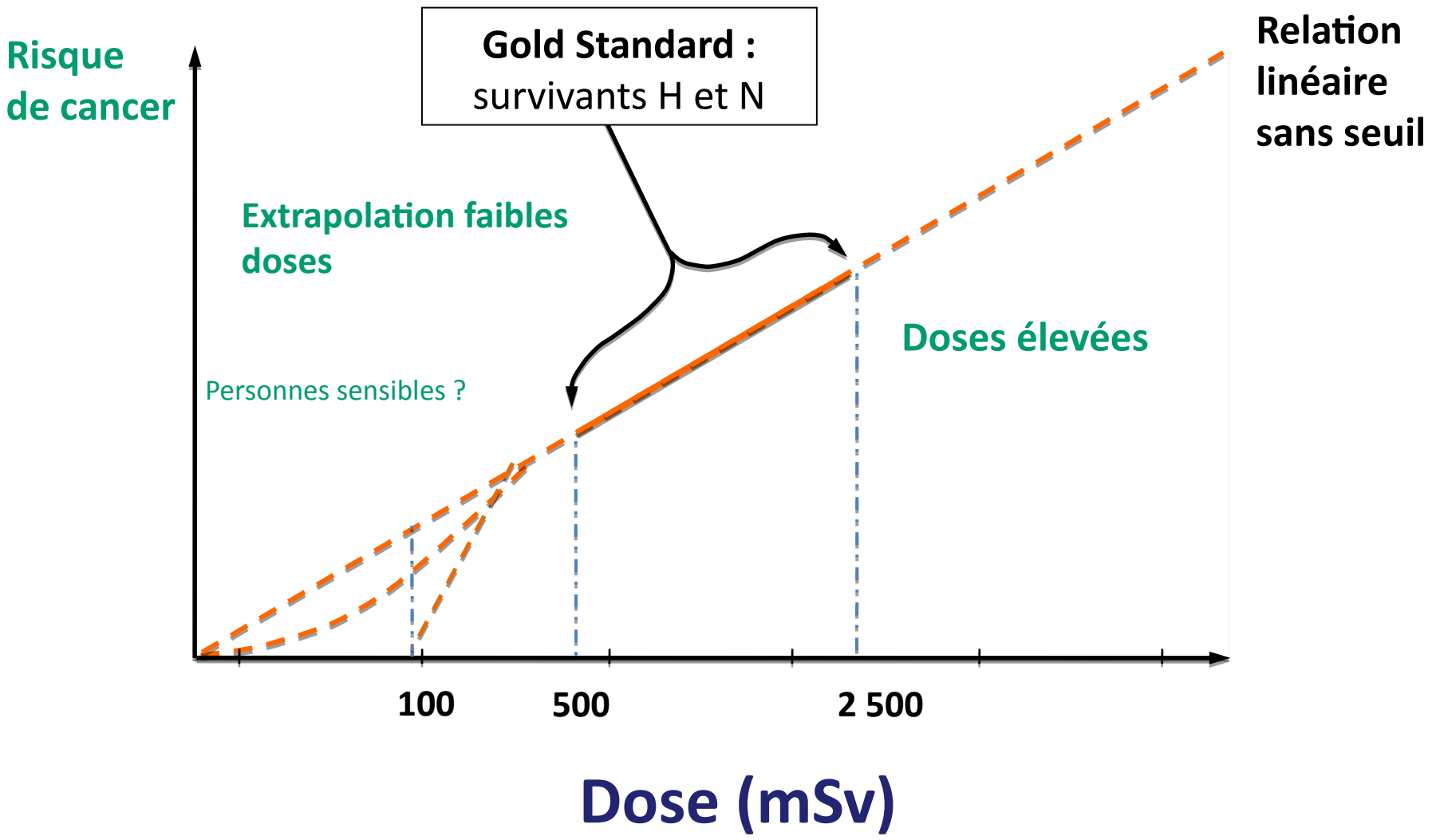
d'après Cordoliani et al.


Nature et intensité des effets biologiques
Très faibles
Faibles
Fortes
• Dose
• Débit de dose
• TEL (EBR)
« Dose » équivalente (en Sv)
Réparation
Retard de cycle
réparation
Apoptose
?
Accumulation de réparations fautives
Immunité cellulaire anti-tumorale
Perte de la capacité de division (mort différée)
Seuil des effets
déterministes
Mort cellulaire aiguë (nécrose)

Relation linéaire sans seuil

- Postulée au départ pour pallier l'absence de données… à partir d'observations de mutagenèse chez la Drosophile…
- Maintenue sur la base de « excès de protection ne nuit pas… »
- Devenue un dogme avec le temps… pourtant :
  - Aucune preuve ou argument en faveur d'une sur-incidence de cancers pour les doses de moins de 200 mSv…
  - Prise de conscience des effets délétères du « toujours moins de dose » : radiophobie conduisant à de mauvaises décisions ou des craintes injustifiées et parfois anxiogènes, ou induisant des comportements inadaptés…
  - Données radio-biologiques récentes plaidant en faveur d'un seuil pour les effets stochastiques, voire d'un effet protecteur des (très) faibles doses…
- => très sérieuse **remise en question** de cette RLSS (« LNT model »)

Relation dose-effet et faibles doses



Biol Theory (2016) 11:69–101
DOI 10.1007/s13752-016-0244-4

ORIGINAL ARTICLE AND DISCUSSION

Epidemiology Without Biology: False Paradigms, Unfounded Assumptions, and Specious Statistics in Radiation Science (with Commentaries by Inge Schmitz-Feuerhake and Christopher Busby and a Reply by the Authors)

Bill Sacks[1] · Gregory Meyerson[2] · Jeffry A. Siegel[3]

and all study participants were less than 20 years of age. An increased cancer incidence (of all types) was reported and the authors stated that "The increased incidence of cancer after CT scan exposure in this cohort was mostly due to irradiation" (Mathews et al. 2013). These authors at least did not deny, but rather explicitly stated, their conclusion that the radiation from the CT scans was the cause of the increase in cancer rates.

Journy et al. and Krille et al.

The Dominating Paradigm of LNT is Without Scientific Substance but Wields Tremendous Influence

The Pearce and Mathews studies do not provide evidence that CT doses are causally associated with cancer in children. Not only have questions of reverse causation and inaccurate dosimetry been raised to throw doubt on their claims, but significant concerns have been raised about the quantitative risk estimates in these studies (UNSCEAR 2013; Walsh et al. 2014). Since these two pediatric CT

Subjecting Radiologic Imaging to the Linear No-Threshold Hypothesis: A Non Sequitur of Non-Trivial Proportion

J Nucl Med 2017; 58:1–6

Jeffry A. Siegel[1], Charles W. Pennington[2], and Bill Sacks[3]

[1]Nuclear Physics Enterprises, Marlton, New Jersey; [2]NAC International (retired), Norcross, Georgia, and executive nuclear energy consultant, Alpharetta, Georgia; and [3]U.S. Food and Drug Administration (retired), Green Valley, Arizona

Dose-Response, 11:495–512, 2013
Formerly Nonlinearity in Biology, Toxicology, and Medicine
Copyright © 2013 University of Massachusetts
ISSN: 1559-3258
DOI: 10.2203/dose-response.13-005.Doss

International Dose-Response Society

LINEAR NO-THRESHOLD MODEL VS. RADIATION HORMESIS

Mohan Doss □ Fox Chase Cancer Center

□ The atomic bomb survivor cancer mortality data have been used in the past to justify the use of the linear no-threshold (LNT) model for estimating the carcinogenic effects of low dose radiation. An analysis of the recently updated atomic bomb survivor cancer mortality dose-response data shows that the data no longer support the LNT model but are consistent with a radiation hormesis model when a correction is applied for a likely bias in the baseline cancer mortality rate. If the validity of the phenomenon of radiation hormesis is confirmed in prospective human pilot studies, and is applied to the wider population, it could result in a considerable reduction in cancers. The idea of using radiation

Throughout time, we have been bathed in low-dose radiation from land, sky, and our own bodies. Today's average annual natural background exposure ranges from 1 to 260 mSv in some places on the planet. No associated adverse health effects have been documented anywhere (*4*). For comparison, typical CT and combined whole-body ^{18}F-FDG PET/CT scan doses delivered acutely are 10 and 14 mSv, respectively. This radiation-rich history implies that extant life-forms must have developed adaptive, biologic repair and/or removal responses to radiation damage. The primary LNTH fallacy is it excludes this evolutionary biology, ignoring the body's differing responses to high versus low radiation doses (*5*). Low doses stimulate protective responses; high doses overwhelm and inhibit such protections.

