

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Faire avancer la sûreté nucléaire

LES AVANCÉES DE LA CONNAISSANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE SUR LES FAIBLES DOSES

Dominique Laurier

SFRP

**CONGRES NATIONAL DE
RADIOPROTECTION**

Reims, 16-18 Juin 2015

Plan

- **Epidémiologie des effets des rayonnements ionisants**
- Effets des expositions chroniques externes aux faibles doses
- Effets des contaminations internes
- Effets des expositions durant l'enfance
- Effets radio-induits hors cancer

Effets des rayonnements ionisants

Effets Déterministes

- gravité en fonction de la dose
- fortes doses (> 1 Gy)
- effets précoces, spécifiques
- modèle avec seuil

Médecine
d'urgence

Effets Stochastiques

- fréquence en fonction de la dose
- faibles et moyennes doses
- effets tardifs, non spécifiques
- modèle sans seuil

Épidémiologie

Epidémiologie

« Étude de la **fréquence et de la répartition des maladies dans le temps et dans l'espace** au sein des populations humaines, ainsi que des **facteurs qui les déterminent** »

Objectifs

- **Descriptif**
- **Analytique**

Intérêt : Outil pertinent pour l'étude des effets stochastiques des rayonnements ionisants

- effets tardifs, non spécifiques
- fréquence est fonction de la dose (et non la gravité)

Limite : Science d'observation

Historique des études épidémiologiques dans le domaine des rayonnements ionisants

1950	Médecins radiologues (1900-30)
1950	Peintres de cadrans lumineux (1910-30)
1950	Irradiations médicales pour affections non malignes, radio-diagnostique (1920-40)
1950	Survivants d'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)
2011	Populations exposées aux conséquences de l'accident de Fukushima (2011)

