

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

Effets des faibles doses de rayonnements ionisants sur la santé : bilan des connaissances épidémiologiques

Journée AMTSN, 3 juin 2022

Marie-Odile Bernier (marie-odile.bernier@irsn.fr)

IRSN - Laboratoire d'épidémiologie

Plan

Effets cancer

1. Survivants des bombardements de Hiroshima Nagasaki
2. Exposition in utéro et dans l'enfance
3. Exposition professionnelle

Définition des niveaux de dose selon l'UNSCEAR

Cette définition s'applique à des rayonnements à faible Transfert d'Energie Linéique (TEL), typiquement les photons, pour des doses au corps entier ou pour des organes ou tissus spécifiques. Le terme de faible débit de dose est utilisé pour des doses inférieures à 0,1 mGy par minute, en moyenne, sur une heure.

Catégorie de dose*	Etendue de dose *	Circonstances types
Forte	Au-delà de 1 Gy	Accident d'irradiation ou de radiothérapie
Modérée	De l'ordre de 100 mGy à 1 Gy	Exposition d'environ 100 000 liquidateurs de Tchernobyl
Faible	De l'ordre de 10 à 100 mGy	Examens diagnostiques scanners répétés
Très faible	En dessous de 10 mGy	Examens de radiologie conventionnelle (hors scanner ou fluoroscopie) ou exposition à la radioactivité naturelle cumulée sur quelques années

* dose absorbée, rayonnement de faible TEL

Plan

Effets cancer

1. **Survivants des bombardements de Hiroshima Nagasaki**
2. Exposition in utéro et dans l'enfance
3. Exposition professionnelle

Etude des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki

Hiroshima

300 000 habitants

06/08/45 - 15 kt

90-120 000 décès

Nagasaki

330 000 habitants

09/08/45 - 21 kt

60-80 000 décès



- Hommes et femmes
- Tous les âges (+ in utero)
- Irradiation externe : γ et neutron
- Doses moyennes à faibles : 80 % des doses inférieures à 100 mSv
- Débit de dose élevé

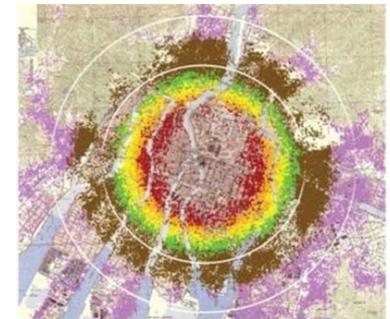
Life Span Cohort Study

suivi depuis 1950

étude de mortalité + incidence

86 611 individus avec dose reconstituée

50 620 décès (58 %) en 2003

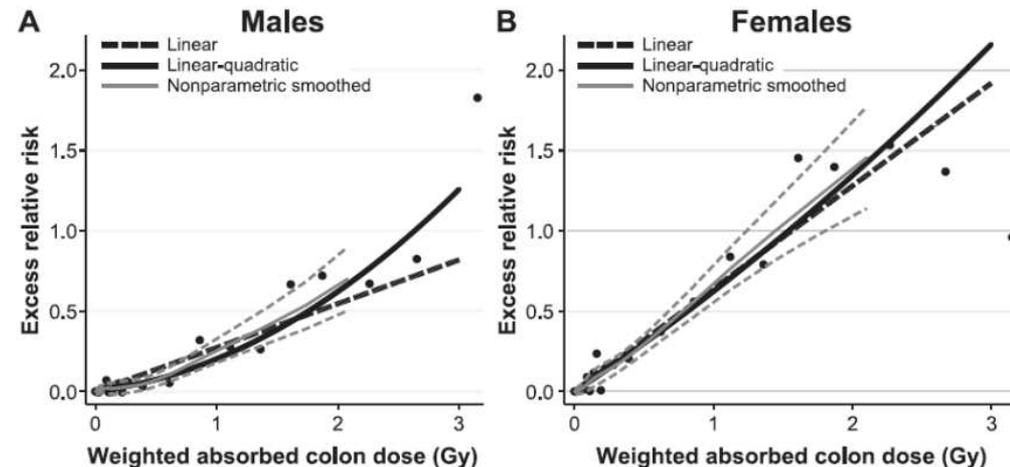


Résultats récents

- 3^{ème} analyse de l'incidence des cancers dans la cohorte (Grant et al, 2017)
- Suivi 1958-2009, **22 538 cancers incidents, dont 5 918 cases (26%) durant les 11 dernières années de suivi (1999-2009)**
- 992 liés à l'exposition aux RI**
- Forme de la relation différente selon le sexe (**AE30, AA70**)

