

LES AVANCÉES DE LA CONNAISSANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE SUR LES FAIBLES DOSES

Dominique LAURIER

INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE (IRSN)
Fontenay aux Roses, France

Email : dominique.laurier@irsn.fr

Résumé

Les études épidémiologiques réalisées durant les dix dernières années ont permis d'améliorer l'estimation des risques aux faibles doses, notamment grâce à l'allongement de la durée du suivi et à l'amélioration des estimations de doses individuelles. Les résultats contribuent à la vérification des hypothèses qui ont servi à établir le système de radioprotection actuel. Ils permettent d'améliorer les connaissances pour des expositions de l'ordre de quelques dizaines ou centaines de mSv ou pour des expositions étalées dans le temps. Ces résultats soulignent la pertinence des mesures de réduction des expositions aux rayonnements ionisants, que ces expositions soient accidentelle, médicale, professionnelle ou naturelle, et renforce l'importance des messages de prudence quant aux doses délivrées, en particulier chez les enfants.

Introduction

L'effet cancérigène des rayonnements ionisants est aujourd'hui bien démontré pour des doses de quelques centaines de mSv [UNSCEAR 2006]. Une augmentation du risque de cancer en fonction de la dose reçue a été observée dans de nombreuses études épidémiologiques : survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki, patients traités par radiothérapie, radiologues, expositions accidentelles.... Ces études ont permis d'identifier les types de cancers présentant la plus grande sensibilité aux rayonnements ionisants : leucémie, cancer de la thyroïde, du sein, du côlon et du poumon, d'estimer le délai de latence entre l'exposition et l'excès de cancers et de montrer que la relation entre la dose et le risque dépend de certains facteurs notamment de l'âge au moment de l'exposition et du délai depuis l'exposition.

Sur cette base, des règles de radioprotection ont été établies pour limiter les expositions des patients, des travailleurs, et de la population générale [ICRP 2007]. Ce système de radioprotection, mis en place dans les années 50, est actualisé périodiquement. L'objectif étant d'appliquer des mesures pratiques de prévention, ce système se veut robuste et intègre de nombreuses hypothèses et simplifications visant à fournir des indicateurs de risque simples d'utilisation. Néanmoins, des questions restent ouvertes encore aujourd'hui quant à la quantification des effets des expositions aux rayonnements ionisants [HLEG 2009].

L'objectif du présent article est de fournir une mise à jour des connaissances sur les risques radio induits, fondée sur les résultats épidémiologiques obtenus au cours des dix dernières années. Pour pouvoir évaluer les risques liés aux faibles doses, les études doivent porter sur de grandes populations, obtenues généralement en réunissant des données de plusieurs pays et reposer sur des données individuelles de qualité et sur des protocoles rigoureux.

Cet article s'intéresse aux résultats obtenus en particulier vis-à-vis de 4 questions principales : effets des expositions externes chroniques à de faibles doses, effets des contaminations internes, risques associés à des expositions durant l'enfance, et effets radio induits hors cancer.

Effets des expositions chroniques externes aux faibles doses

Les travailleurs de l'industrie nucléaire sont exposés professionnellement aux rayonnements ionisants sur de longues durées à de faibles débits de dose. Aujourd'hui, les doses annuelles reçues par les travailleurs exposés sont de l'ordre de quelques mSv par personne. L'étude de ces populations permet de comparer leur risque aux estimations issues de l'étude des populations exposées de façon ponctuelle comme les survivants des bombardements atomiques ou les patients traités pour un cancer. Les travailleurs faisant l'objet d'une surveillance dosimétrique obligatoire, ces études disposent de données d'exposition individuelles de bonne qualité.