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

les 2 sexes – tous les ages (+ *in utero*)
débit de dose élevé

Life Span Cohort Study

suivi depuis 1950

étude de mortalité + incidence

86 600 individus avec dose reconstituée

50 620 décès (58%) en 2003



cancers radio-induits

estimation des relations dose-réponse

période de latence entre l'exposition et l'apparition du risque

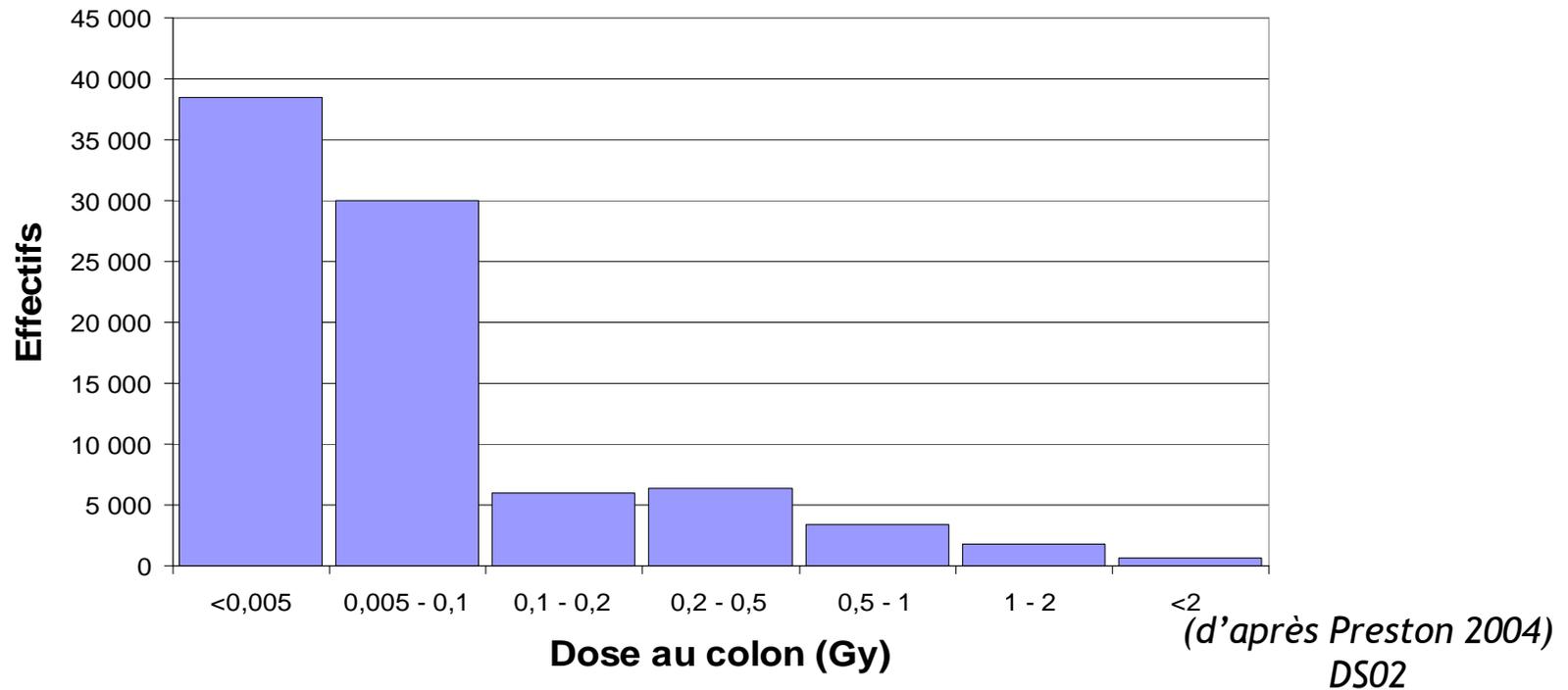
effet de l'âge



Etude des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki

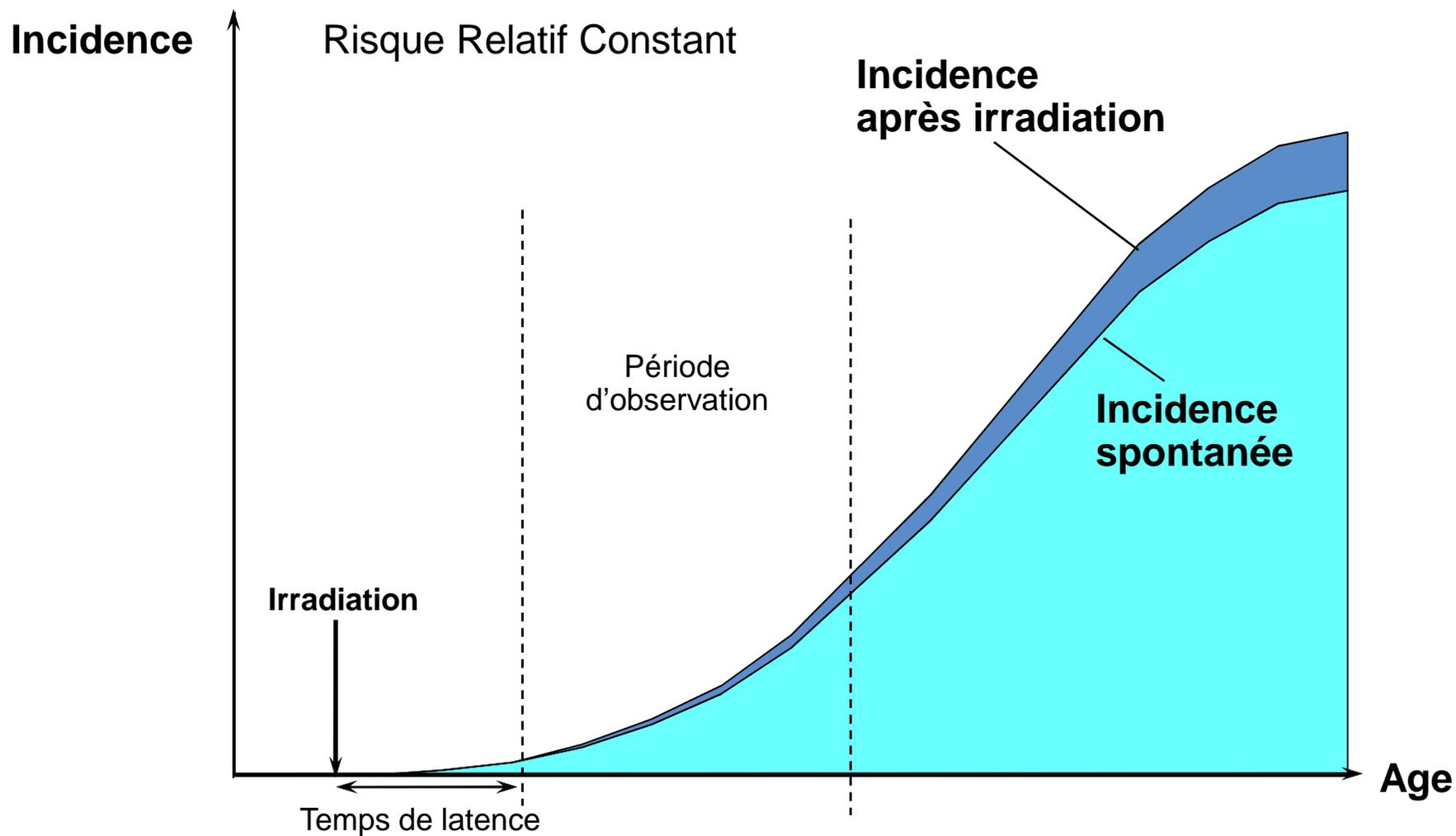
Doses

externes (gamma + neutron)
moyennes à faibles
fort débit de dose



➡ 80 % des doses sont inférieures à 100 mSv

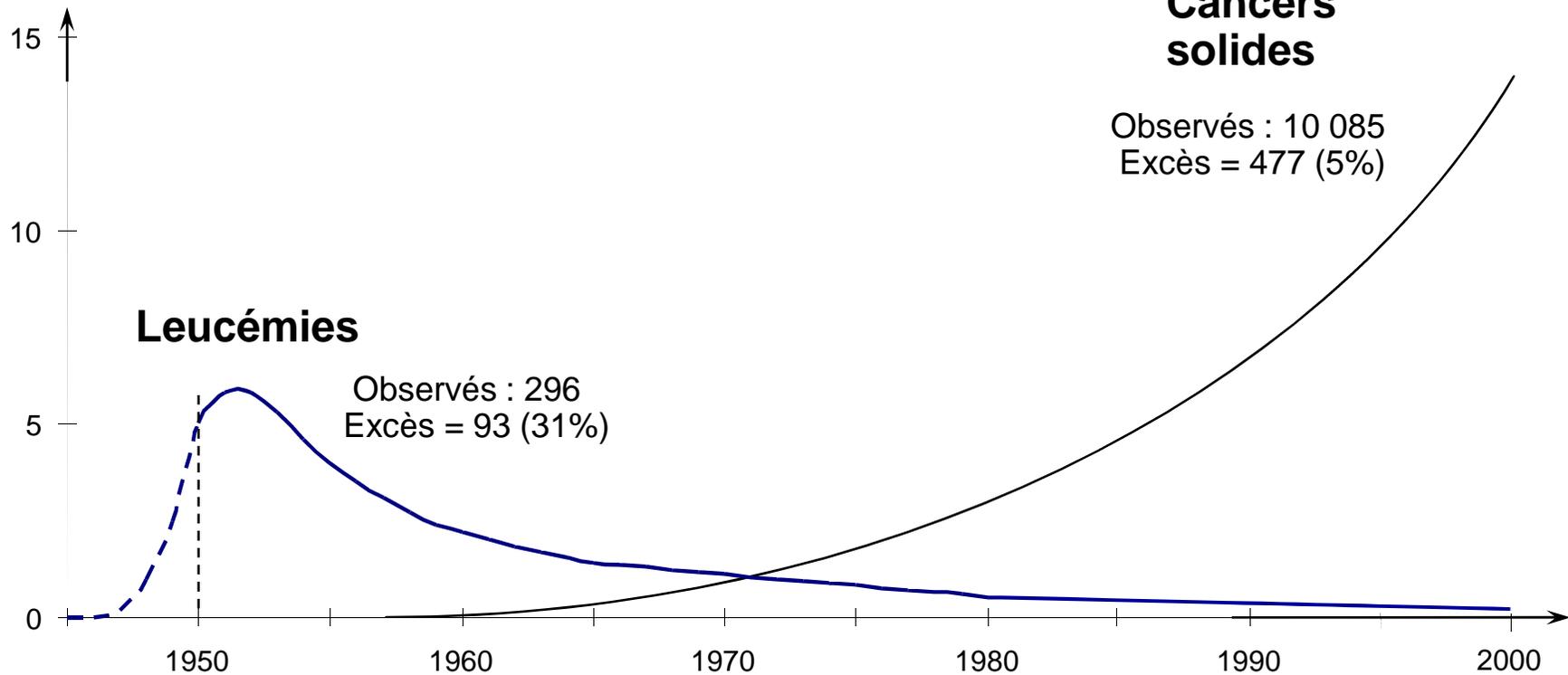
Suivi du risque de cancer



Mortalité par cancer chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Excès de risque