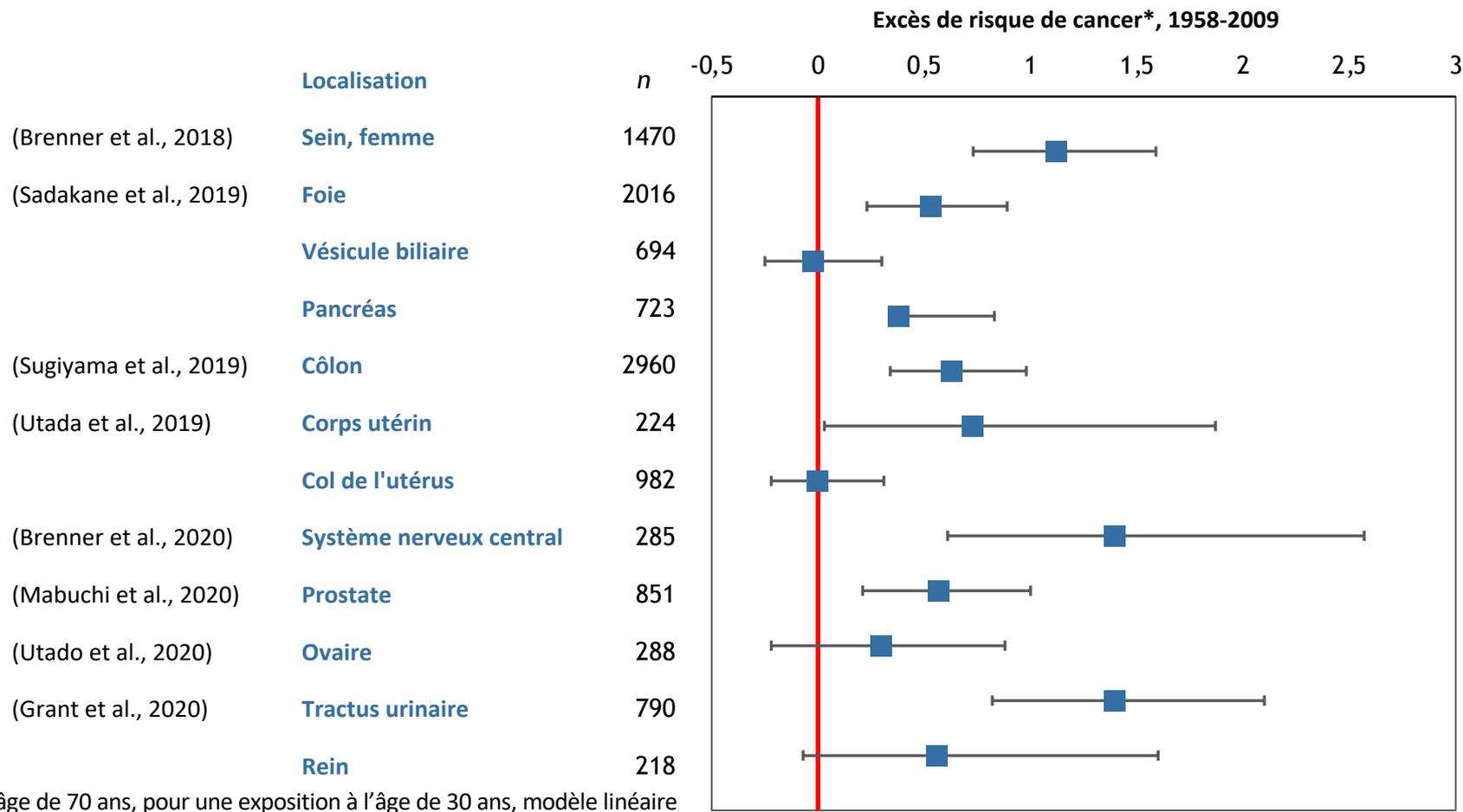
Femmes: ERR = 0.64 per Gy (0.52- 0.77)

Hommes: ERR = 0.20 (95% CI: 0.12-0.28) à 1 Gy et 0.010 (-0.0003-0.021) à 0.1 Gy

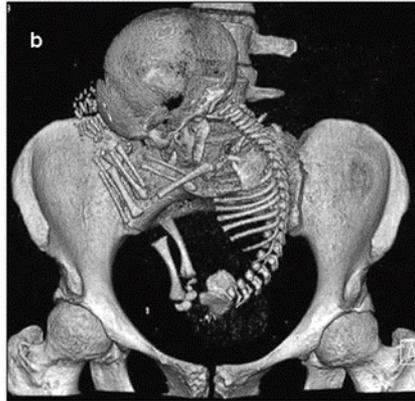


- Diminution de l'ERR avec l'âge à l'exposition et avec le délai depuis l'exposition
- Relation significative sur l'intervalle de doses 0-100 mGy

LSS – incidence des cancer solides, 1958-2009



Expositions diagnostiques in utéro et dans l'enfance



Expositions in utéro à faible dose

Dose < 100 mSv

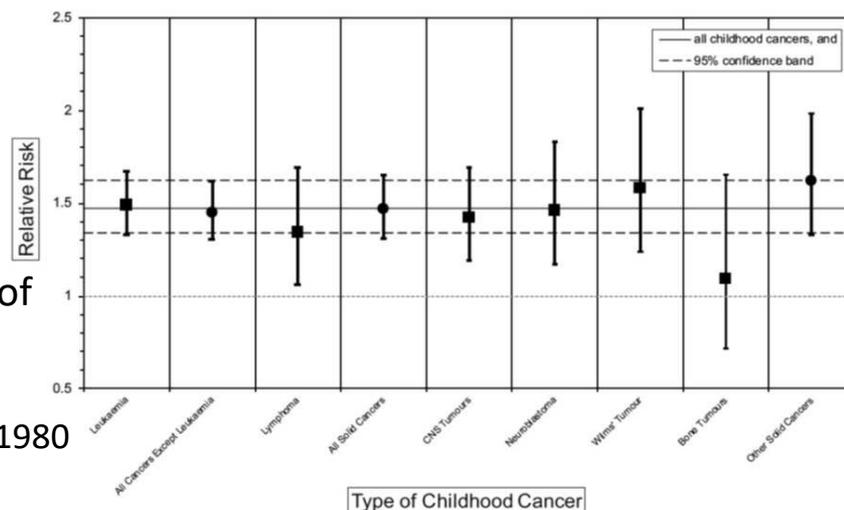
➔ Effets stochastiques : risque cancer

Consensus sur le risque aux faibles doses (NCRP, CIPR)