Herein are offered dissenting views on subjecting medical imaging to the LNTH, as this hypothesis is characterized by its one-sided failure to incorporate experimental research findings and its support by erroneous mathematic and statistical maneuvers that merely confirm a priori assumptions through circular reasoning.

J Nucl Med 2017; 58:1–6

FAILURE OF THE LNTH GOLD STANDARD

The atomic-bomb survivor cohort of the Life Span Study (LSS) is the single most important dataset—the gold standard—for estimating radiation effects in humans (*5,11*). The 1958–1998 LSS data for acute exposure to low-dose, low linear-energy-transfer radiation, such as the x- and γ-rays used in medical imaging, were reported by the Biologic Effects of Ionizing Radiation (BEIR) VII Committee in 2006 (*11*) to be consistent with the LNTH dose–response relationship for development of solid cancers. The BEIR Committee operates under the auspices of the National Academy of Sciences, receiving significant financial support from various regulatory and other government agencies; thousands of government and private industry jobs depend on the conclusions of the BEIR Report, which promotes acceptance of the LNTH. The 2005 French Academy of Sciences Report (*12*), however, reached very different conclusions. Providing evidence for protective adaptive responses and finding no valid evidence for harm below 100 mGy, the report questioned the validity of the LNTH in that range.

Toute irradiation, dès le plus petit dépôt d'énergie, est responsable de phénomènes physico-chimiques et de lésions moléculaires…

Mais :

1) Toute lésion ne conduit pas à une mutation

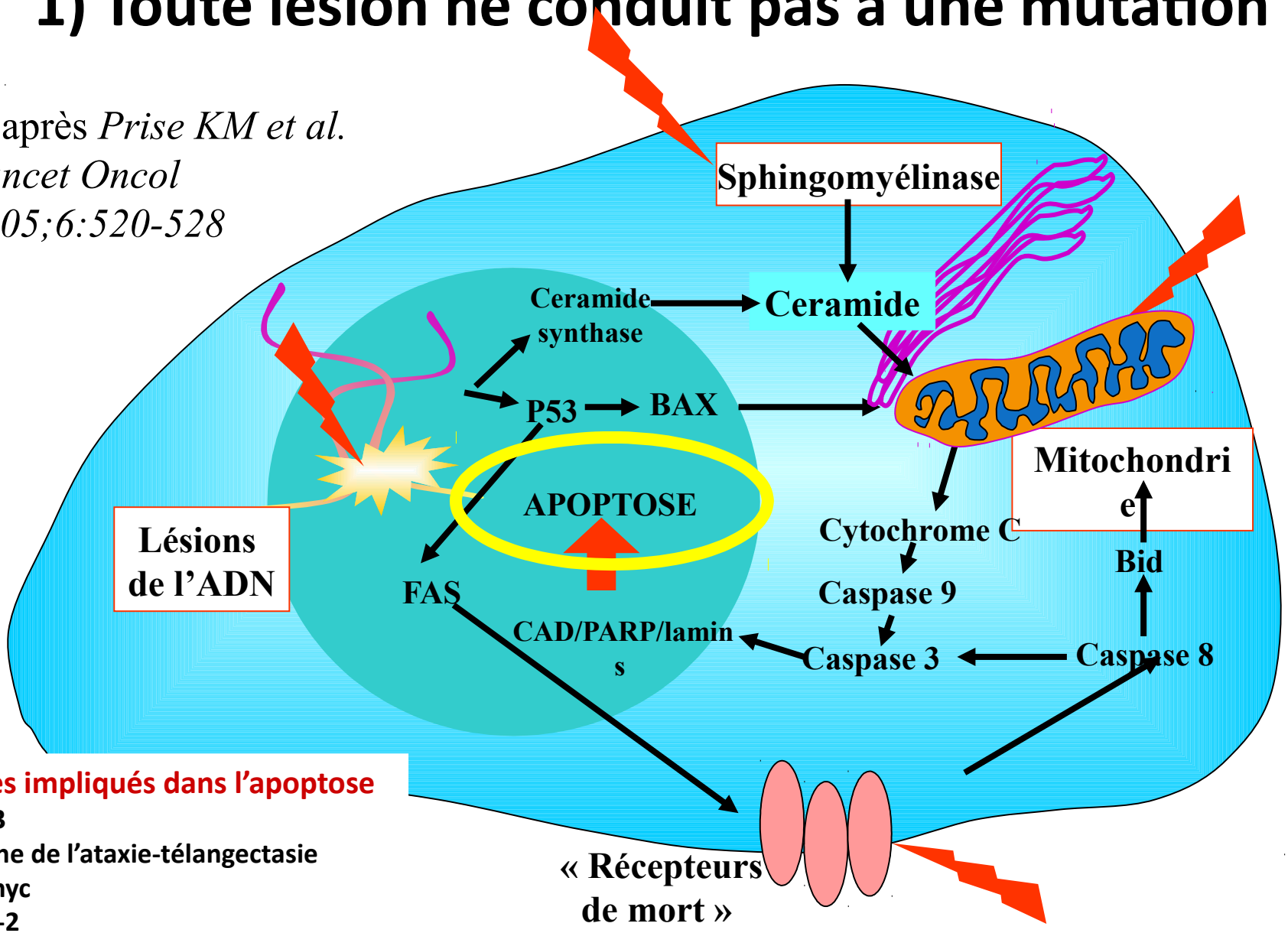
2) Toute mutation ne conduit pas à un cancer

3) Les lésions radioinduites ne représentent qu'une infime partie de toutes les lésions de l'ADN

4) Le système immunitaire joue un rôle central… et s'accomode très bien des rayons !!

1) Toute lésion ne conduit pas à une mutation

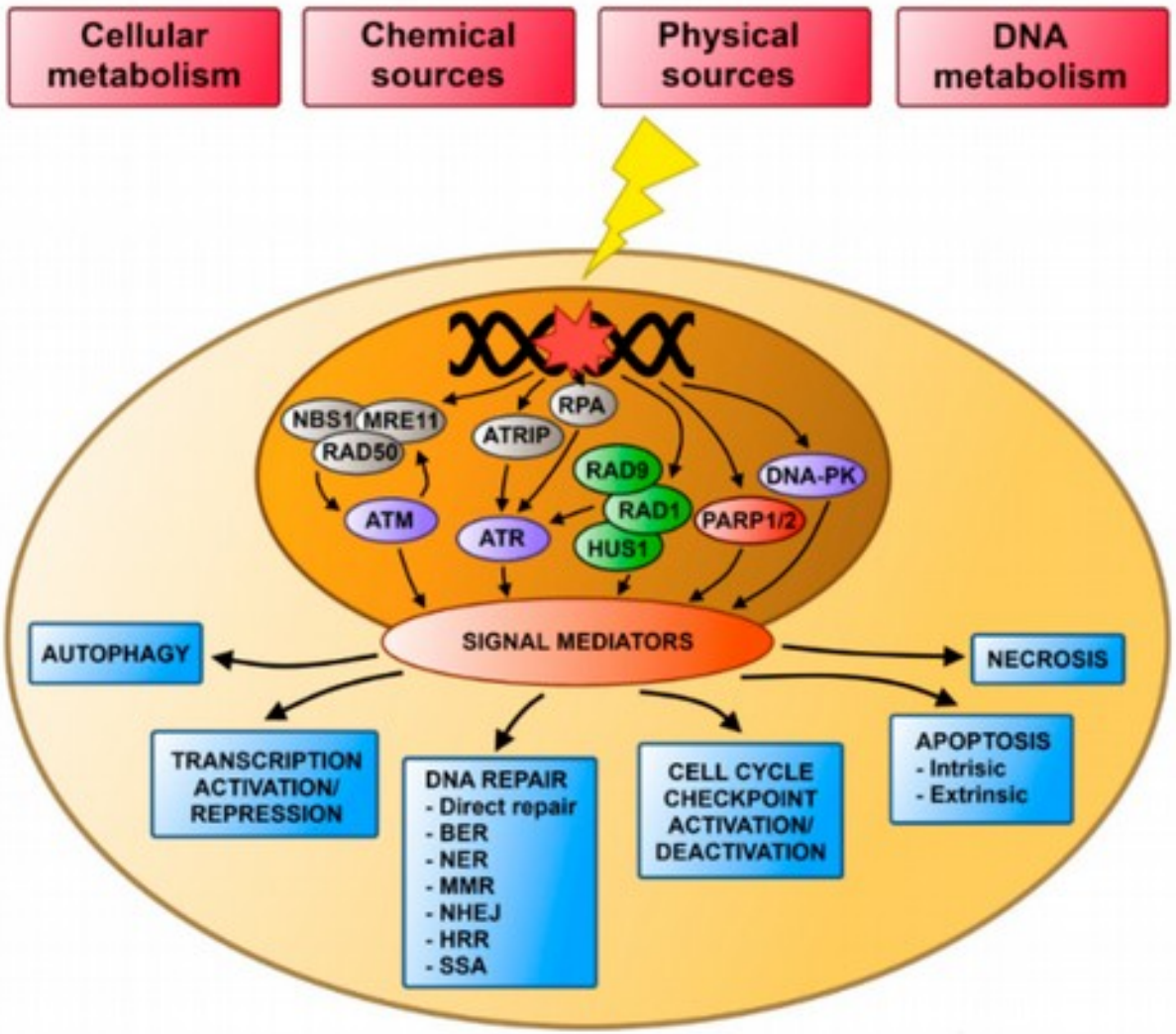
D'après *Prise KM et al. Lancet Oncol 2005;6:520-528*