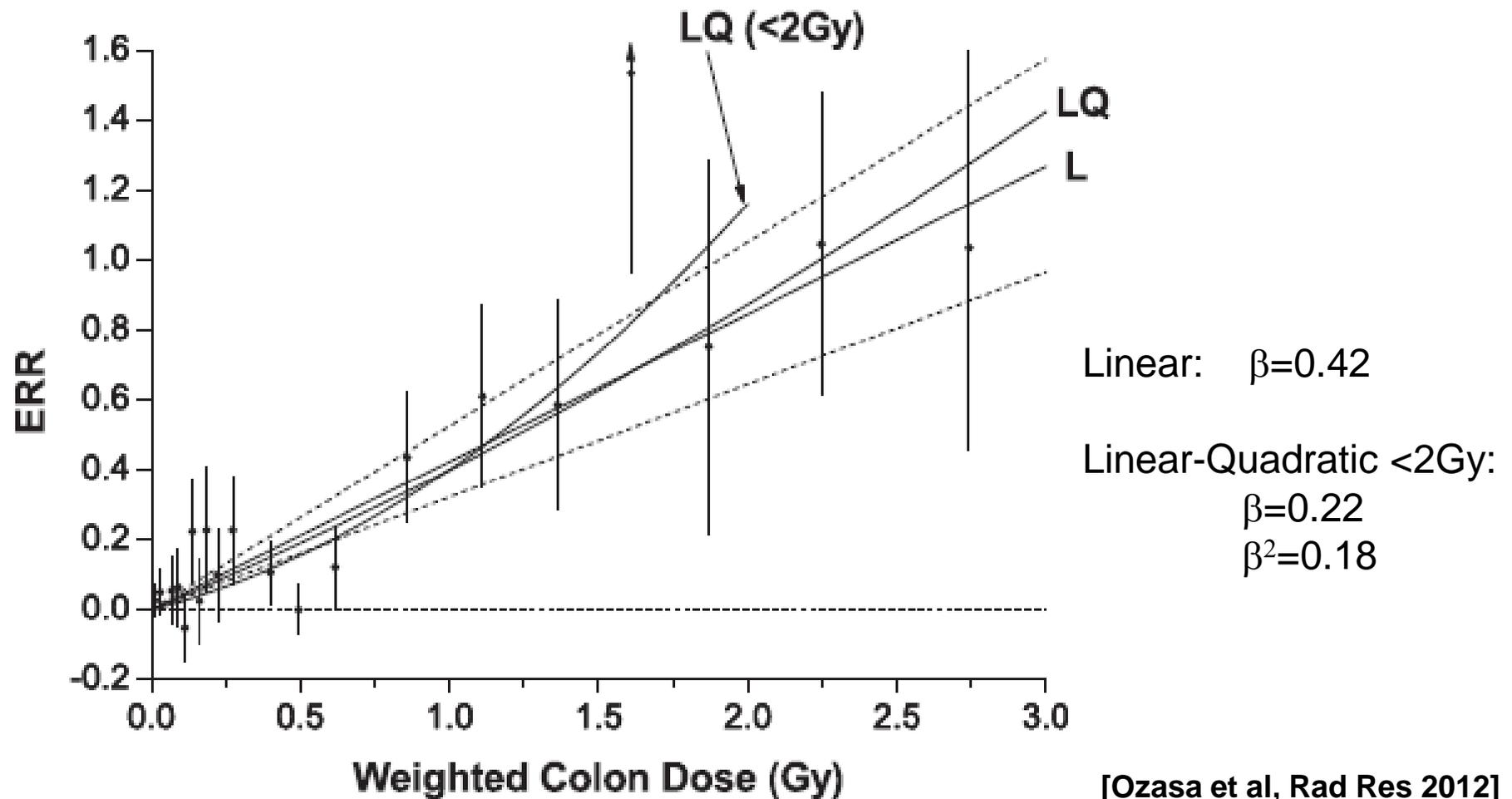
/10 000



mortalité 1950-2000, Preston Rad Res 2004

Life Span Study : relation dose-réponse

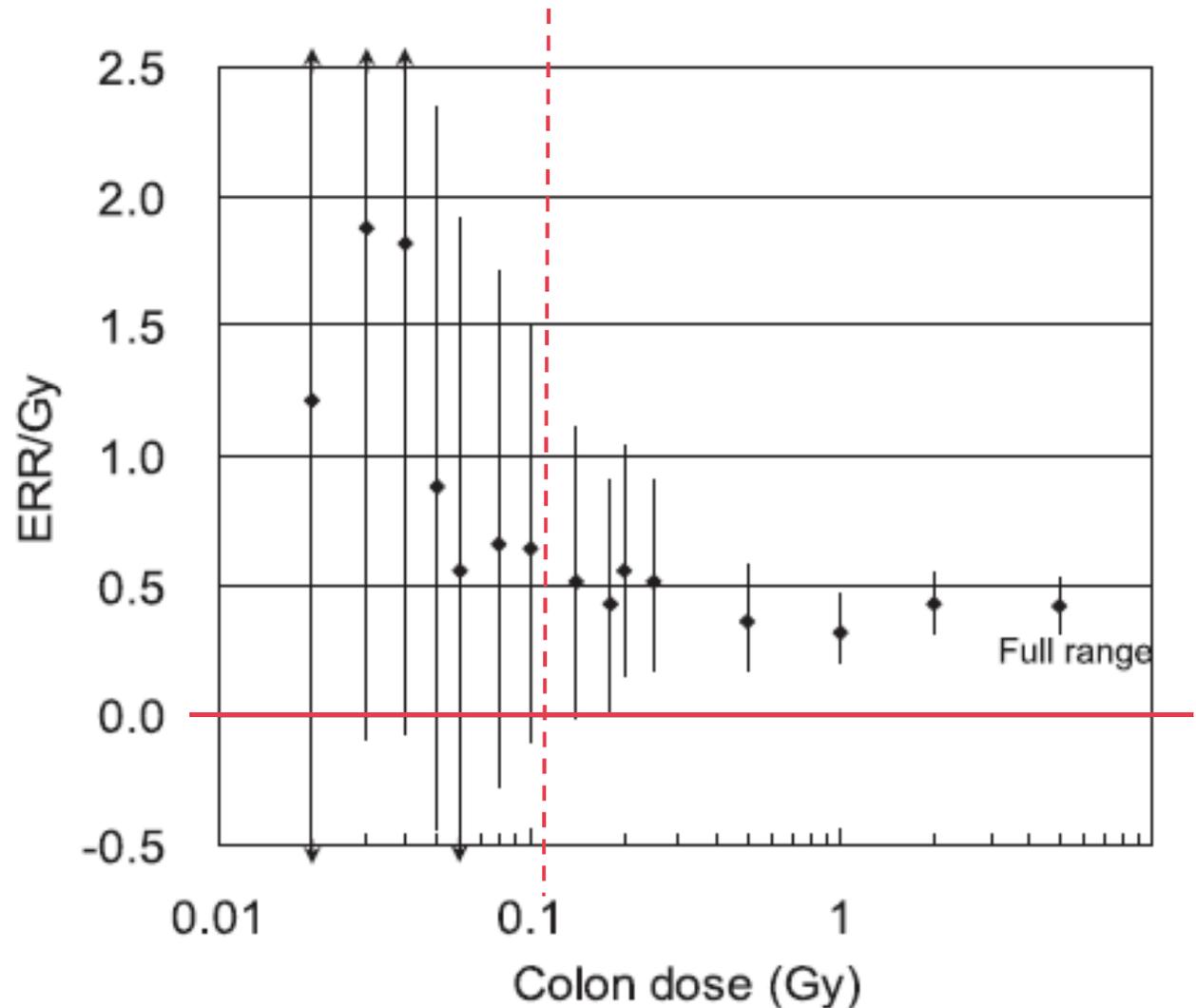
Solid cancer



Survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki : Excès de risque relatif de cancers solides sur zones de doses restreintes