- doses > 10mGy au fœtus
- Pas de seuil
- Augmentation avec la dose reçue

Basé principalement sur les résultats de la "Oxford Survey of Childhood Cancers (OSCC)". (Stewart, 1956; Bithell, 1975)

- Analyse de mortalité par cancer des enfants entre 1950 et 1980
- 15 276 paires de cas et de témoins
- Analyse de l'exposition aux rayons X pendant la grossesse des mères
- Dose au fœtus d'environ 10 mGy
- Augmentation similaire des RR pour tous types de cancer

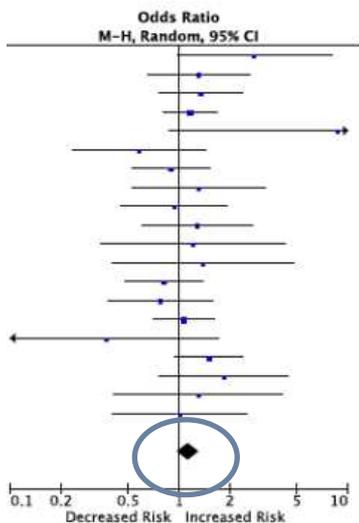


Meta-analysis Wakeford et al, 2021: études cas/témoins

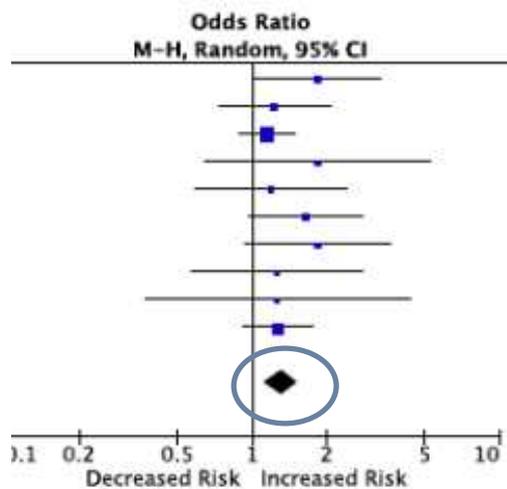
Etudes épidémiologiques réalisées entre 1960 et 2020

- 4 publications sur l'OSCC
- 67 études cas-témoins
 - Risques poolés augmentés (Pas d'hétérogénéité statistique)

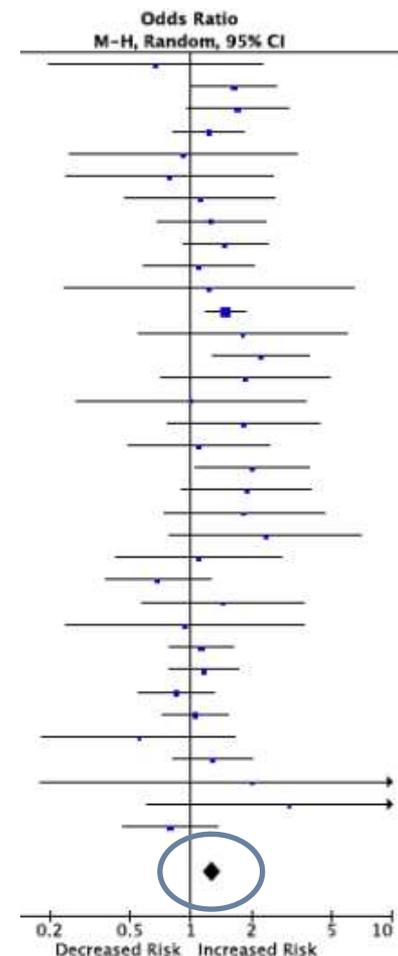
Tumeurs cérébrales



Tous cancers sauf leucémie



Leucémies



Meta-analysis Wakeford et al, 2021: conclusions

■ Augmentation du risque de cancer mis en évidence dans les études cas-témoins compatible avec les résultats de l'OSCC

- Risque non significatif pour les expositions après 1970

■ Analyse de l'impact des limites méthodologiques

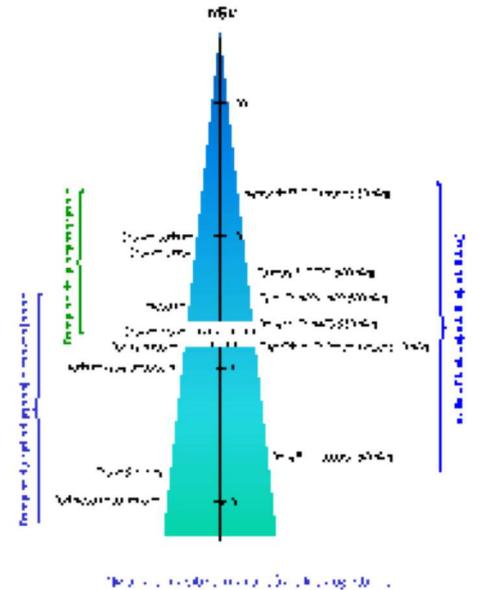
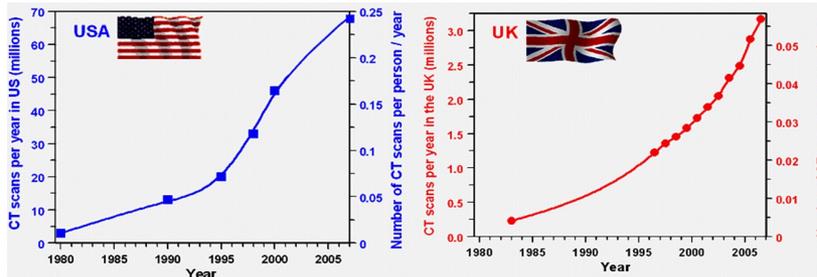
- Biais de mémoire dans les études cas témoins : Pas d'impact du mode de recueil de l'information (questionnaire vs dossier medical)
- Pas d'hétérogénéité statistique lors de la compilation des études cas-témoins malgré l'hétérogénéité des designs (analyse mortalité/incidence, taille des études, période d'exposition)

