

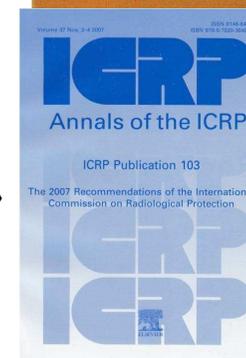
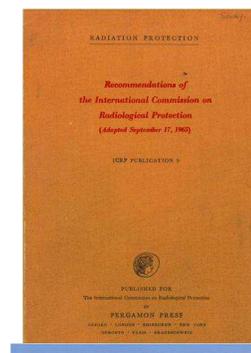
LE MODÈLE DE RISQUE LINÉAIRE SANS SEUIL (LNT) EN RADIOPROTECTION

Dominique LAURIER, Klervi LEURAUD
IRSN/PSE-SANTE

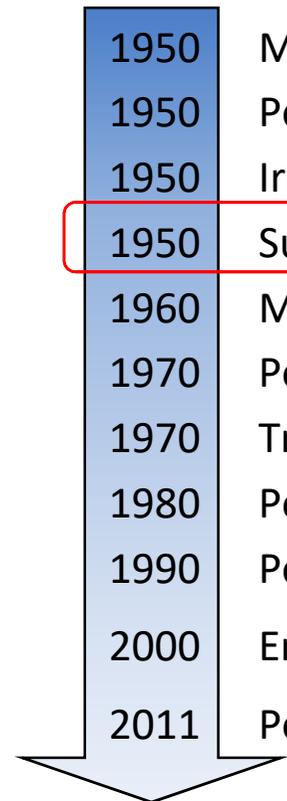
Haut Comité pour la transparence et l'information sur la sécurité nucléaire (HCTISN)
10 Décembre 2020

Histoire de la LNT en radioprotection

- 1927: Induction de mutations sur des cellules germinales de drosophile est linéaire avec la dose de rayons X (HJ Muller)
- 1946: HJ Muller - Prix Nobel de biologie et de médecine
- 1959: Première apparition de la relation linéaire dans un document CIPR (ICRP Publication 1)
- 1966: ICRP Publication 9
 - « Le mécanisme d'induction de la leucémie et autres types de tumeurs malignes par les rayonnements n'est pas connu. Une telle induction a jusqu'à présent été clairement établie pour des doses de plus de 1000 rads (1 Gy), mais on ne sait pas s'il existe une dose seuil en deçà de laquelle aucune tumeur maligne ne serait produite. Si une telle dose seuil existait, il n'y aurait aucun risque d'induction de tumeurs malignes, à condition que le seuil ne soit pas dépassé. **Comme l'existence d'une dose seuil est inconnue, on a supposé que même les doses les plus faibles comportent un risque proportionnellement faible d'induction de tumeurs malignes.**
 - En raison du manque de connaissances sur la nature de la relation dose-effet dans l'induction de tumeurs malignes chez l'homme - en particulier aux doses pertinentes en radioprotection – **la Commission ne voit pas d'autre solution pratique, aux fins de la radioprotection**, que de supposer une relation linéaire entre la dose et l'effet, et que les doses agissent de façon cumulative.
 - La Commission est consciente que les hypothèses d'absence de seuil et d'additivité complète de toutes les doses peuvent être incorrectes, mais elle estime qu'il est peu probable qu'elles entraînent une sous-estimation des risques. **Aucune information n'est disponible à l'heure actuelle qui permettrait de formuler d'autres hypothèses.** »
- 2007: ICRP Publication 103
 - « La Commission estime que **l'adoption du modèle LNT** combiné à la valeur estimée d'un facteur d'efficacité de dose et de débit de dose (DDREF) **constitue une base prudente pour les besoins pratiques de la radioprotection.** »