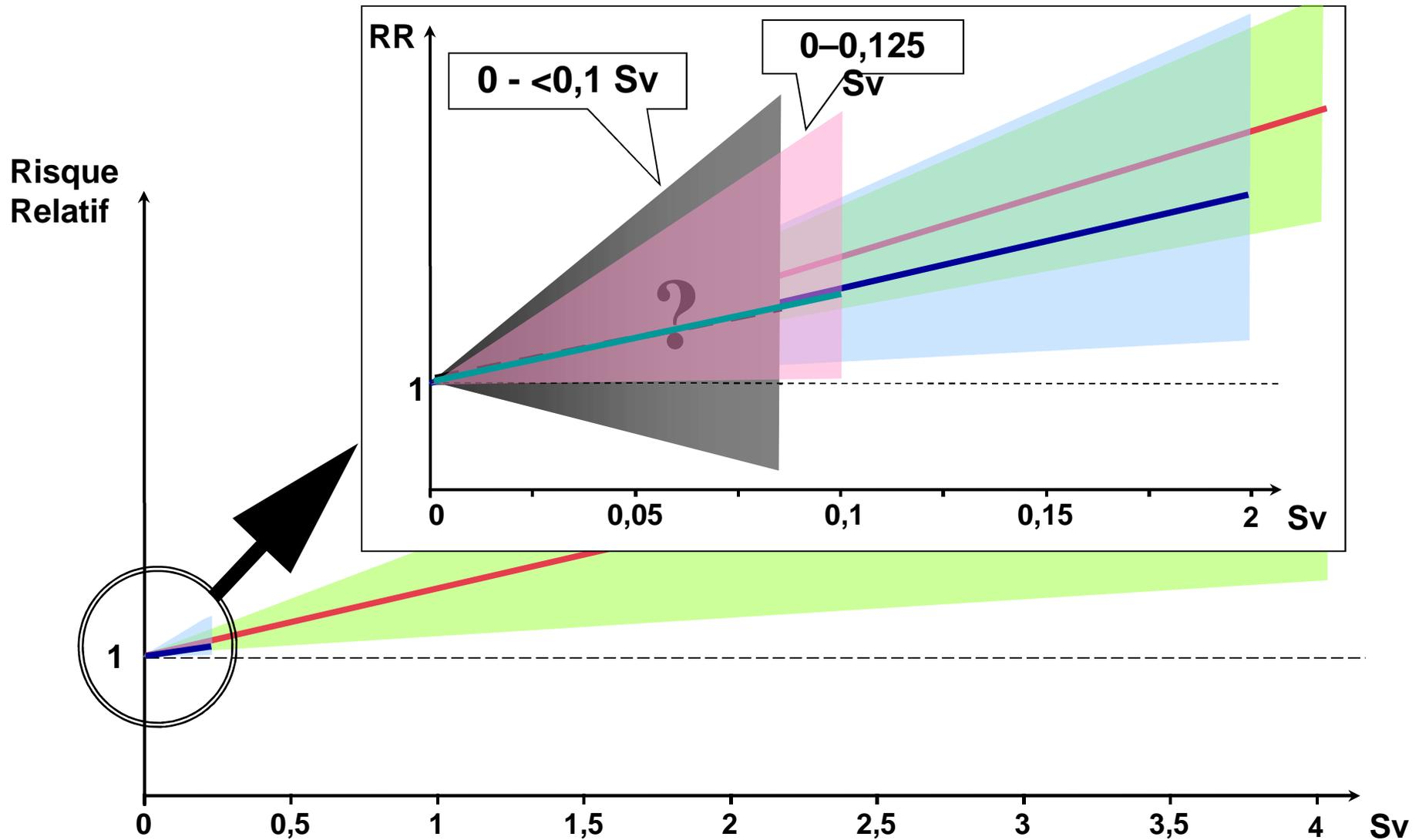
Mortalité
Suivi 1950-2003

ERR modèle linéaire
sur zones de dose
restreintes



[Ozasa et al, Rad Res 2012]

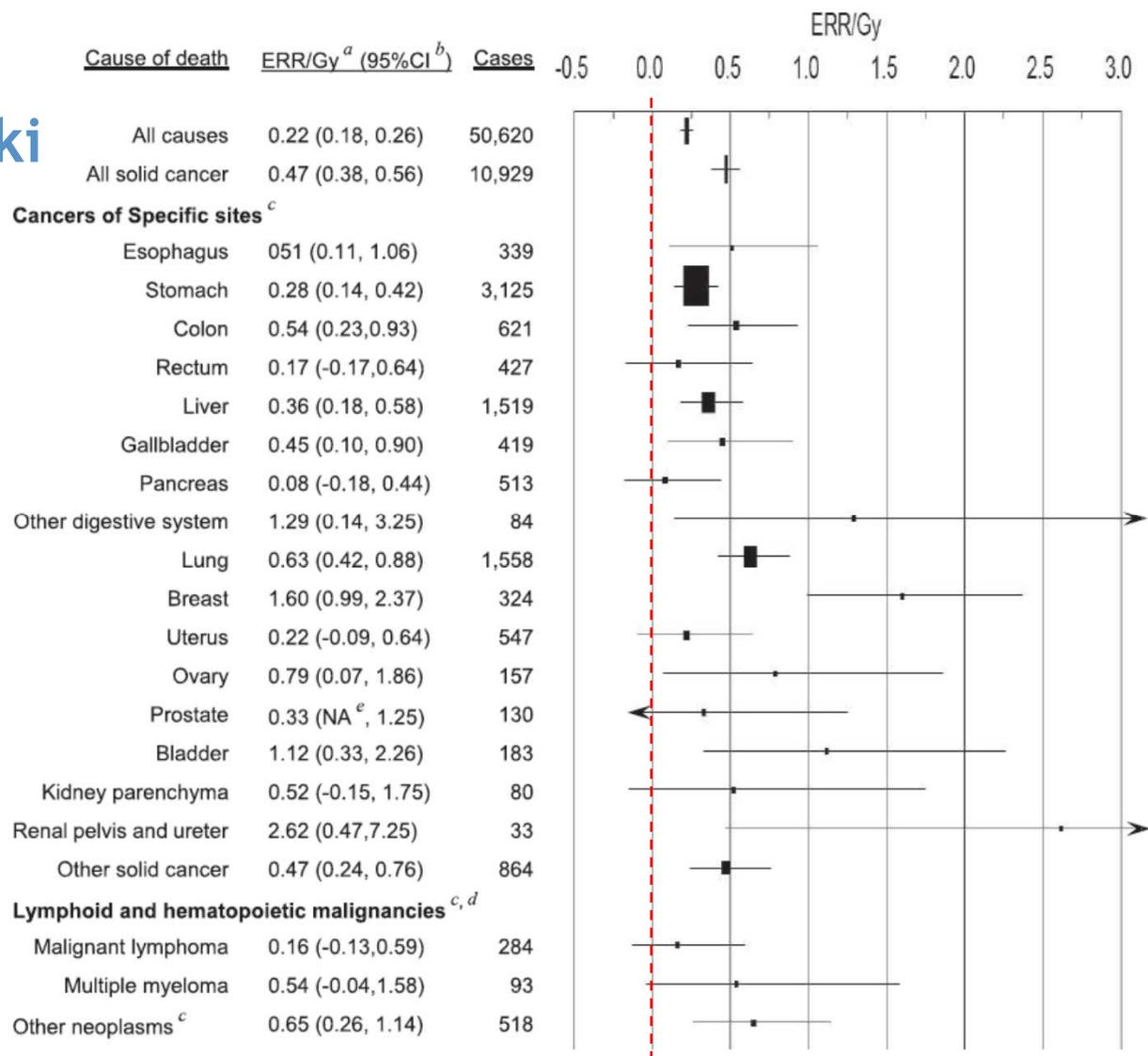
Survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki : Risque relatif de cancers solides aux faibles doses