Expositions dans l'enfance

Exposition à des examens de radiologie conventionnelle (Schulze-Rath et al, 2008; Baysson et al, 2012; Abalo et al, 2021; Wakeford, 2021)

- Résultats plutôt en faveur d'une absence de risque après 1970

Scanner : utilisation en augmentation constante depuis 30 ans

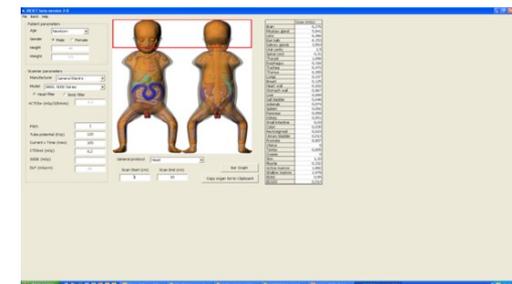
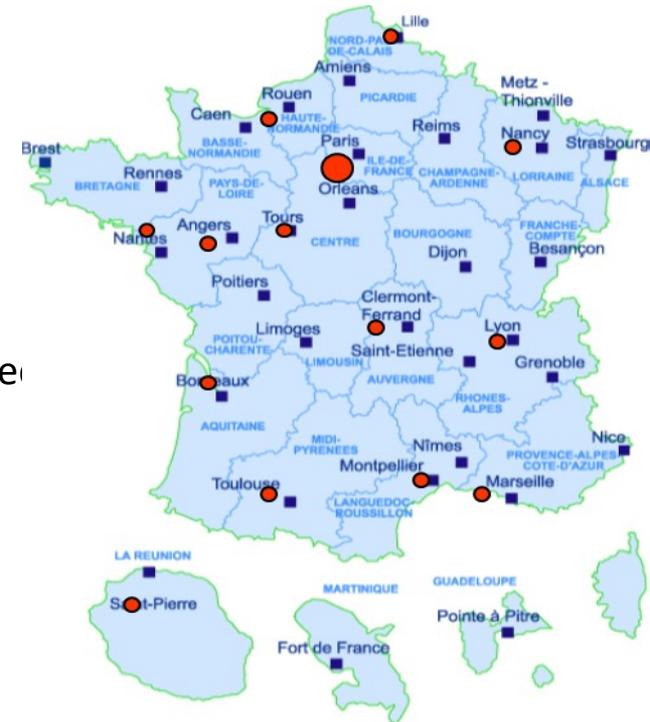


Plusieurs études de cohortes pédiatriques retrouvent des augmentations du risque de tumeurs cérébrales et de leucémies

- Biais méthodologiques suspectés
 - Biais d'indication
 - Incertitudes dosimétriques

Cohorte enfant scanner (Foucault et al, European Radiology 2022)

- Population d'étude **103 015 patients** (58% de garçons)
 - Enfants nés ≥ 1995
 - 1er scanner avant l'âge de 10 ans sur la période 2000-2010
 - Sans diagnostic de cancer au moment du 1er scanner
- Date de point : **31 décembre 2016**
- Croisement avec le Registre National des Cancers de l'Enfant et avec SNDS pour facteurs de prédisposition au cancer (FP) et examens radiologiques
- Age moyen à l'inclusion (1er scanner) : 3,4 ans
- Suivi moyen : 9,3 ans
- 75 tumeurs du SNC, 39 leucémies et 41 lymphomes
- 159 621 scanners** (73% des enfants exposés à un seul examen)
- Doses moyennes cumulées (calcul logiciel NCICT)
 - cerveau : **28 mGy**
 - moelle osseuse : **10 mGy**



Cohorte enfant scanner

Facteurs de prédisposition (FP)

- Liste de FP (syndromes ou maladies) établie avec des experts en oncologie pédiatrique

Information obtenues par croisement avec le PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'information), SNDS

	CNS tumours	Leukaemia	Lymphoma
Genetic defects			
Familial adenomatous polyposis	X		
Retinocytoma	X		
Multiple endocrine neoplasia (MEN1, MEN2)	X		
Fanconi anaemia ^a		X	
Ataxia telangiectasia ^a		X	X
Xeroderma pigmentosum	X	X	
Bloom syndrome		X	X
Neurofibromatosis (NF1, NF2)	X		
Other phacomatoses	X		
Noonan syndrome		X	
Down syndrome		X	
Klinefelter syndrome			X
Immune deficiencies			
HIV/AIDS			X
Severe combined immune deficiency (SCID)		X	X
Wiskott-Aldrich syndrome		X	X
Common variable immune deficiency (CVID)		X	X
Transplantation		X	X