Gènes impliqués dans l'apoptose

- p53
- Gène de l'ataxie-télangectasie
- c-myc
- bcl-2
- Bax

2) Toute mutation ne conduit pas à un cancer

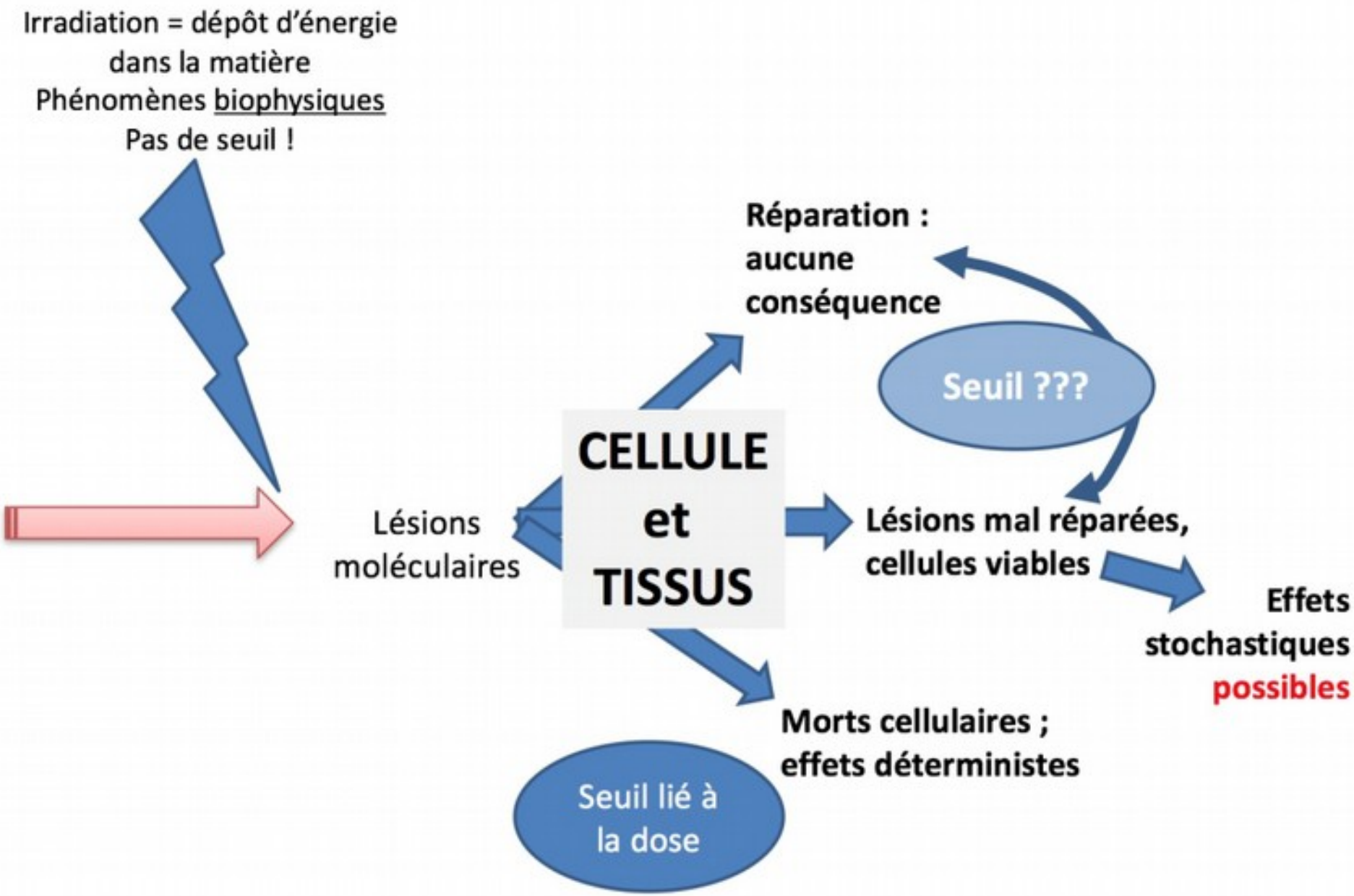


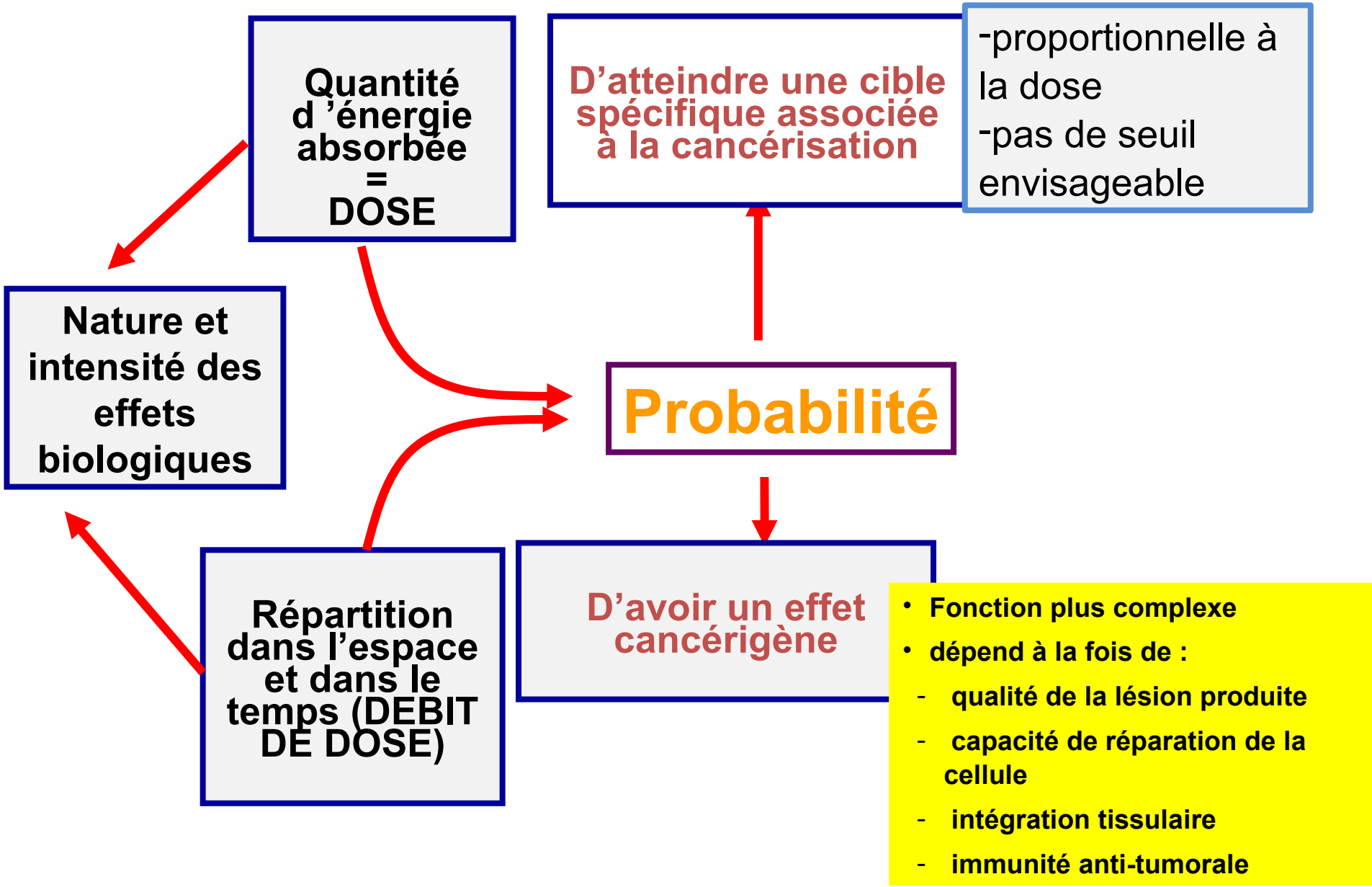
Czarny P, et al. Int J Mol Sci. 2015; 16: 2641-62