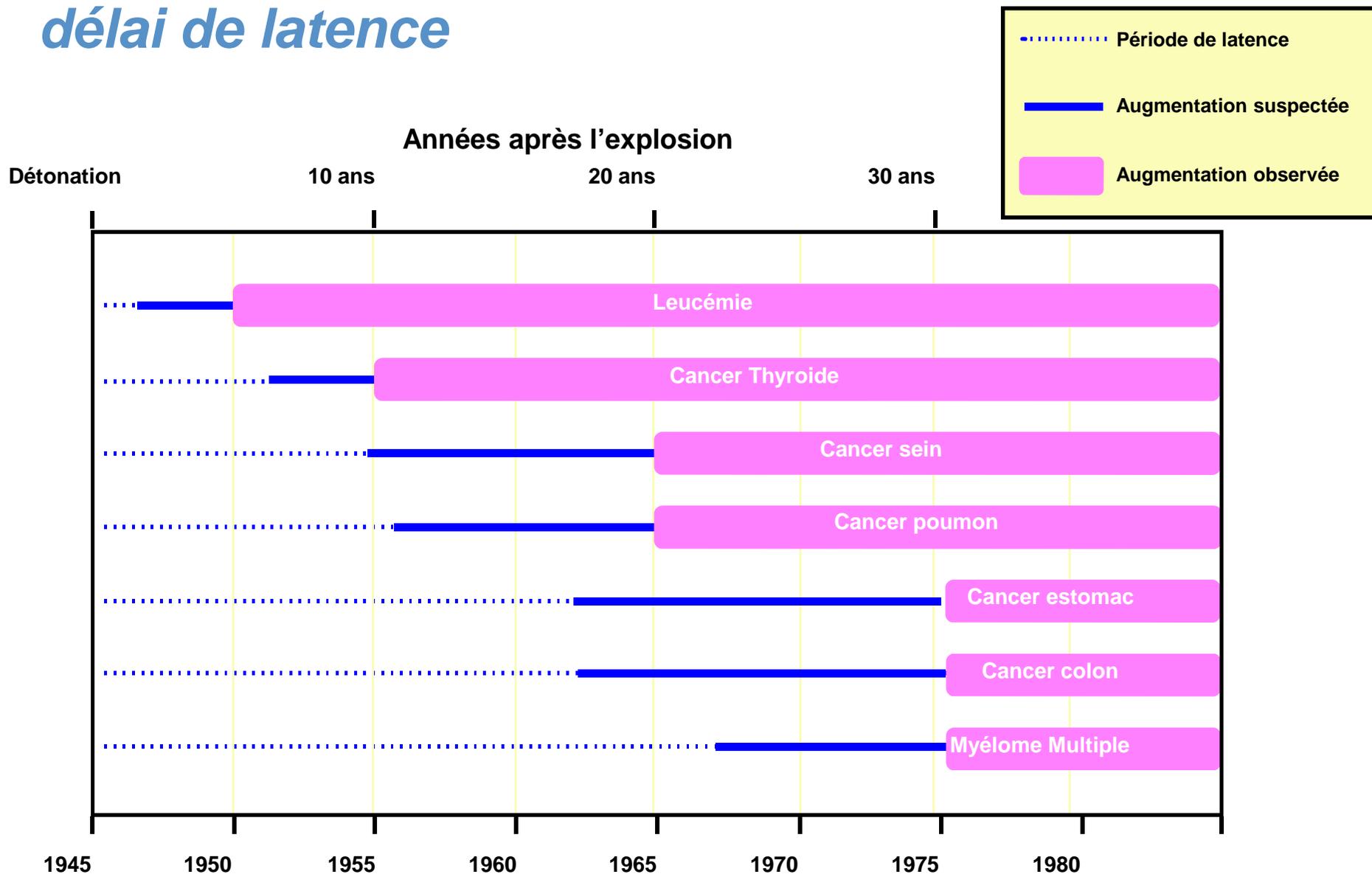
Excès de risque relatif par site de cancer dans la cohorte des survivants de Hiroshima et Nagasaki

Mortalité Suivi 1950-2003

[Ozasa et al, Rad Res 2012]