3,1 % des enfants présentent des FP

Cohorte enfant scanner: résultats

Population	Globale	Sans FP	Avec FP
Leucémies (N)	39	35	4
HR (IC 95%)	1,16 (1,07 ; 1,26)	1,17 (1,09 ; 1,26)	0,27 (0,02 ; 3,49)
Tumeurs cérébrales (N)	75	50	25
HR (IC 95%)	1,06 (1,02 ; 1,09)	1,05 (1,01 ; 1,09)	1,03 (0,96 ; 1,12)
Lymphomes (N)	41	26	15
HR (IC 95%)	0,89 (0,61 ; 1,30)	0,96 (0,63 ; 1,45)	0,70 (0,36 ; 1,36)

Cohorte enfant scanner: conclusions

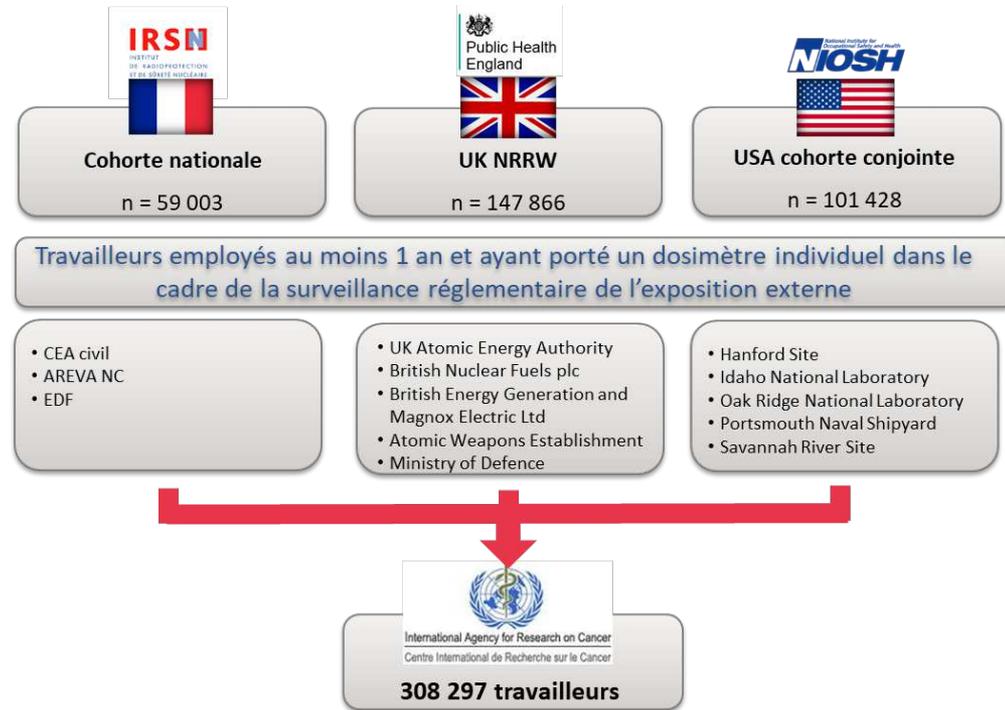
- Association entre exposition au scanner durant l'enfance et le risque de leucémie et de cancer du cerveau
- Impact des FP analysé
- Coefficients estimés pour la leucémie sont cohérents avec ceux dérivés des survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki et des autres études scanner
- Le risque attribuable prédit à partir de ces résultats est faible
- Limites : effectif limité compte tenu du faible risque attendu, pas de registre national pour le suivi à l'âge adulte
- L'interprétation de ces résultats doit être faite avec précaution
- Validation par des études à grande échelle



Expositions professionnelles



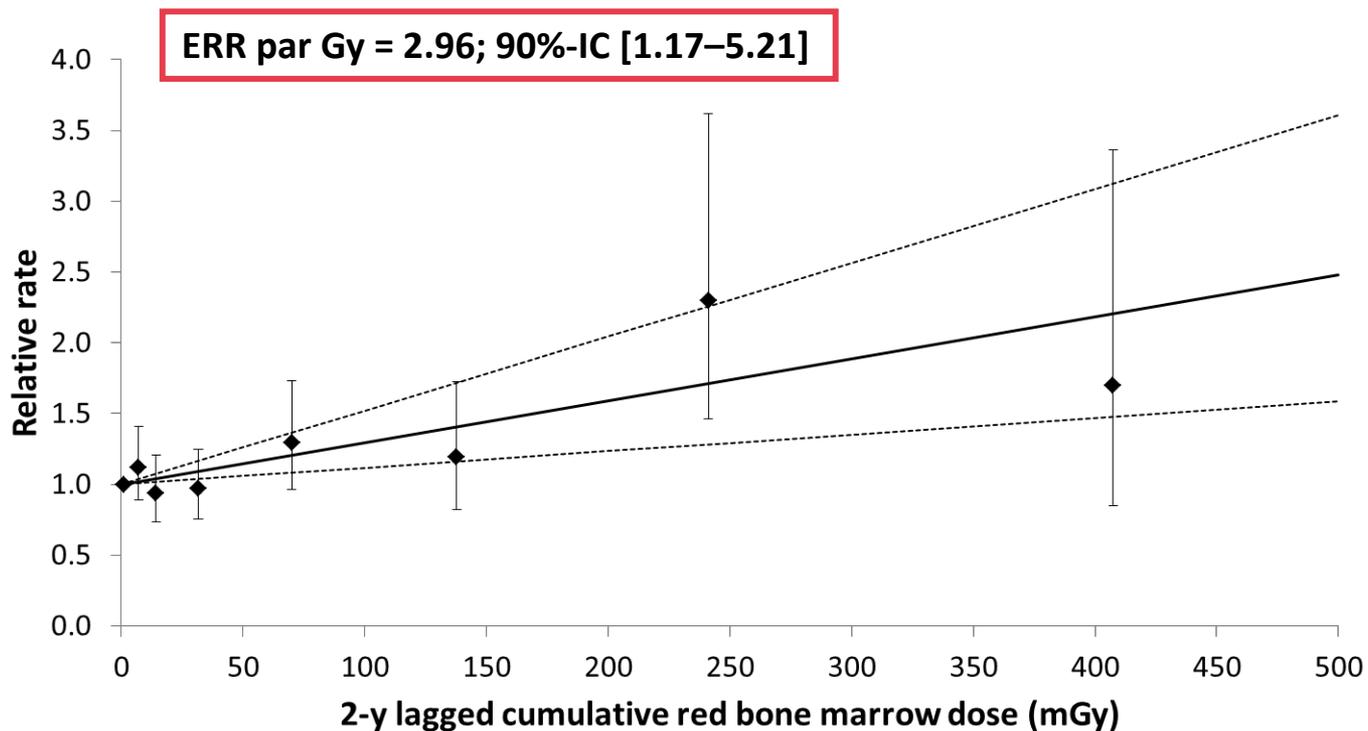
Travailleurs du nucléaire : Etude INWORKS