2°) une augmentation des mutations ne signifie pas augmentation de probabilité d'observer un cancer…

- nombreux mécanismes de défense/protection vis-à-vis de la cancérogenèse :
  - Réparations
  - Arrêt de cycle
  - Apoptose
  - Immunité anti-tumorale

➔il faut que toutes ces barrières cèdent pour qu'apparaisse une pathologie maligne…


Irradiation = dépôt d'énergie
dans la matière
Phénomènes biophysiques
Pas de seuil !
Réparation :
aucune
conséquence
Seuil ???
CELLULE
et
TISSUS
Lésions
moléculaires
Lésions mal réparées,
cellules viables
Effets
stochastiques
possibles
Morts cellulaires ;
effets déterministes
Seuil lié à
la dose


Quantité d 'énergie absorbée = DOSE
Nature et intensité des effets biologiques
Répartition dans l'espace et dans le temps (DEBIT DE DOSE)
Probabilité
D'atteindre une cible spécifique associée à la cancérisation
-proportionnelle à la dose
-pas de seuil envisageable
D'avoir un effet cancérigène
• Fonction plus complexe
• dépend à la fois de :
- qualité de la lésion produite
- capacité de réparation de la cellule
- intégration tissulaire
- immunité anti-tumorale

Subjecting Radiologic Imaging to the Linear No-Threshold Hypothesis: A Non Sequitur of Non-Trivial Proportion

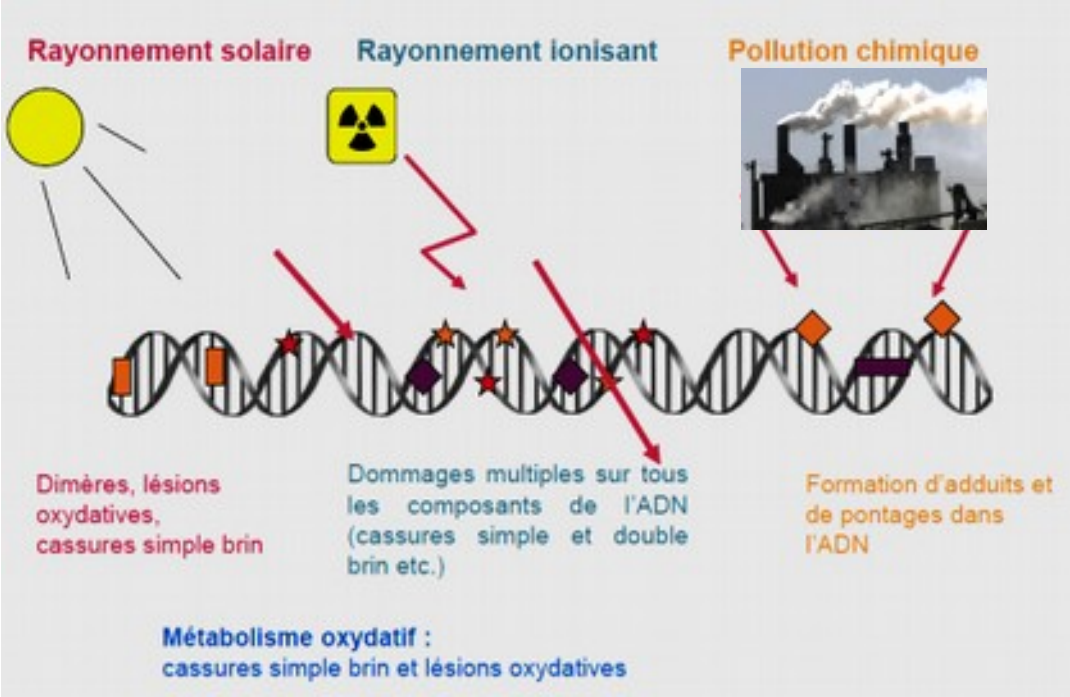
Jeffry A. Siegel[1], Charles W. Pennington[2], and Bill Sacks[3]

[1]Nuclear Physics
consultant, Alpha

Whether or not low-dose damage is linear, the body's defensive response is nonlinear, leaving the net result nonlinear (*19*). The body deals with this damage through a set of proven mechanisms, collectively called the adaptive response (*3,20,21*), which offers cancer protection through DNA repair involving more than 150 genes, antioxidant production, apoptosis on the cellular level, bystander effects on the tissue level, and immune-system removal of surviving damaged cells on the organismal level. Double-strand-break repair occurs even after low-dose CT scans (*22*). Numerous studies demonstrate at least 6 mechanisms for reducing cancer rates and increasing longevity, stimulated by low-dose damage (*23*).

BEIR VII (*11*) grants the existence of "incomplete" repair, but because imperfect repair of initial DNA damage is assumed, the BEIR Committee dismisses a low-dose threshold for carcinogenicity, ignoring additional mechanisms of defense against radiation-caused damage when DNA repair fails. The report cites a paper by

3) Les lésions radioinduites ne représentent qu'une infime partie de toutes les lésions de l'ADN



- La molécule d'ADN subit en permanence des lésions
  - dont l'essentiel est dû aux effets du fonctionnement cellulaire en présence d'**oxygène** (métabolisme oxydatif)
  - auxquels s'ajoutent d'autres stress endogènes : l'agitation thermique (température corporelle),
  - et des stress exogènes comme les UV, **l'irradiation**, les produits chimiques (tabac)…
  - et de nombreux agents chimiques ou physiques.

Lésions de l'ADN	① «naturelles»	② Induites par irradiation			
		1 Gy/sec	1 Gy/min	1 Gy/h	2,6 mGy/an
		Hiroshima	radiothérapie		Irradiation naturelle
Nb de lésions par sec et par noyau	2	2000	33	0,00006	0,00000015

4) Le système immunitaire joue un rôle central… et s'accommode très bien des rayons !!

- Les patients immunodéprimés font plus et meurent davantage de cancers…

Cancer Mortality Among Recipients of Solid-Organ Transplantation in Ontario, Canada

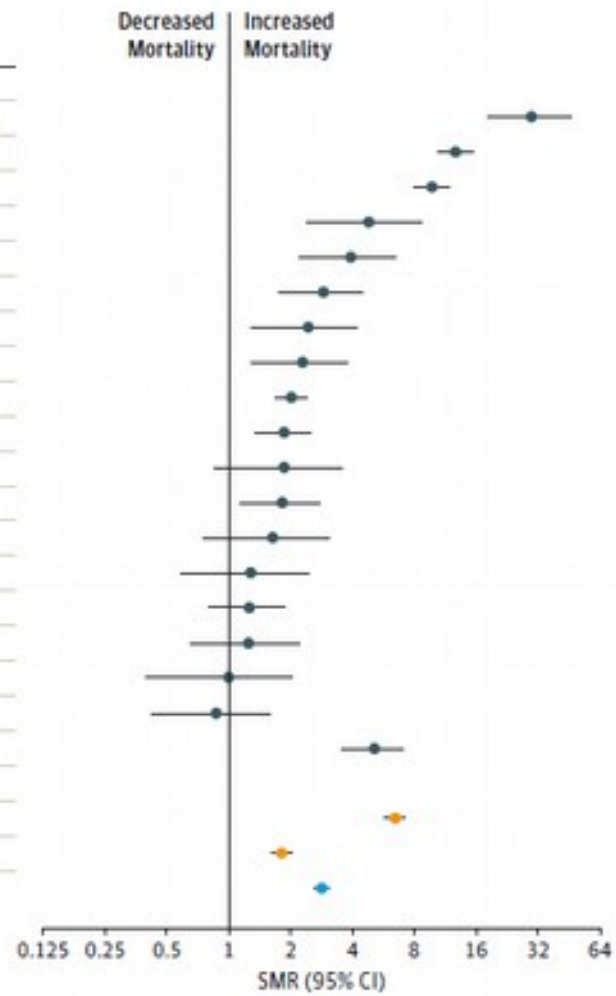
Sergio A. Acuna, MD; Kimberly A. Fernandes, MSc, Astat; Corinne Daly, MSc; Lisa K. Hicks, MD, MSc; Rinku Sutradhar, PhD; S. Joseph Kim, MD, PhD, MHS; Nancy N. Baxter, MD, PhD

JAMA Oncol. 2016;2(4):463-469.