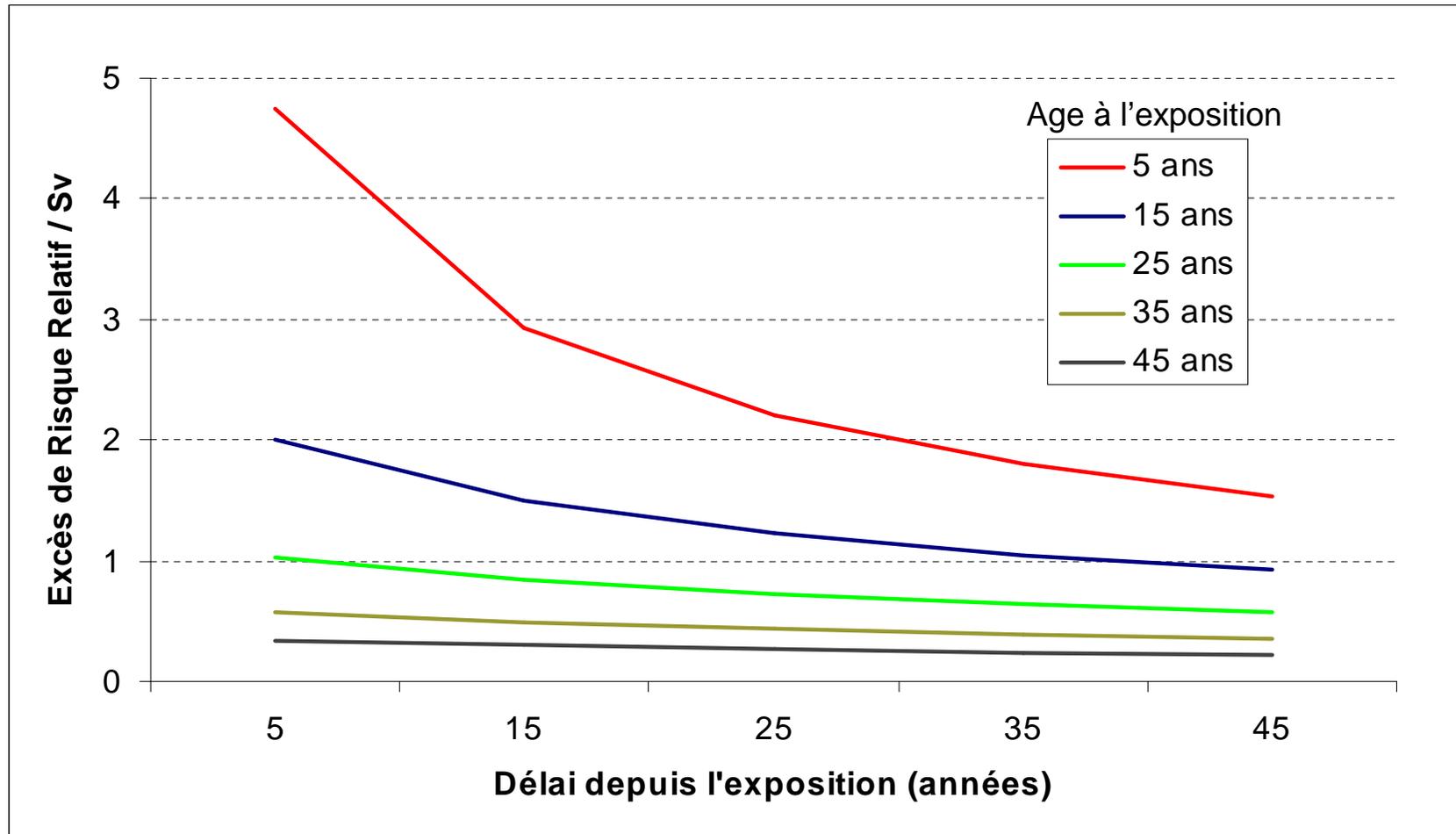


Etude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki : délai de latence



Survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki : Effet de l'âge à l'exposition et de l'âge atteint

Risque de décès par cancer solide



(Life Span Study, d'après Preston et al 2003)

Epidémiologie des rayonnements ionisants : résultats acquis

Leucémie et cancers solides

- Risque radio-induit démontré (leucémies, cancer du sein, du poumon, de la thyroïde...)
- Augmentation du risque de cancers solides et de leucémies avec la dose
- Latence de quelques années (leucémies) à plusieurs dizaines d'années (cancers solides)
- Risque par unité de dose diminue avec l'âge à l'exposition
- Risque par unité de dose diminue avec l'âge atteint pour les leucémies
- Pas d'évidence d'un seuil mais pas d'effet démontré en dessous de 100 mSv

Systeme de radioprotection



(Publication ICRP 103, 2007)

Systeme de radioprotection elaboré

- Basé sur les connaissances acquises depuis les années 50
- Risque avéré pour les cancers solides et les leucémies
- Hypothèse d'un possible effet héréditaire (jamais observé chez l'homme)
- Evaluation du risque vie entière reposant essentiellement sur les résultats issus de la LSS

- Calcul du détriment sanitaire
- Systeme de gestion applicable à toute situation d'exposition

Annals of the ICRP

PUBLICATION 103

The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection

Editor
J. VALENTIN

PUBLISHED FOR
The International Commission on Radiological Protection

by



Questions actuelles en radioprotection

Rapport « High Level and Expert Group » 2009

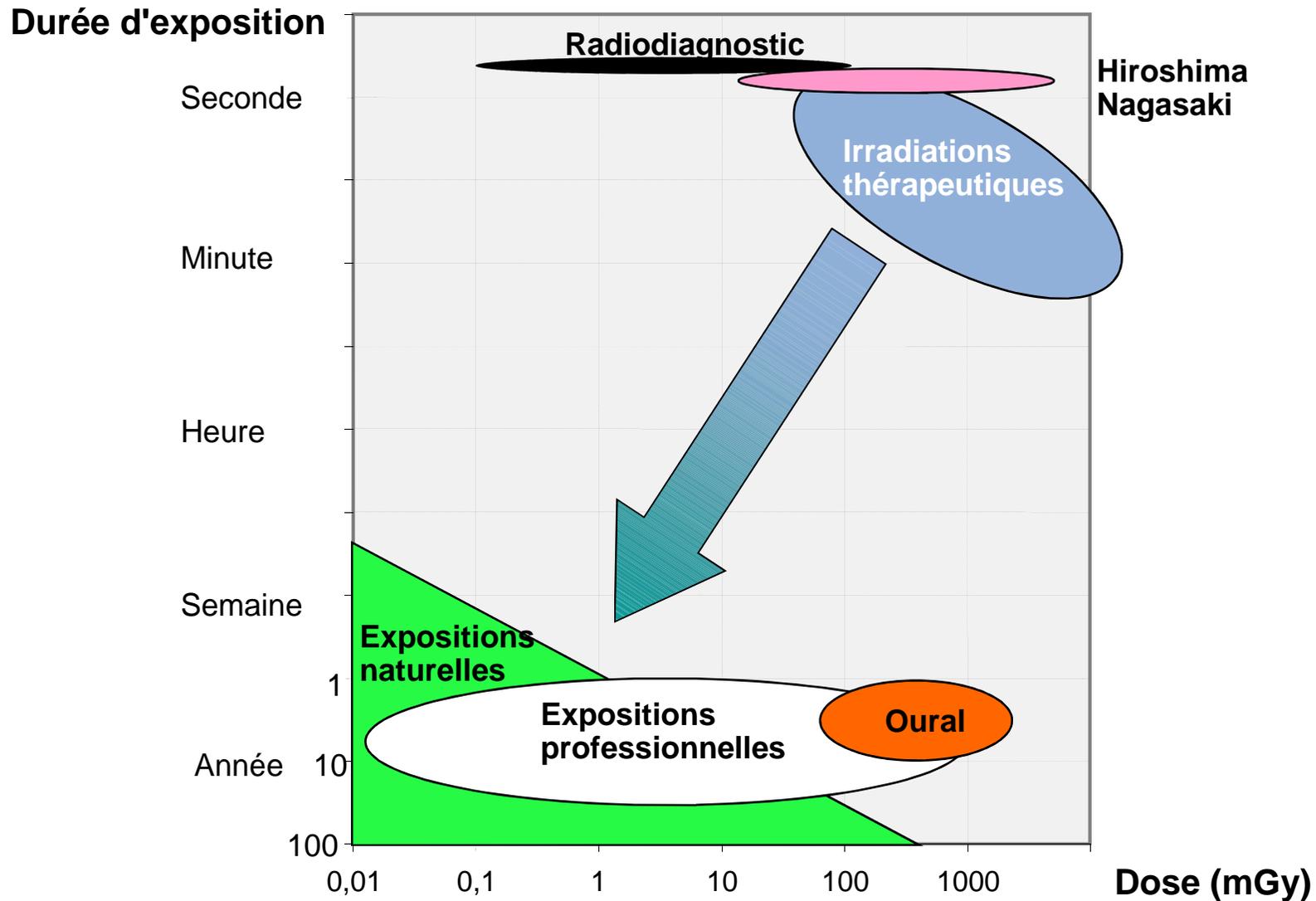
- Effets sanitaires des faibles et très faibles doses
- Variabilité individuelle du risque de cancer
- Effets des différents types de rayonnements ionisants
- Risques associés aux expositions internes
- Risques de pathologies non cancéreuses