- Durée moyenne suivi : 27 ans
- 21,6% décès : cancers solides (N=17957), leucémies (hors LLC) (N=531)
- Dose cumulée (Hp(10),mSv): moyenne 25,2, médiane 3,4
- 94% dose cumulée < 100 mSv

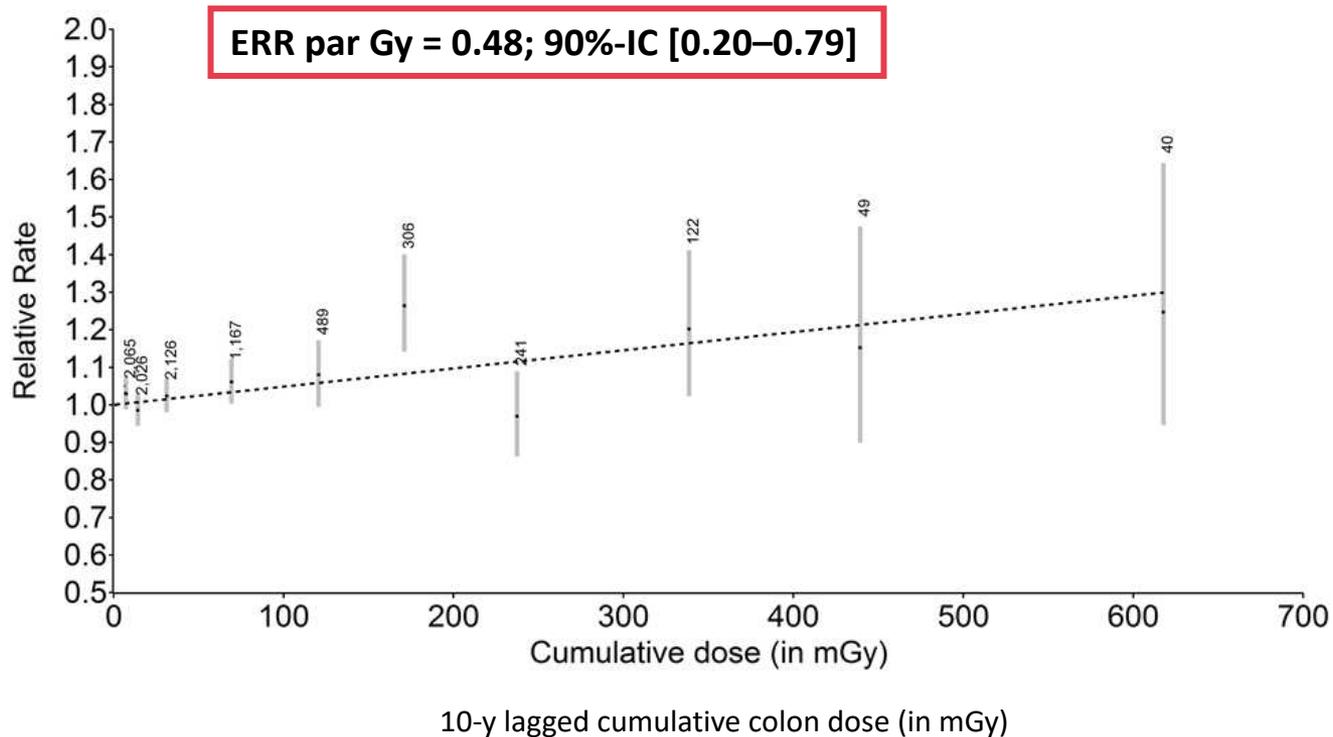
INWORKS – Résultats : Risque de leucémie non lymphoïde chronique

[Leuraud et al., Lancet Haematol 2015]



INWORKS – Résultats : Risque de cancer autre que leucémie

[Richardson et al, BMJ 2015]



Discussion

- Relations dose-risque observées pour la mortalité par leucémie et par cancers solides associées à une exposition externe chronique aux rayonnements ionisants
- Relation stable (pas d'hétérogénéité entre pays, peu de variation aux analyses de sensibilité)
- Les risques attribuables dérivés sont faibles ($\approx 1\%$ de l'ensemble des cancers observés)
- Coefficients de risque cohérents avec ceux dérivés des survivants des bombardement de Hiroshima et Nagasaki
- Résultats compatibles avec l'une des hypothèses sous-jacente au système de radioprotection actuel qui est l'extrapolation du modèle dérivé des survivants des bombardement de Hiroshima et Nagasaki vers des populations exposés de façon répétée à de faibles doses