Distribution of Cancer Deaths and Standardized Mortality Ratios (SMRs) by Cancer Site for All Cancer Deaths

A All solid-organ transplant recipients

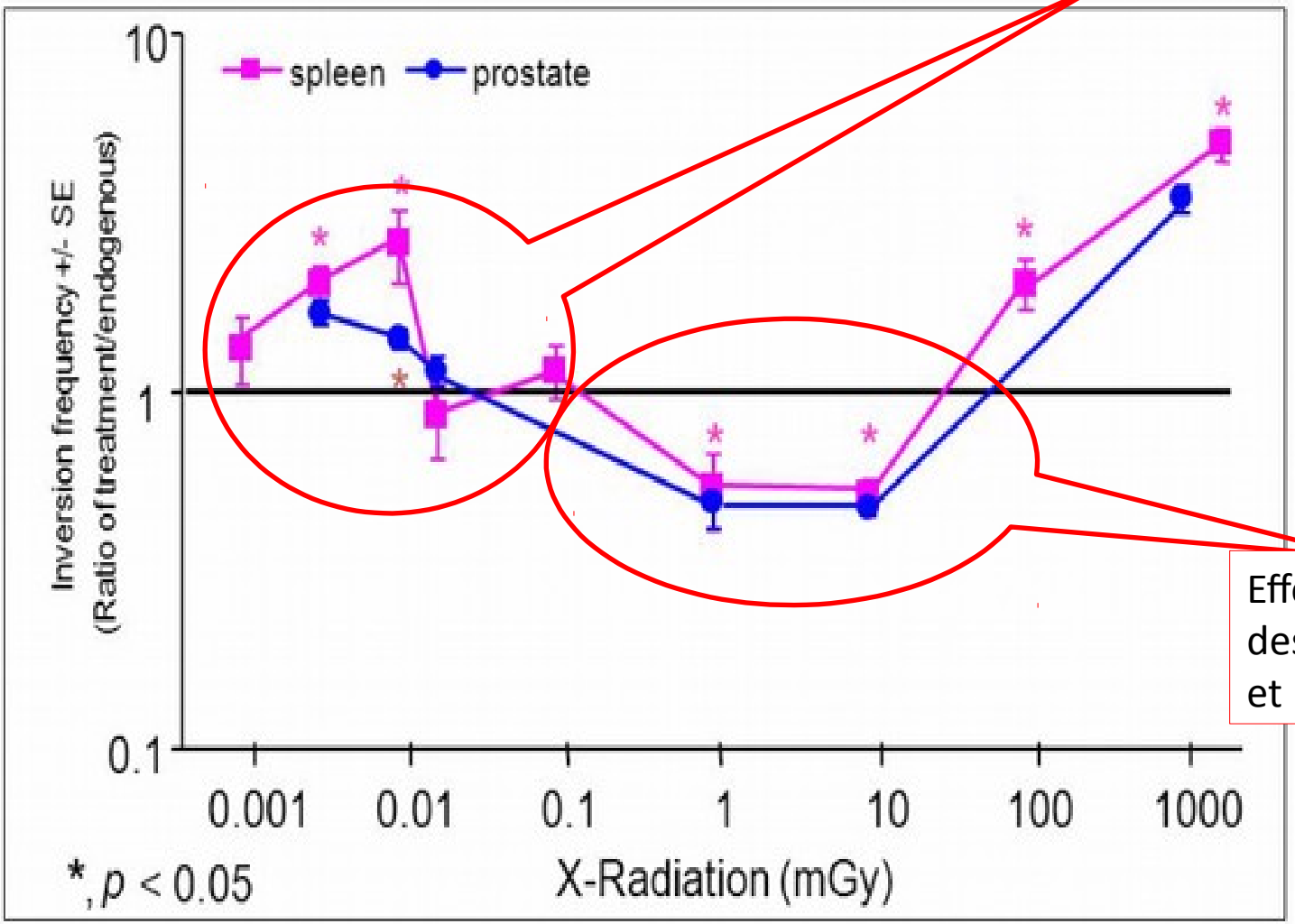
	Observed Deaths, No. (%)	SMR (95% CI)
Cancer Site		
Nonmelanoma skin	20 (3.3)	29.85 (18.23-46.10)
Liver/biliary	107 (17.7)	12.72 (10.43-15.37)
Non-Hodgkin lymphoma	96 (15.9)	9.76 (7.91-11.93)
Bone and soft tissues	11 (1.8)	4.80 (2.40-8.59)
Melanoma	15 (2.5)	3.93 (2.20-6.48)
Leukemia	20 (3.3)	2.89 (1.76-4.46)
Oral cavity and pharynx	13 (2.2)	2.44 (1.30-4.16)
Stomach	15 (2.5)	2.29 (1.28-3.78)
Lung	126 (20.9)	2.02 (1.68-2.40)
Colorectal	43 (7.1)	1.86 (1.34-2.50)
Bladder	9 (1.5)	1.86 (0.85-3.54)
Pancreas	21 (3.5)	1.82 (1.13-2.78)
Kidney	9 (1.5)	1.64 (0.75-3.11)
Esophagus	9 (1.5)	1.28 (0.59-2.43)
Other	24 (4.0)	1.26 (0.81-1.87)
Prostate	12 (2.0)	1.25 (0.65-2.19)
Gynecologic	7 (1.2)	1.00 (0.40-2.05)
Breast	10 (1.7)	0.87 (0.42-1.60)
Unknown primary site	36 (6.0)	5.12 (3.58-7.08)
Etiology		
Infectious[a]	301 (49.9)	6.47 (5.76-7.25)
Noninfectious	302 (51.1)	1.81 (1.61-2.02)
Any	603 (100)	2.84 (2.61-3.07)



4) Le système immunitaire joue un rôle central… et s'accommode très bien des rayons !!

- Les patients immunodéprimés font plus et meurent davantage de cancers…
- … ce qui souligne le rôle protecteur d'un système immunitaire sain
- Les faibles doses d'irradiation stimulent le système immunitaire anti-tumoral…
- … ce qui relance le débat sur l'hormésis

Cancers liés à autres facteurs



Effet protecteur des doses entre 1 et 100 mSv ?

Hooker *et al*, (2004). *Radiat. Res.* 162: 447-452

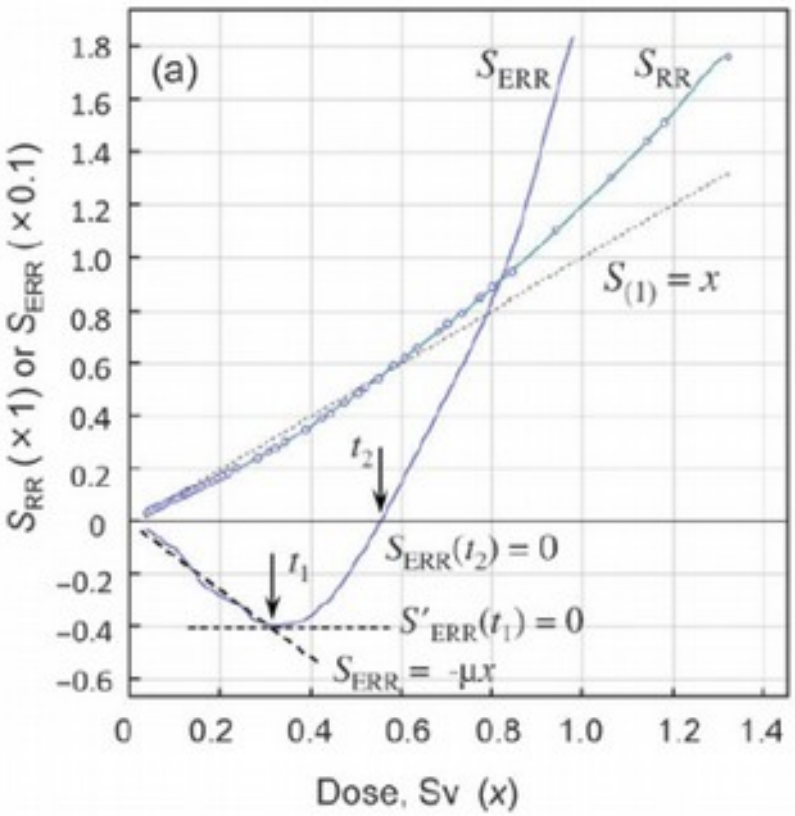
Journal of Radiation Research, 2014, 55, 391–406
doi: 10.1093/jrr/rrt133 Advance Access Publication 22 December 2013