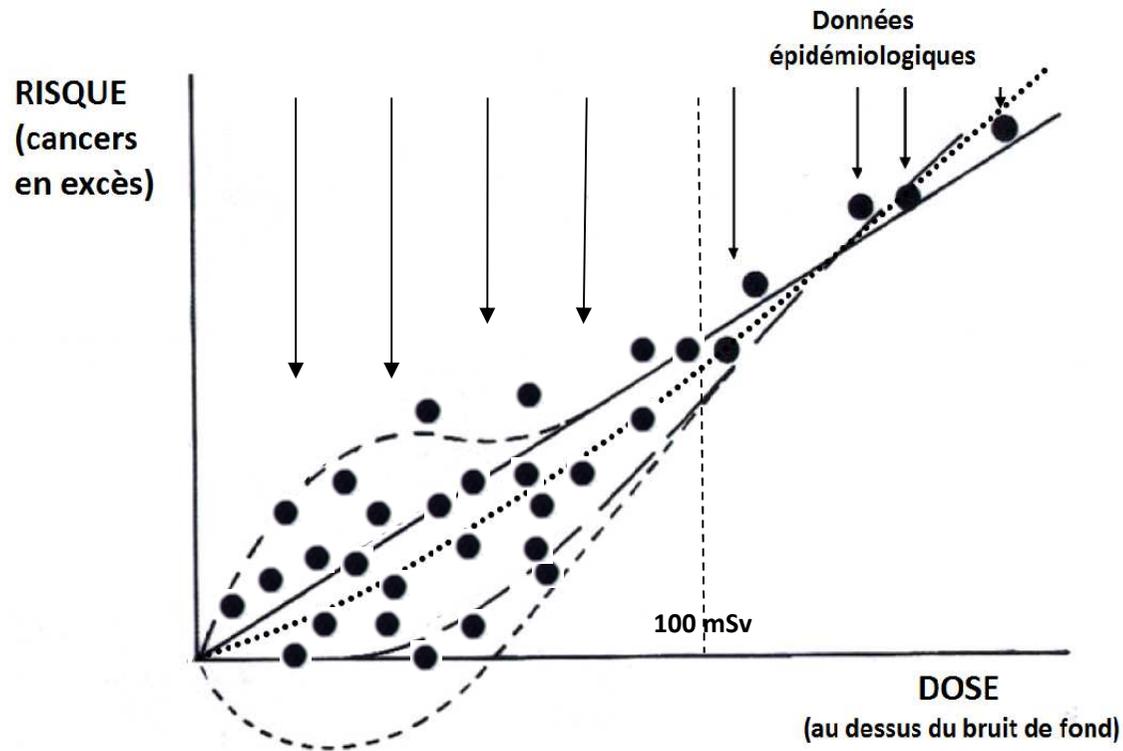


Historique de l'épidémiologie des effets des rayonnements ionisants



1950	Médecins radiologues (1900-30)
1950	Peintres de cadrans lumineux (1910-30)
1950	Irradiations médicales pour affections non malignes (1920-40)
1950	Survivants des bombardements de Hiroshima-Nagasaki (1945)
1960	Mineurs (uranium) (1940-90)
1970	Populations exposées aux retombées d'essais atomiques (1950-60)
1970	Travailleurs du nucléaire (1950-)
1980	Populations exposées aux rayonnements naturels
1990	Populations exposées aux conséquences de l'accident de Tchernobyl (1986)
2000	Enfants ayant passé des scanners (1980-)
2011	Populations impactées par l'accident de Fukushima (2011)