Une analyse combinée des données de 15 pays a été réalisée en 2005, portant sur plus de 400 000 travailleurs [Cardis 2007]. Néanmoins, cette étude n'était pas très informative parce que la qualité des données était hétérogène entre les pays, la durée moyenne de suivi n'était que de 13 ans et l'âge moyen à la fin du suivi n'était que de 46 ans. La cohorte la plus informative est celle du Royaume-Uni, qui regroupe plus de 170 000 travailleurs suivis pendant 24 ans en moyenne [Muirhead 2009]. Cette étude a montré que les risques de leucémie et de cancers hors leucémie augmentaient significativement en fonction de la dose, sur la base de 230 leucémies et de 10 800 cancers hors leucémie. En France, le suivi de l'ensemble des travailleurs du Commissariat à l'Energie Atomique, d'Electricité de France et d'AREVA-NC est assuré par l'Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire. Cette cohorte inclut aujourd'hui plus de 59 000 travailleurs dont l'exposition individuelle a été reconstituée depuis le début des années 50 [Metz-Flamant 2013]. Les premiers résultats ont été publiés en 2013, sur une durée moyenne de suivi de plus de 25 ans. La mortalité de cette population est globalement inférieure à la mortalité de la population générale, mais une augmentation significative du risque de leucémie est observée en fonction de la dose (en excluant les leucémies lymphoblastiques chroniques non liées aux rayonnements).

Globalement, ces résultats confirment l'existence d'un faible excès de risque de cancer et de leucémie chez les travailleurs exposés de façon chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants, avec des coefficients de relation dose-réponse proches de ceux estimés à partir de l'étude des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki. D'autres résultats issus de populations exposées de façon chronique vont également dans ce sens [Jacob 2009], et questionnent le bienfondé de l'application d'un coefficient de réduction de l'efficacité des radiations aux faibles débits de doses (DDREF). Un nouveau projet d'analyse conjointe internationale, dénommé INWORKS, intégrant les données françaises, anglaises et américaines est en cours et devrait fournir une estimation plus précise des risques associés à une exposition chronique dans les années à venir.

Effets des contaminations internes

Les contaminations internes, par ingestion ou inhalation, entraînent une exposition hétérogène des organes et, du fait de l'incorporation des radionucléides, une irradiation persistant après la fin de l'exposition. Si l'on dispose aujourd'hui de connaissances établies sur les effets des expositions externes, les effets de contaminations internes sont beaucoup moins bien connus. Or, elles contribuent pour une part importante à la dose efficace reçue par la population générale, du fait de la radioactivité naturelle. Elles contribuent également fortement à la dose totale en cas d'accident nucléaire ou dans certains contextes d'exposition professionnelle.

Les principales études portent sur des expositions professionnelles (expositions à l'uranium chez les mineurs d'uranium et chez les travailleurs du cycle du combustible, exposition au plutonium chez les travailleurs de Mayak, exposition au césium et à l'iode chez les liquidateurs de Tchernobyl). D'autres études se sont intéressées aux expositions environnementales du public (radon domestique, eau de boisson, radioactivité naturelle tellurique, résidence dans des territoires contaminés après accident (contamination au césium et strontium chez les riverains de la rivière Tetcha, contamination iode et césium dans les territoires contaminés après l'accident de Tchernobyl). Les travailleurs constituent des populations d'intérêt majeur pour ce type d'études du fait de leur suivi régulier via des mesures d'ambiance de la radioactivité ou des mesures individuelles d'incorporation.

Durant les 10 dernières années, les études de cohortes de mineurs d'uranium ont permis de confirmer l'existence d'une association entre l'exposition cumulée au radon et le risque de cancer du poumon, y compris chez des mineurs faiblement exposés [laurier 2013]. Cette relation persiste après prise en compte du tabagisme. Ces résultats ont servi de support à une réévaluation du risque vie entière attribuable au radon par la Commission Internationale de Protection radiologique (CIPR) [Tirmarche 2010].