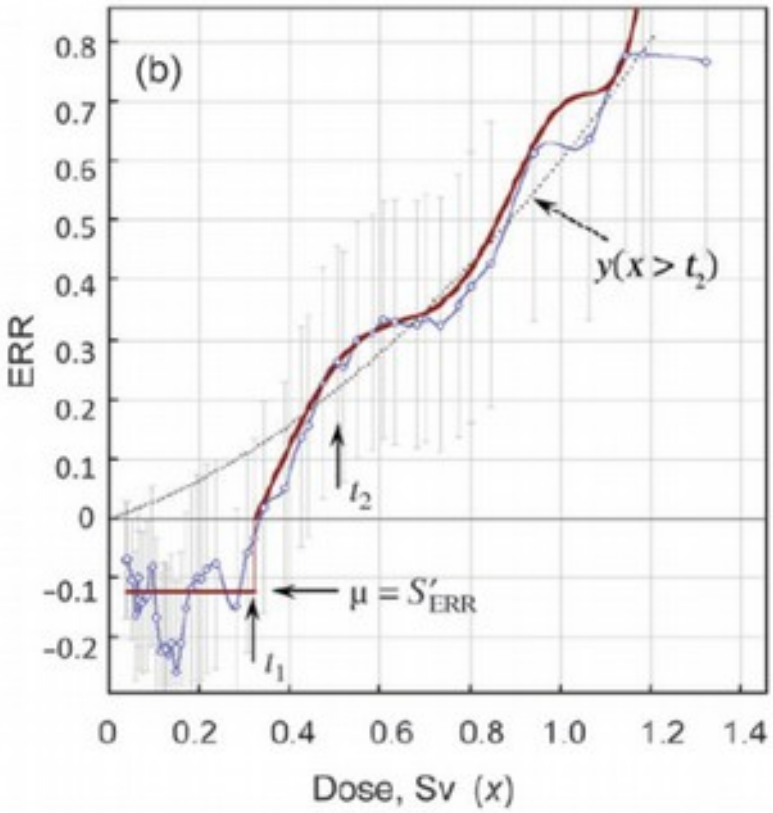
Review

Cancer risk at low doses of ionizing radiation: artificial neural networks inference from atomic bomb survivors

Masao S. SASAKI[1,*], Akira TACHIBANA[2] and Shunichi TAKEDA[3]

[1]Kyoto University, 17-12 Shironosato, Nagaokakyo-shi, Kyoto 617-0835, Japan
[2]Department of Biology, Faculty of Science, Ibaraki University, Bunkyo 2-1-1, Mito, Ibaraki 310-8512, Japan
[3]Department of Radiation Genetics, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Yoshida-konoecho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan
*Corresponding author. Kyoto University, 17-12 Shironosato, Nagaokakyo-shi, Kyoto 617-0835, Japan.
Tel/Fax: +81-75-955-8943; Email: masao.sasaki.43n@st.kyoto-u.ac.jp

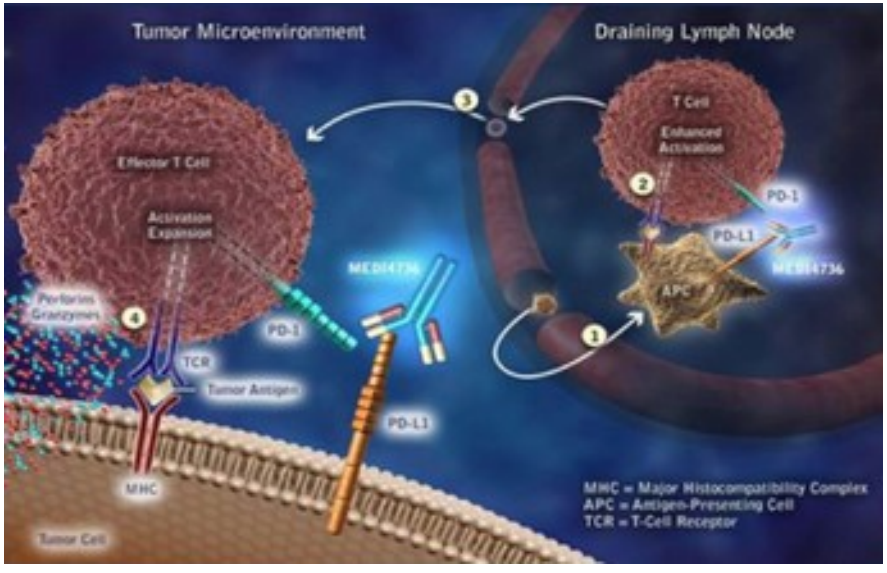




Système immunitaire et cancer

- Echappement des tumeurs à la surveillance immunitaire :
  - Défaut de stimulation antigénique
    - Perte des antigènes tumoraux
    - Défaut de cellules présentatrices d'antigènes et de cellules dendritiques
    - …
  - Défaut des mécanismes effecteurs
    - ↘ homing des LT activés
    - Excès de T reg et perte de T cytotoxiques
    - Perte d'expression du CMH…

- Regain d'intérêt pour traitements immunologiques du cancer
  - approches vaccinales
  - Anti PDL-1…
  - … et intérêt de l'irradiation !



Effets de l'irradiation

- Relance l'immunogénicité tumorale:
  - ↗ expression des Ag tumoraux
  - ↗ signaux « danger »
  - ↗ expression du CMH
  - ↗ homing des LT
  - ↗ CPA et cellules dendritiques
  - …

- Surtout à faible dose, bas débit de dose, irradiation prolongée… ?