Professionnels médicaux

SYSTEMATIC REVIEW

Occupational low-dose irradiation and cancer risk among medical radiation workers

H. Chartier^{1,2}, P. Fassier¹, K. Leuraud¹, S. Jacob¹, C. Baudin¹, D. Laurier¹ and M.-O. Bernier¹

- Beaucoup de limites méthodologiques : reconstruction de la dose, cohortes anciennes
- Augmentations significative pour des expositions anciennes du risque de leucémie
- Augmentation significative du risque de cancer du sein (relation dose réponse positive dans la cohorte des manipulateurs radio américains)
- Augmentation significative pour les manipulateurs radio pratiquant des actes interventionnels et de médecine nucléaire : tous cancers, sein, mélanome
- Pas de confirmation du risque de tumeur cérébrale
- Importance de cohortes récentes pour prendre en compte les expositions actuelles (médecine nucléaire, radiologie interventionnelle) et une reconstruction de dose précise

- Études parues entre 2006 et 2017
- Analyse méthodologique détaillée des biais potentiels (erreur de dose, facteur de confusion, recueil des cas)
- 26 études éligibles
 - 8 exposition environnementale
 - 4 exposition médicale
 - 14 exposition professionnelle

ARTICLE

Epidemiological Studies of Low-Dose Ionizing Radiation and Cancer: Summary Bias Assessment and Meta-Analysis

Michael Hauptmann, Robert D. Daniels, Elisabeth Cardis, Harry M. Cullings, Gerald Kendall, Dominique Laurier, Martha S. Linet, Mark P. Little, Jay H. Lubin, Dale L. Preston, David B. Richardson, Daniel O. Stram, Isabelle Thierry-Chef, Mary K. Schubauer-Berigan, Ethel S. Gilbert, Amy Berrington de Gonzalez

Table 3. Meta-analysis of excess relative risks (ERR) at 100 mGy for all solid cancers and leukemia

Outcome	No. of studies	ERR at 100 mGy (95% CI)	P	Cochran Q (P)	I ²
Adult solid cancer	14*	0.055 (-0.0027, 0.113)	.03	37.25 (<.001)	0.65
Adult solid cancer excluding the Canadian cardiovascular imaging study due to heterogeneity	13*	0.029 (0.011, 0.047)	<.001	9.89 (.63)	NA
Adult leukemia	14†	0.160 (0.070 to 0.250)	<.001	4.12 (.99)	NA
Childhood leukemia	6	2.840 (0.370 to 5.326)	.01	6.40 (.27)	0.22

*Excluding INWORKS and site-specific results from US Radiologic Technologists.

†Excluding INWORKS.