Des études en population générale ont été mises en place à partir des années 80 pour estimer le risque de cancer du poumon associé au radon domestique, mais du fait de leur taille trop réduite et de leurs limites méthodologiques, ces études n'avaient pas abouti à des résultats cohérents. Pour répondre à ces limites, des programmes de recherche internationaux ont été mis en place en Europe, en Chine et en Amérique du Nord, dont les résultats ont été publiés entre 2005 et 2010. Ces études internationales ont démontré que le risque de cancer du poumon augmentait en fonction de la concentration de radon dans les habitations pour des niveaux de concentration inférieurs à 200 Bq/m³ [Darby 2006] (pour référence, la concentration moyenne de radon dans l'habitat en France est de l'ordre de 70 Bq/m³, et 9% des habitats dépassent la concentration de 200 Bq/m³). Cette relation exposition-risque est observée aussi bien chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Bien que loin derrière le tabac, ces résultats font du radon la deuxième cause de cancer pulmonaire [Catelinois 2006].

L'étude des travailleurs de l'usine de fabrication d'armement de Mayak en Russie a fourni de précieux résultats sur les risques associés à la contamination au plutonium. Cette cohorte de taille importante (plus de 14 000 travailleurs) a permis de montrer une augmentation du risque de cancer du poumon, du foie et des os avec la dose due à l'incorporation de plutonium [Sokolnikov 2008]. La relation avec le risque de cancer du poumon persiste chez les hommes ayant reçu des doses dues au plutonium inférieures à 200 mGy [Gilbert 2013].

L'enseignement principal des études épidémiologiques post-Tchernobyl est la démonstration d'un accroissement du risque de cancer de la thyroïde chez les enfants contaminés par de l'iode radioactif. Durant la dernière décennie, une coopération internationale a permis d'améliorer la qualité des diagnostics et des estimations individuelles des doses chez des liquidateurs de Tchernobyl Ukrainiens, Biélorusses, Russes et Baltes. Ces études ont permis de montrer une augmentation du risque de leucémie avec la dose, due à la fois à l'exposition externe et aux contaminations internes (principalement césium). La relation dose-réponse observée est du même ordre de grandeur que celle observée chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki [Zablotska 2013]. Par ailleurs, une étude focalisée sur les liquidateurs intervenus dans les mois ayant suivi l'accident de Tchernobyl a observé une relation significative entre la dose reçue par la thyroïde et la survenue de cancer thyroïdien, indiquant qu'une exposition à l'âge adulte peut augmenter le risque de cancer de la thyroïde [Kesminiene 2012].

Effets des expositions durant l'enfance

La radiosensibilité de certains organes est plus grande chez l'enfant que chez l'adulte [Unscear 2013]. Pour une même dose, une exposition durant les premières années de vie entraîne une augmentation de risque plus élevée qu'une exposition à l'âge adulte. Une revue de l'ensemble des données disponibles publiée en 2013 a conclu que l'excès de risque relatif de leucémie associé à une exposition durant l'enfance était de l'ordre de 50 par Gy (soit de l'ordre de 10 à 20 fois plus important que celui observé chez l'adulte) [Wakeford 2013]. Par ailleurs, la longue espérance de vie des enfants permet d'étudier les risques de cancers ayant une longue latence d'apparition.

Aujourd'hui, une estimation précise de la dose délivrée aux différents organes lors de traitements de radiothérapie est possible (de quelques mSv à plusieurs Sv selon la distance des organes par rapport au champ d'irradiation), et la durée de suivi après traitement peut atteindre plusieurs dizaines d'années. Ces études permettent ainsi de montrer une relation entre la dose et le risque de survenue de certains cancers plusieurs années après le traitement, comme par exemples les cancers du système digestifs après traitement pour cancer de l'enfant.

Des études sont en cours sur les effets des examens à but diagnostique, en particulier des examens tomodensitométriques réalisés chez les enfants. Les scanners délivrent des doses de rayons X de quelques mSv à quelques dizaines de mSv aux différents organes. Les résultats de plusieurs études récentes conduites en Grande Bretagne, en Australie, à Taiwan et en France suggèrent une augmentation du risque radio-induit chez les enfants exposés au scanner, pour la leucémie et les cancers du cerveau [Pearce 2012, Journy 2015]. Ces estimations correspondent cependant à des risques absolus faibles compte tenu de la rareté des cancers dans l'enfance. De plus, des limites méthodologiques, un manque de puissance statistique, et la possibilité de biais sont notés dans les études publiées. Des projets internationaux tels que le projet européen EPI-CT permettront d'apporter des éléments de réponse plus précis sur les risques associés à des expositions aux faibles doses durant l'enfance dans un futur proche.