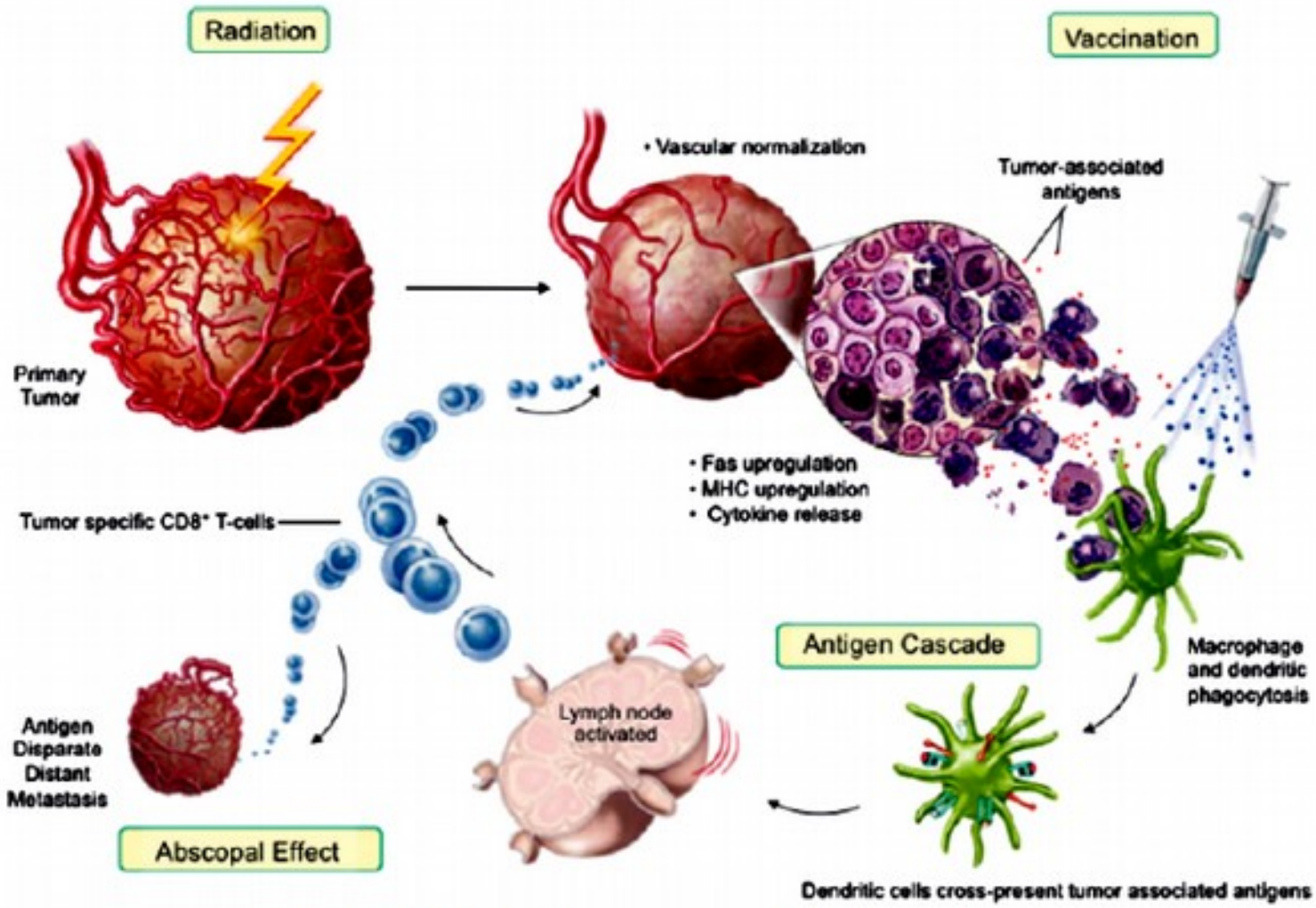
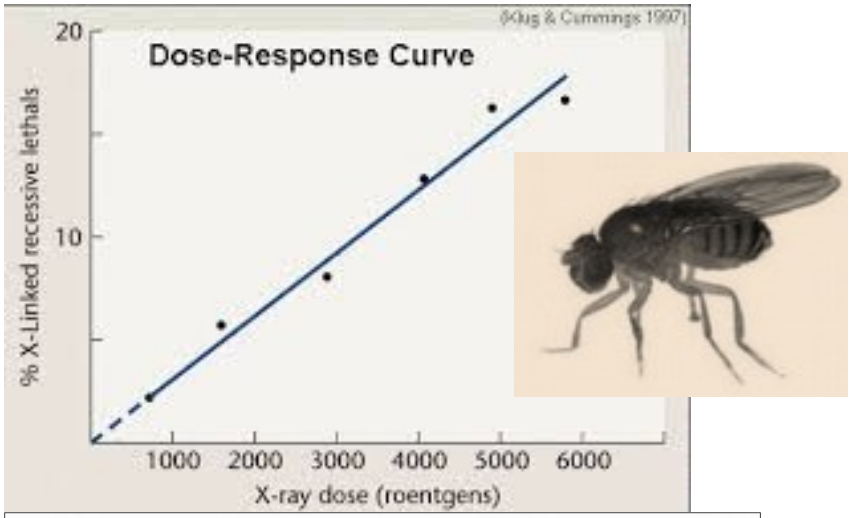
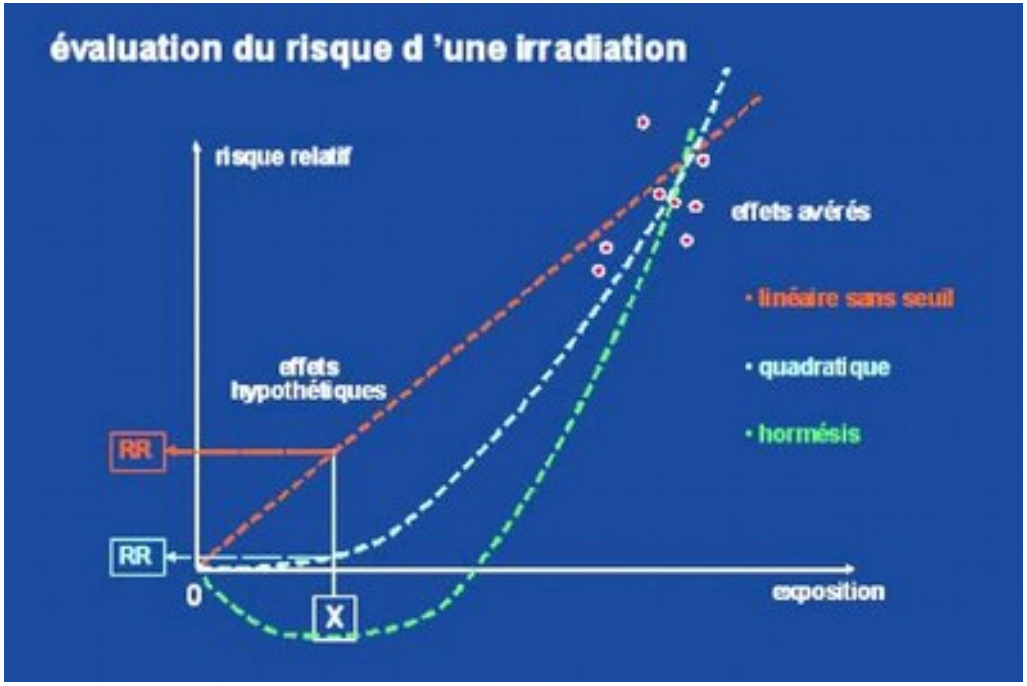
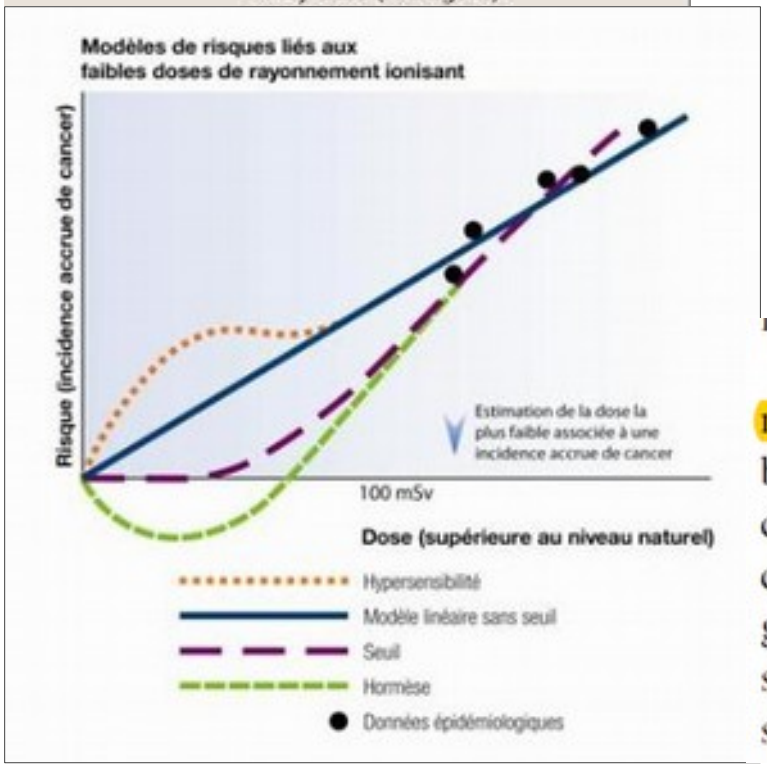


FIG. 7. Model of antigen cascade mediated abscopal effect.