Controverse sur la forme de la relation dose-réponse aux faibles doses

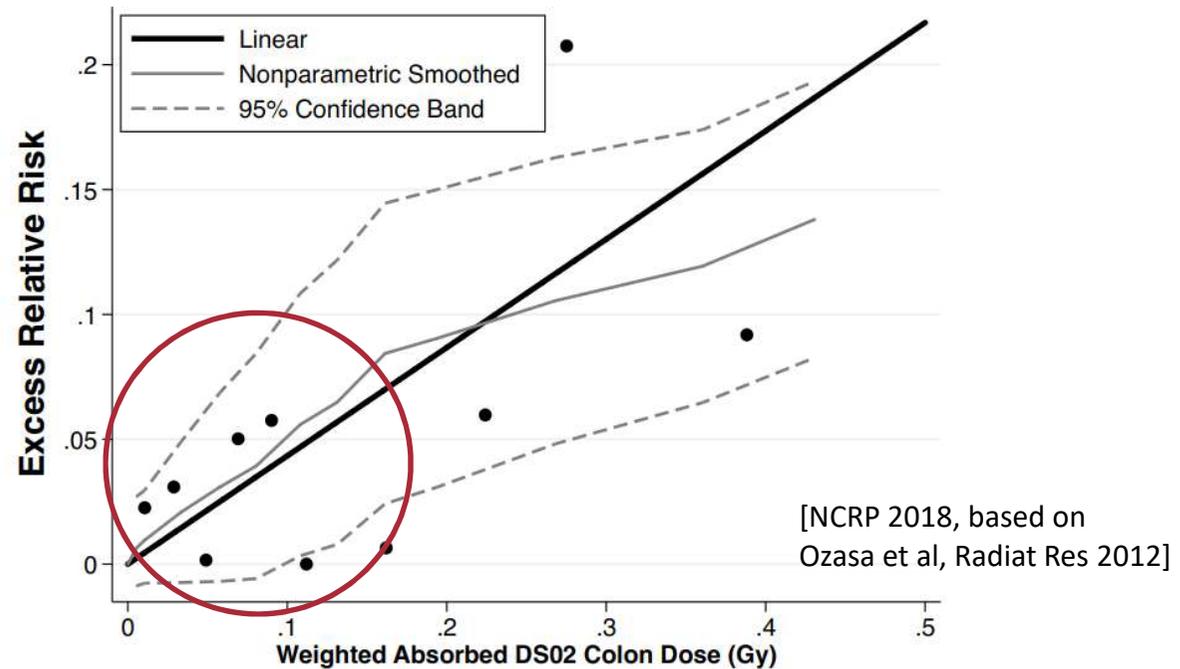


- Radiobiologie : observation de relations dose-effet non-linéaires en radiobiologie
- Epidémiologie: cohérence avec une relation dose-risque sans seuil

Etude des survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki

➤ Risque relatif de décès par cancer solide sur l'intervalle de doses 0-500 mGy

- Mortalité, suivi 1950-2003
- Japon
- 86 600 survivants avec dose reconstituée
- Suivi moyen de 38 ans
- Exposition aiguë externe
- 80% des doses < 100 mGy



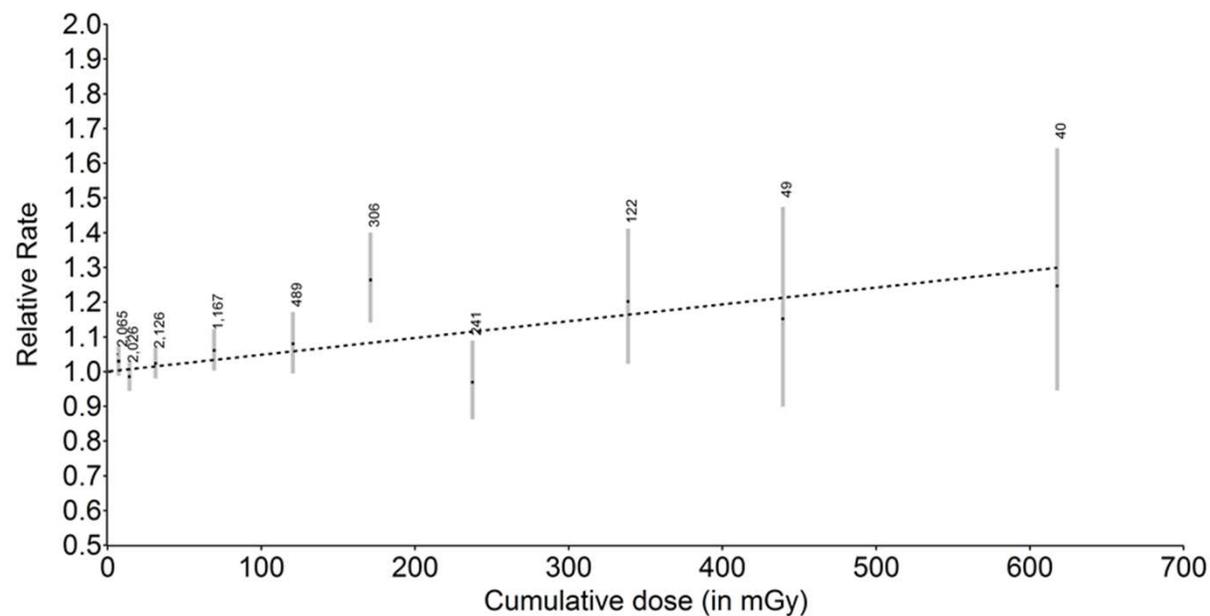
Relation significative lorsque les doses supérieures à 150 mGy sont exclues
Pas d'indication d'un seuil

Etude internationale des travailleurs du nucléaire INWORKS

[Richardson et al., BMJ 2015]