Effets radio-induits hors cancer

Dans le système de radioprotection, les pathologies non cancéreuses sont classées comme des effets déterministes des rayonnements ionisants, c'est à dire ne pouvant survenir qu'au-delà d'un certain niveau de dose. Pourtant, plusieurs études publiées durant les 10 dernières années suggèrent un accroissement de la fréquence de pathologies non cancéreuses à des niveaux de doses relativement faibles, notamment pour les maladies de l'appareil circulatoire et pour les cataractes.

Des incidences augmentées de cataracte ont été observées au sein de populations exposées à de faibles doses, telles que les pilotes de ligne, les liquidateurs de l'accident de Tchernobyl, les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki ou les résidents de bâtiments contaminés. Plusieurs études chez des cardiologues interventionnels, ont montré un risque augmenté d'opacité cristallinienne sous capsulaire, particulièrement chez les personnels qui n'utilisaient que peu de moyens de protection vis-à-vis des rayonnements ionisants [Jacob 2013]. Ces résultats ont amené à une réduction du niveau d'exposition maximal au cristallin dans les recommandations de la CIPR.

Une augmentation du risque de maladies de l'appareil circulatoire, et plus spécifiquement d'accident vasculaire cérébral et de maladie ischémique, a été observée chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. D'autres études, conduites chez les travailleurs du cycle du nucléaire exposés à l'uranium et au plutonium semblent confirmer l'existence d'une relation entre l'exposition chronique faible dose et l'augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral. Une méta-analyse de l'ensemble des données épidémiologiques disponible a été publiée en 2012 [Little 2012].

Les auteurs concluaient à l'existence d'une association entre le risque de maladies de l'appareil circulatoire et l'exposition externe aux rayonnements ionisants à des niveaux de doses faibles à modérés (quelques centaines de mSv). Ils restaient néanmoins prudents pour l'estimation des risques observés pour les niveaux de doses les plus faibles. Par ailleurs, la plupart de ces études restent limitées par l'impossibilité de prendre en compte les facteurs individuels de risque cardiovasculaire, tels le tabagisme, l'hypertension, le cholestérol ou le diabète. D'autres études sont en cours qui devraient permettre de consolider ces résultats dans les années à venir.

Conclusion

Durant les dix dernières années, grâce à l'amélioration de la qualité des études (protocoles, qualité des données individuelles) et l'extension de la durée de suivi après l'exposition, les études épidémiologiques ont permis de confirmer l'existence de cancers radio induits aux fortes et moyennes doses chez l'homme et d'améliorer la quantification des risques aux faibles doses.

Même si elles restent généralement limitées par leur puissance statistique, plusieurs études semblent confirmer l'existence d'un risque de cancer radio-induit pour de faibles doses cumulées à faible débit de dose. D'autres études, telles que les cohortes de mineurs d'uranium ou les travailleurs de l'usine de production d'armement nucléaire de Mayak apportent également des connaissances importantes pour ce qui est de la quantification des risques de cancer associés à des contaminations internes. Des études en cours sur les travailleurs du cycle de l'uranium devraient fournir des résultats sur les effets des contaminations par l'uranium dans les années à venir. Les résultats confirment également l'existence d'un risque accru de certain cancers pour les expositions durant l'enfance, y compris pour de faibles niveaux de doses (quelques dizaines de mSv). Enfin, les résultats disponibles semblent confirmer l'existence d'un accroissement du risque de pathologies non cancéreuses, même à de relativement faibles niveaux d'exposition, sans que les mécanismes d'action potentiels soient clairement identifiés.