Retour sur la RLSS…



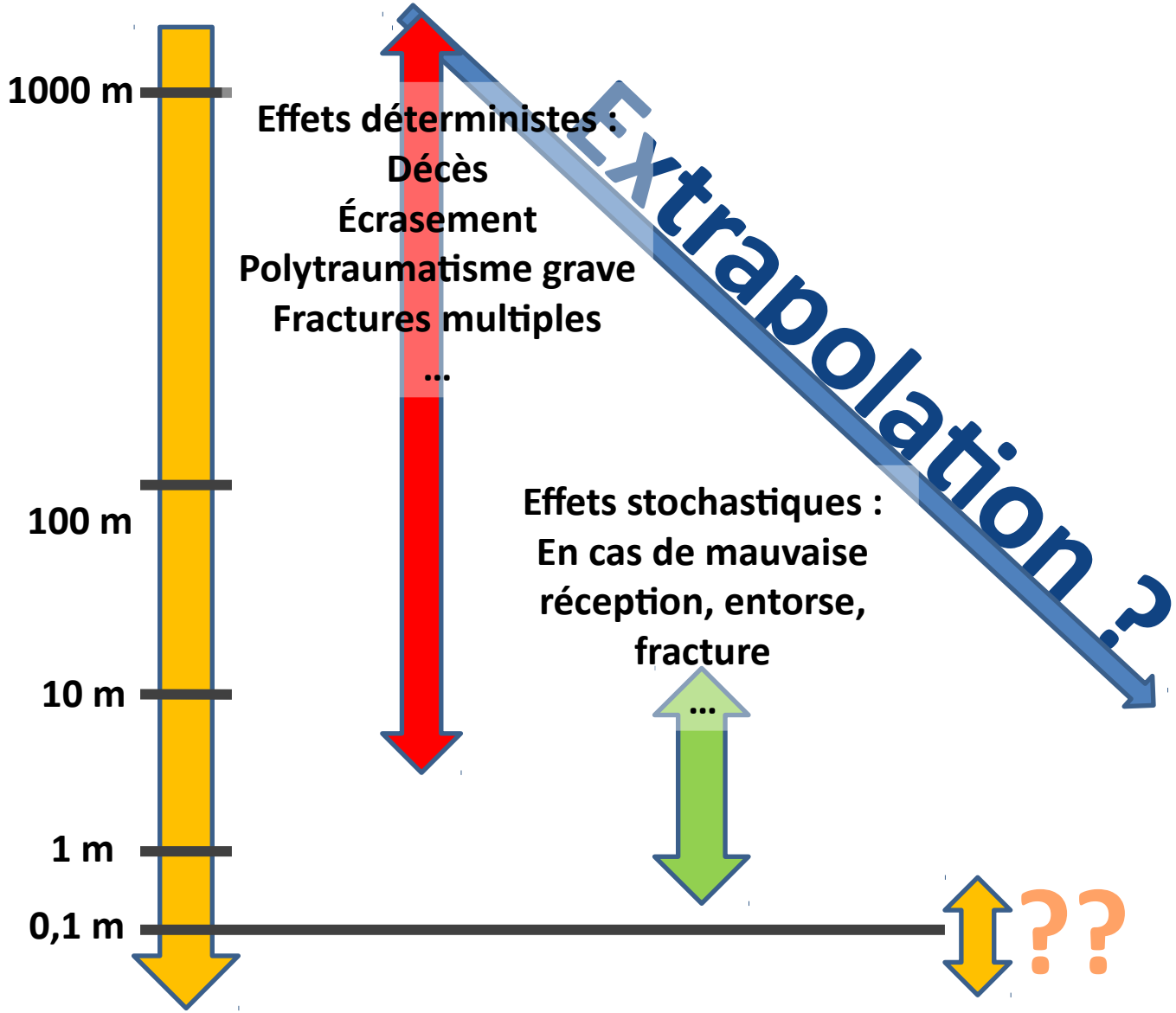




federal radiation regulators and other governmental agencies).

Whether or not low-dose damage is linear, the body's defensive response is nonlinear, leaving the net result nonlinear (*19*). The body deals with this damage through a set of proven mechanisms, collectively called the adaptive response (*3,20,21*), which offers cancer protection through DNA repair involving more than 150 genes, antioxidant production, apoptosis on the cellular level, bystander effects on the tissue level, and immune-system removal of surviving damaged cells on the organismal level. Double-strand-break

Chute depuis une hauteur…



Irradiation…

10 Gy

1 Gy

200 mGy

20 mGy

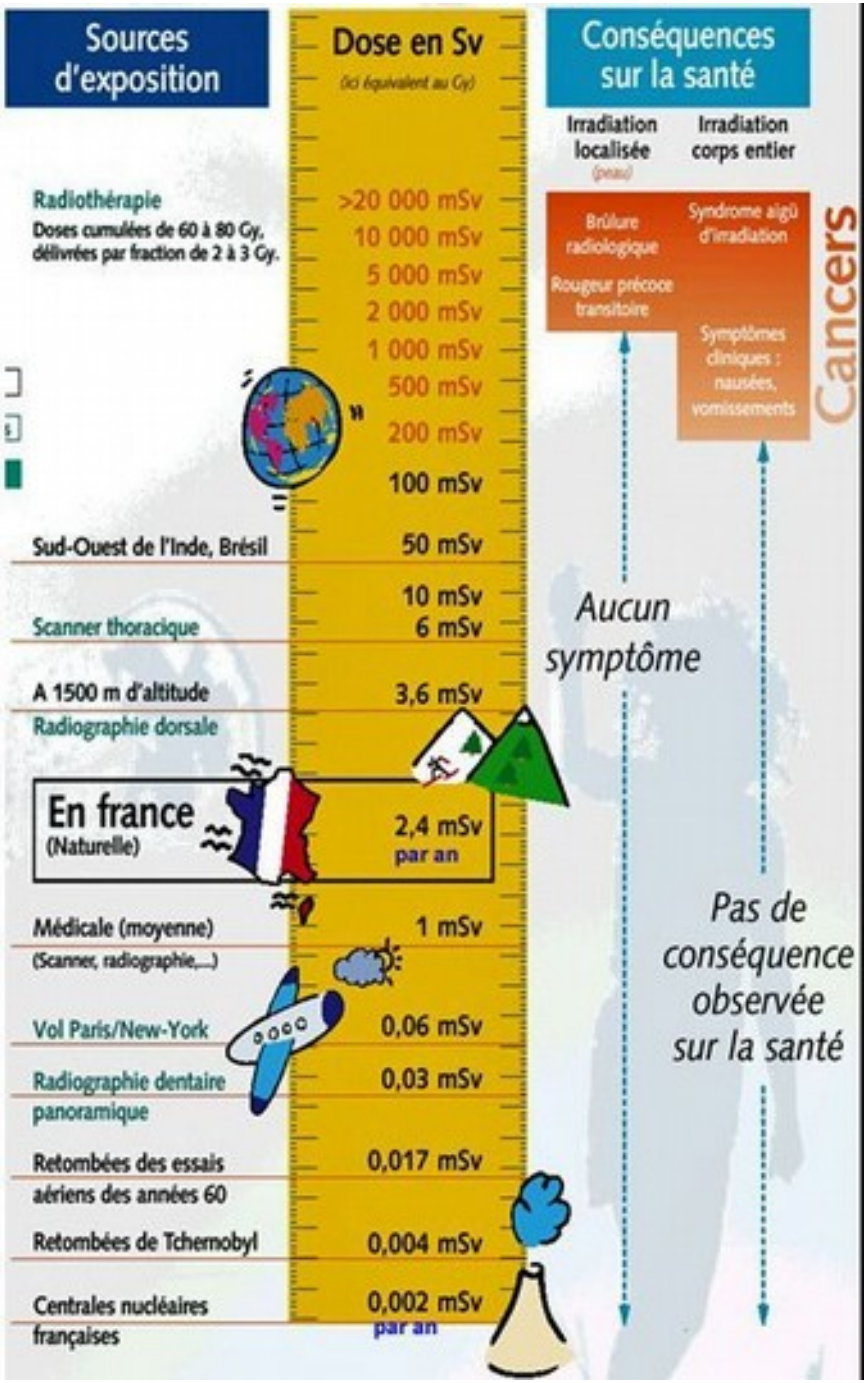
1 mGy

Effets déterministes :
Œdème cérébral
Aplasie médullaire
Entérocolite radique
…

Effets stochastiques :
Cancers radioinduits
…

Extrapolation ?

??


Sources d'exposition
Dose en Sv
(ici équivalent au Gy)
Conséquences sur la santé
Irradiation localisée
(peau)
Irradiation corps entier
Radiothérapie
Doses cumulées de 60 à 80 Gy, délivrées par fraction de 2 à 3 Gy.
>20 000 mSv
10 000 mSv
5 000 mSv
2 000 mSv
1 000 mSv
500 mSv
200 mSv
100 mSv
Brûlure radiologique
Syndrome aigü d'irradiation
Rougeur précoce transitoire
Symptômes cliniques : nausées, vomissements
Cancers
Sud-Ouest de l'Inde, Brésil
50 mSv
10 mSv
Scanner thoracique
6 mSv
Aucun symptôme
A 1500 m d'altitude
3,6 mSv
Radiographie dorsale
En france
(Naturelle)
2,4 mSv
par an
Médicale (moyenne)
(Scanner, radiographie,...)
1 mSv
Pas de conséquence observée sur la santé
Vol Paris/New-York
0,06 mSv
Radiographie dentaire panoramique
0,03 mSv
Retombées des essais aériens des années 60
0,017 mSv
Retombées de Tchernobyl
0,004 mSv
Centrales nucléaires françaises
0,002 mSv
par an

Bénéfices ?
Risques
Risques
Bénéfices

En résumé (1)

1) La problématique des **faibles doses (< 100 mSv)** en terme de risques sanitaires est à reformuler

   a. en réévaluant les données épidémiologiques

   b. en prenant en compte les avancées de la **radiobiologie** et des liens entre **irradiation et immunologie**

2) La RLSS est à remettre en cause

   a. principe légitime de radioprotection en médecine du travail

   b. mais **NON FONDEE SCIENTIFIQUEMENT** pour évaluer la réelle dangerosité par rapport à l'induction de cancers

   c. et donc **en aucun cas un outil de prédiction** du risque sanitaire :

DMA ≠ dangerosité

En résumé (2)

3) Approche **bénéfice/risque** ++++ pour :
   a. L'irradiation médicale
   b. La radioprotection du public (Cf évacuation à Fukushima etc.)

4) Introduire une **échelle comparative des risques**
   a. Éviter une radiophobie inutile…
   b. … tout en minimisant d'autres risques plus dangereux pour la santé *(accidents domestiques, du travail, des transports, iatrogénie médicamenteuse et maladies nosocomiales, risques liés à tous les toxiques connus ou supposés etc...)*

MERCI POUR VOTRE ATTENTION