➤ Risque relatif de cancer solide

- Mortalité, suivi 1944-2005
- UK, USA, France
- 308 000 travailleurs de l'industrie nucléaire
- Suivi moyen de 30 ans
- Exposition chronique externe
- Dose moyenne cumulée au côlon : 17 mGy

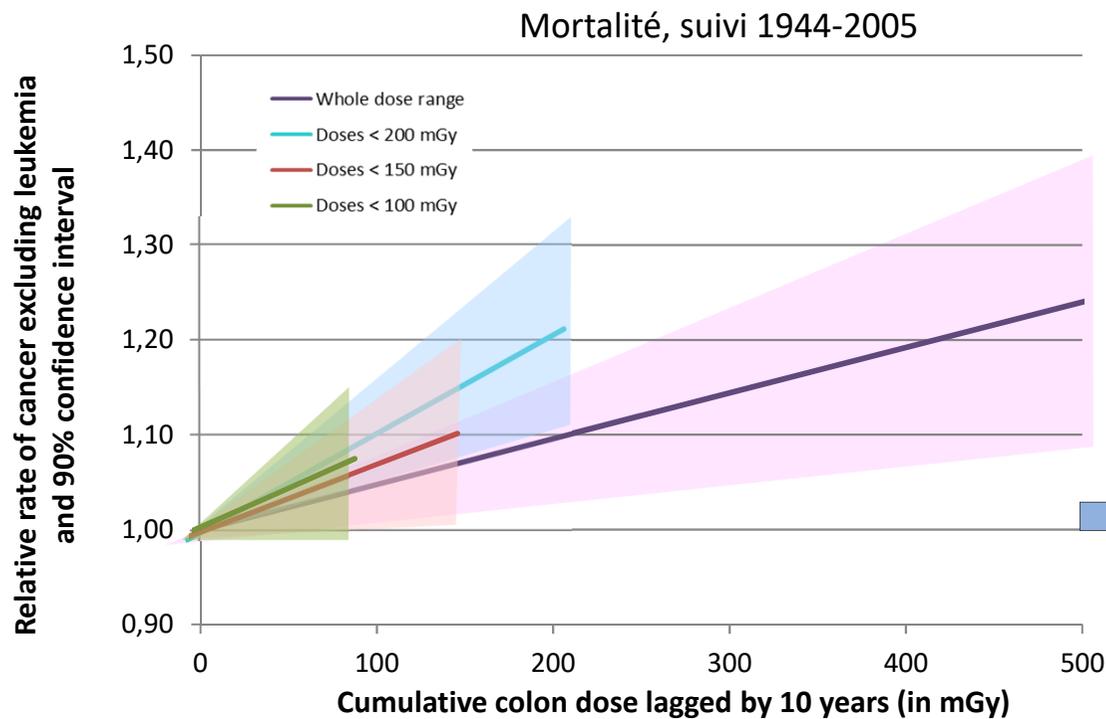


Relation cohérente avec un modèle linéaire

Etude internationale des travailleurs du nucléaire INWORKS

[Richardson et al., BMJ 2015]

➔ Risque relatif de cancer solide sur des intervalles de doses restreints



Relation toujours significative lorsque les doses cumulées supérieures à 100 mGy ont été exclues

Analyses combinées du risque de cancer chez les enfants aux faibles doses

Risque de cancer de la thyroïde associé à l'exposition à de faibles doses de rayonnements pendant l'enfance [Lubin et al., JCEM, 2017]

- Analyse conjointe de 9 cohortes, doses à la thyroïde < 0,2 Gy
- 107 594 individus, suivi moyen 41 ans, dose moyenne 30 mGy, 394 cas

➔ Association significative même lorsque les doses supérieures à 100 mGy sont exclues

Risque de leucémie associé à l'exposition à de faibles doses de rayonnements pendant l'enfance [Little et al., Lancet Haematol, 2018]

- Analyse conjointe de 9 cohortes, doses à la moelle osseuse < 100 mGy
- 262 573 personnes, suivi moyen 20 ans, dose moyenne 20 mGy, 221 leucémies non lymphoïdes chroniques

➔ Association significative pour les leucémies aiguës myéloïdes et leucémies aiguës lymphoblastiques (même ≤ 50 mGy)