Les résultats des études épidémiologiques soulignent la pertinence des mesures de réduction des expositions aux rayonnements ionisants, qu'elles soient de nature accidentelle, médicale, professionnelle ou naturelle. Ils renforcent l'importance des messages de prudence quant aux doses délivrées, en particulier pour ce qui est des expositions durant l'enfance ou des doses reçues à certains organes comme la thyroïde.

La poursuite des recherches sur les effets des rayonnements ionisants dans les décennies à venir constitue un enjeu scientifique majeur, éventuellement en combinant les apports de l'épidémiologie et de la biologie (approches d'épidémiologie moléculaire). Ces résultats fournissent une contribution indispensable à la validation ou à l'évolution du système de radioprotection.

Références

- Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. The 15-Country Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in the Nuclear Industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res.* 2007;167(4):396-416.
- Catelinois O, Rogel A, Laurier D et al. Lung cancer attributable to indoor radon exposure in France: impact of the risk models and uncertainty analysis. 2006, *Environ Health Perspect.*, 2006;114(9):1361-6.
- Darby S, Hill D, Deo H, et al. Residential radon and lung cancer--detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe. *Scand J Work Environ Health.* 2006;32 Suppl 1:1-83.
- Gilbert ES, Sokolnikov ME, Preston DL, et al. Lung cancer risks from plutonium: an updated analysis of data from the Mayak worker cohort. *Radiat Res.* 2013;179(3):332-42.
- High Level and Expert Group. HLEG Report on European Low Dose Risk Research. EUR 23884. Luxembourg, UK: Office for Official Publications of the European Communities; 2009.
- International Commission of Radiological Protection. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103: *Annals of the ICRP* 37(2-4) 2007.
- Jacob P, Rühm W, Walsh L, Blettner M, Hammer G, Zeeb H. Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup Environ Med.* 2009;66:789-96.
- Jacob S, Boveda S, Bar O, et al. Interventional cardiologists and risk of radiation-induced cataract: results of a French multicenter observational study. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):1843-7.
- Journy N, Rehel JL, Ducou Le Pointe H, et al. Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France. *Br J Cancer* 2015;112(1):185-93.
- Kesminiene A, Evrard AS, Ivanov VK, et al. Risk of thyroid cancer among chernobyl liquidators. *Radiat Res.* 2012;178(5):425-36.
- Laurier D. Progress in understanding radon risk. *Radiation Protection* 2013;168: 65-89.
- Little MP, Azizova TV, Bazyka D, et al. Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect.* 2012;120(11):1503-11.
- Metz-Flamant C, Laurent O, Samson E, et al. Mortality associated with chronic external radiation exposure in the French combined cohort of nuclear workers. *Occup Environ Med.* 2013;70:630-8.
- Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RG, et al. Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure: third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *Br J Cancer.* 2009;100(1):206-12.
- Pearce MS, Salotti JA, Little MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2012;380(9840):499-505
- Sokolnikov ME, Gilbert ES, Preston DL, et al. Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int J Cancer.* 2008;123(4):905-11.
- Tirmarche M, Harrison JD, Laurier D, et al. Lung Cancer Risk from Radon and Progeny and Statement on Radon. ICRP Publication 115. *Ann ICRP* 2010;40:1-64.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, Effects of Ionizing Radiation. Vol. 1: Report and Annexes A and B. New York, NY: United Nations, 2008.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2008 Report, Annex D - Health effects due to radiation from the Chernobyl accident. United Nations, New York, 2011.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2013 Report to the General Assembly with Scientific Annexes, Volume II - Annex B: Effects of radiation exposure of children. New York, NY: United Nations, 2013.
- Wakeford R. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionizing radiation - a review. *J Radiol Prot.* 2013;33(1):1-25.
- Zablotska LB, Bazyka D, Lubin JH, et al. Radiation and the Risk of Chronic Lymphocytic and Other Leukemias among Chernobyl cleanup Workers. *Environ Health Perspect.* 2013;121(1):59-65.