Cancer solide

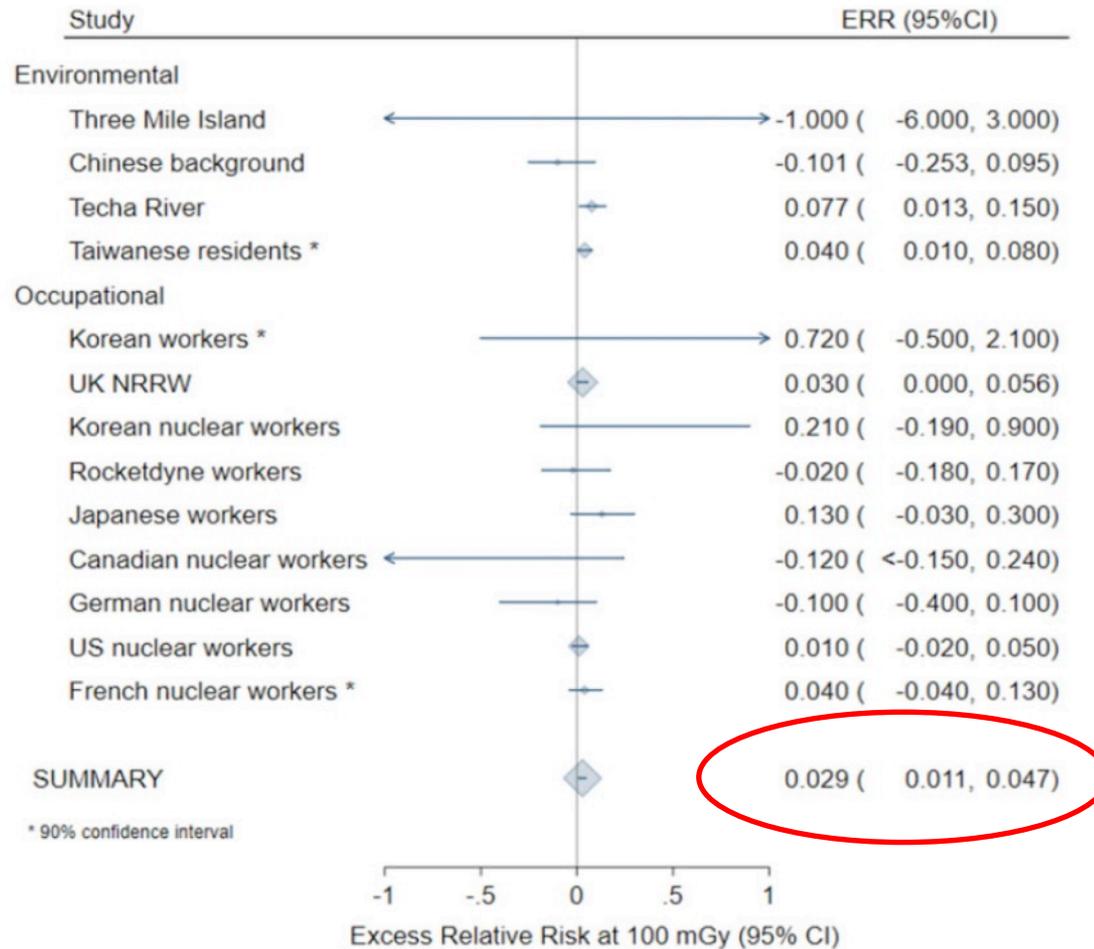


Figure 1. Meta-analysis of the excess relative risk (ERR) at 100 mGy for all solid cancers after adulthood radiation exposure. The size of the ERR symbol is proportional to the inverse variance of the study-specific ERR. CI = confidence interval.

Leucémie

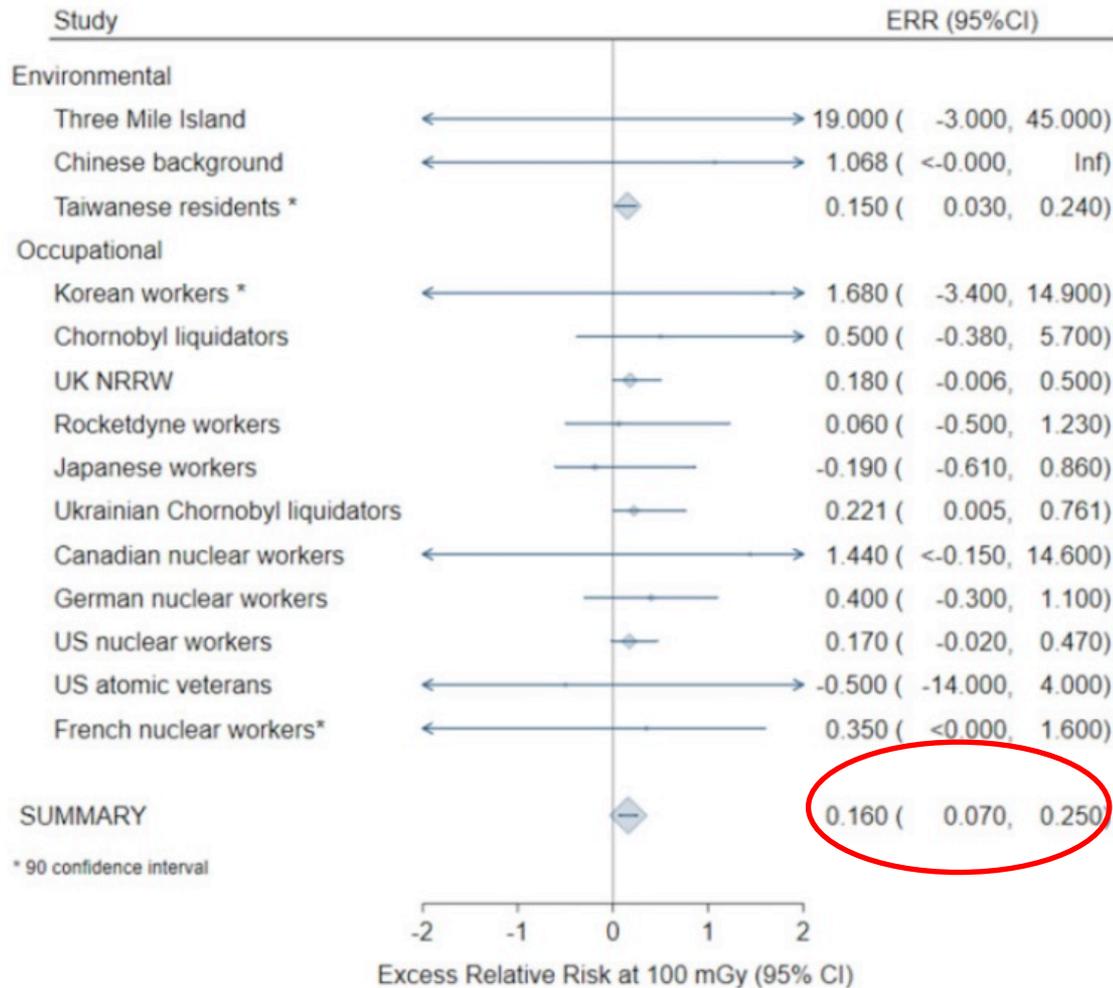


Figure 2. Meta-analysis of the excess relative risk (ERR) at 100 mGy for leukemia after adulthood radiation exposure. The size of the ERR symbol is proportional to the inverse variance of the study-specific ERR. CI = confidence interval.

Conclusion

- Risque de cancer pour des expositions en dessous de 100 mSv
 - De plus en plus de preuves
- Amélioration de la qualité des études
 - en termes de reconstitution dosimétrique (InWorks, EPICT)
 - Prise en compte des biais méthodologiques (Cohorte Enfant Scanner)
- Nombreuses études poolées et meta-analyses
 - augmentation de la puissance statistique des analyses
- Quelles études mettre en place maintenant?
 - Risque non cancer (cardiovasculaire, cataracte, troubles cognitifs et neurodégénératifs)
 - Professionnels plus exposés (radiologie interventionnelle, médecine nucléaire)

Merci de votre attention