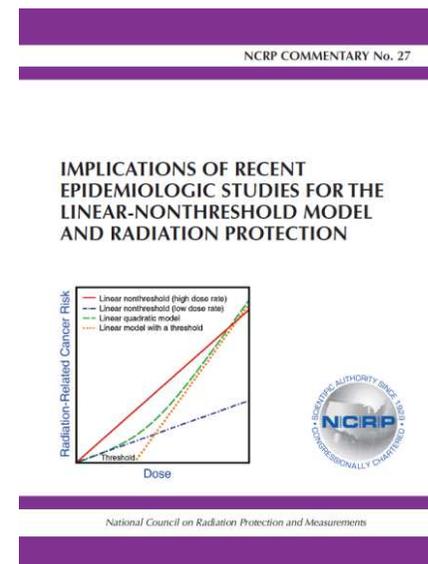
Implication des études épidémiologiques récentes sur la relation linéaire sans seuil (LNT) en radioprotection

Analyse critiques des études récentes (<10 ans)

- 29 études (industrie, médical, environnement)

Application systématique de critères de qualité

- Epidémiologie - Dosimétrie – Modélisation
- Score composite des forces et faiblesses



[NCRP, 2018]

➔ La majorité des études de bonne qualité supporte une relation linéaire sans seuil aux faibles doses pour les cancers solides et pour les leucémies

Monographie sur le risque de cancer associé aux rayonnements ionisants aux faibles doses

Evaluer l'impact des biais sur les études aux faibles doses

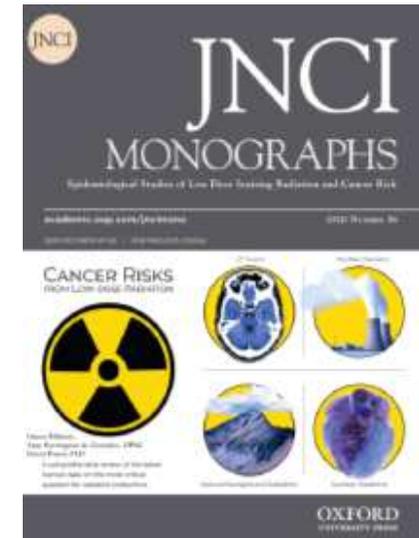
- Biais de confusion et de sélection
- Erreurs associées à la dose
- Puissance statistique et perdus de vue
- Choix du modèle pour la relation dose-réponse

Sélection des études éligibles

- 22 études avec dose moyenne < 100 mSv, publiées depuis 2006, fournissant une estimation quantitative de relation dose-risque
- Total de 91 000 cancers solides et 13 000 leucémies

➔ **La plupart des estimations de relation dose-risque sont dépourvues de biais substantiel**

Les résultats soutiennent directement l'existence d'excès de risques liés à de faibles doses pour les cancers solides et les leucémies, avec une magnitude cohérente avec les estimations dérivées des survivants des bombardements japonais



[JNCI Monograph, 2020]

Conclusion sur les effets des faibles doses : apport de l'épidémiologie

- Limites importantes des études épidémiologiques aux faibles doses
- Renforcement des connaissances sur les risques aux faibles doses durant les deux dernières décennies grâce à la multiplication et l'amélioration des études (situations d'exposition diverses, allongement du suivi, amélioration des protocoles, analyses conjointes...)
- **Confirmation de la persistance d'une relation dose-risque aux faibles doses pour les cancers solides et pour les leucémies**
- **Absence d'éléments consistants permettant de déterminer un seuil**
- Corolaire : **une dose faible entraîne un accroissement de risque faible**. Besoin de renforcer la communication sur les risques aux faibles doses et la réflexion sur la « tolérabilité des risques »

Conclusions: complémentarité de la recherche en radiobiologie et en épidémiologie

« Mécanismes biologiques pertinents pour l'estimation des risques de cancer associés aux rayonnements ionisants à faible dose et à faible débit de dose » [UNSCEAR 2020]

Objectif : revue des connaissances sur les mécanismes biologiques impliqués dans la cancérogenèse ou la modulation après exposition aux rayonnements ionisants, en particulier à de faibles niveaux d'exposition (≤ 100 mGy pour les rayonnements à faible TLE ou à des débits de dose $\leq 0,1$ mGy/min)

Publication : 2021

Intégration multidisciplinaire épidémiologie – biologie (développement de projet d'épidémiologie moléculaire, approche « Adverse Outcome Pathway »)



IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE



Enhancing nuclear safety