Plan

- Epidémiologie des effets des rayonnements ionisants
- **Effets des expositions chroniques externes aux faibles doses**
- Effets des contaminations internes
- Effets des expositions durant l'enfance
- Effets radio-induits hors cancer

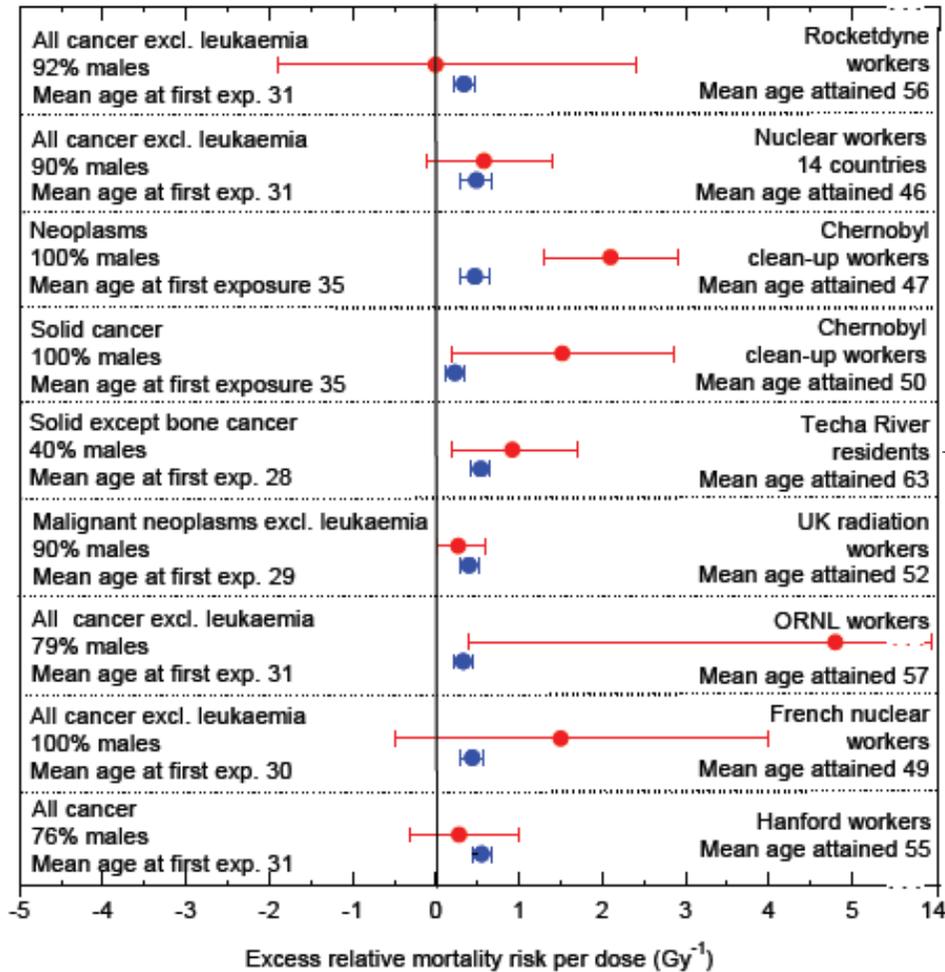
Distance d'extrapolation



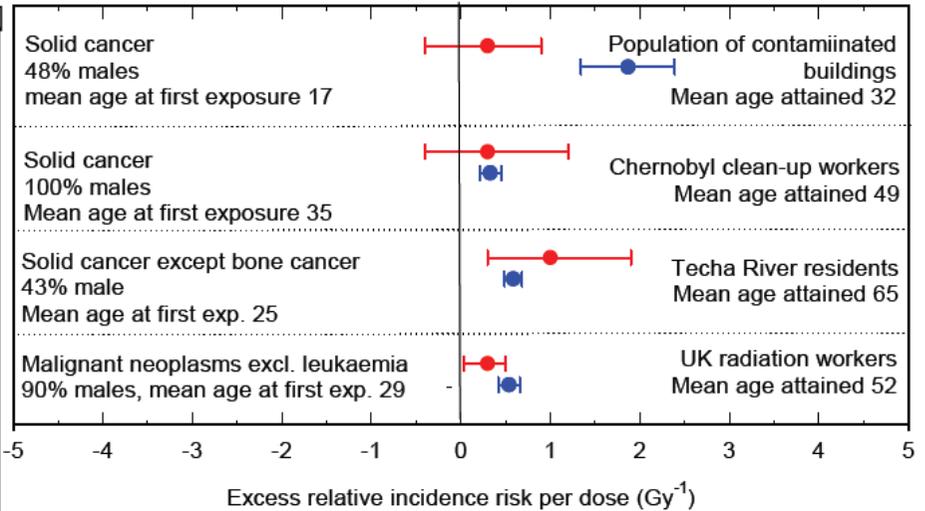
Effets des expositions aux faibles débits de dose

Etudes aux doses faibles à modérées

Mortality



Incidence



● — Chronic exposure study
● — LSS

[Jacob et al, OEM 2009]

Effets des expositions aux faibles débits de dose

Etudes aux doses faibles à modérées [Jacob et al, OEM 2009]

- 13 études récentes du risque de cancer après exposition aux rayonnements ionisants aux faibles débits de dose et dose cumulée faible à modérée (LDRMD)
- Chaque étude spécifique présente des limitations, mais une conclusion peut être tirée de leur analyse combinée
- Les estimations de relation dose-effet sont positives dans toutes les études (zéro dans 1 étude). Dans 7 des études, l'estimation de la relation dose-effet est statistiquement significative
- Globalement, il n'y a pas d'indication d'un ERR par unité de dose plus faible pour les expositions LDRMD que chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki

Les travailleurs du nucléaire

- Personnes pouvant être exposées aux RI dans le cadre de leur activité professionnelle dans l'industrie nucléaire ou dans la recherche
 - production d'énergie nucléaire
 - applications militaires
 - enrichissement et conversion du combustible nucléaire
 - centres de recherche
- Populations bien définies, avec un suivi parfois depuis le milieu des années 40
- Surveillance dosimétrique **individuelle** systématique des travailleurs affectés à des travaux sous rayonnements dès les années 50
 - *Dosimétrie externe individuelle (X , γ , β , neutrons)*
 - Corps entier ou peau ou doigts...
 - Dosimétrie opérationnelle/dosimétrie passive
 - *Éventuellement dosimétrie interne ou d'ambiance*
 - Examens anthroporadiamétriques
 - Analyses radiotoxicologiques



Boitier PS1 avec une plage nue et 6 filtres

Etude Internationale Travailleurs 15-pays

Objectif

- Estimations directes du risque de cancer après une exposition chronique à de faibles doses de RI

Approche

- Etude internationale conjointe coordonnée par le CIRC
Australie, Belgique, Canada, Espagne, Finlande, France, Hongrie, Japon, Slovaquie, Suède, Suisse, Royaume-Uni, Etats-Unis, Lituanie, Corée du sud
- Cohorte rétrospective
- Suivi de mortalité
- Protocole commun
- Etude des erreurs de mesure autour de la dosimétrie

Travailleurs inclus

- Employés au moins un an
- Surveillés de façon individuelle
- Exposition principale : exposition externe X et γ

Cardis et coll, Radiat Res, 167, 396-416, 2007

Vrijheid et coll, Radiat Res, 170, 661-665, 2008

Etude du NRRW, UK

- Cohorte de 174 541 travailleurs surveillés pour une exposition externe
production d'énergie nucléaire, applications militaires, centres de recherche et des travailleurs du secteur médical
- Étude de mortalité et d'incidence des cancers, 1946-2001
- Durée moyenne de suivi : 24 ans
- Age moyen en fin de suivi : 54 ans
- 3.9 millions de personnes-années
- Dose moyenne cumulée : 24,9 mSv
68 % des doses inférieures à 10 mSv

Muirhead et coll, BJC, 100, 206-212, 2009

Etude CEA-AREVA-EDF, France

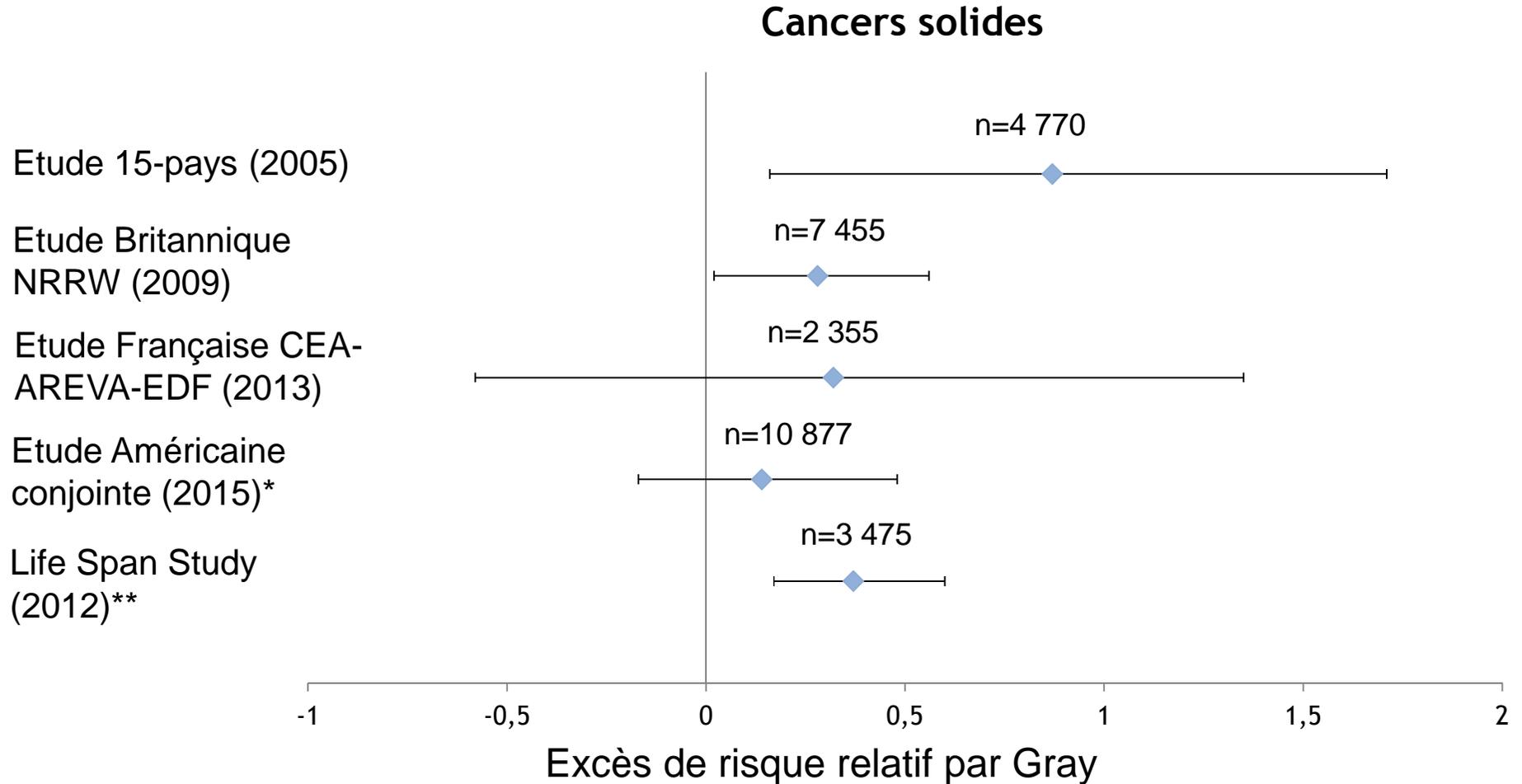
- Cohorte de 59 004 travailleurs surveillés pour une exposition externe
CEA, AREVA NC, EDF
- Étude de mortalité , 1968-2004
- Durée moyenne de suivi : 25 ans
- Age moyen en fin de suivi : 56 ans
- 1.5 millions de personnes-années
- Dose moyenne cumulée : 16,1 mSv

Metz et coll, Occup Environ Med 70, 2013

Etude des travailleurs du DOE, USA

- Cohorte de 119 195 travailleurs surveillés pour une exposition externe
 - *Hanford, Idaho National Laboratory, Oak Ridge National Laboratory, Portsmouth Naval Shipyard, Savannah river site*
- Étude de mortalité , 1943-2005
- Durée moyenne de suivi : 34 ans
- Age moyen en fin de suivi : 65 ans
- 4.0 millions de personnes-années
- Dose moyenne cumulée : 20,2 mSv
≈ 72 % des doses inférieures à 10 mSv

Comparaison des résultats récents

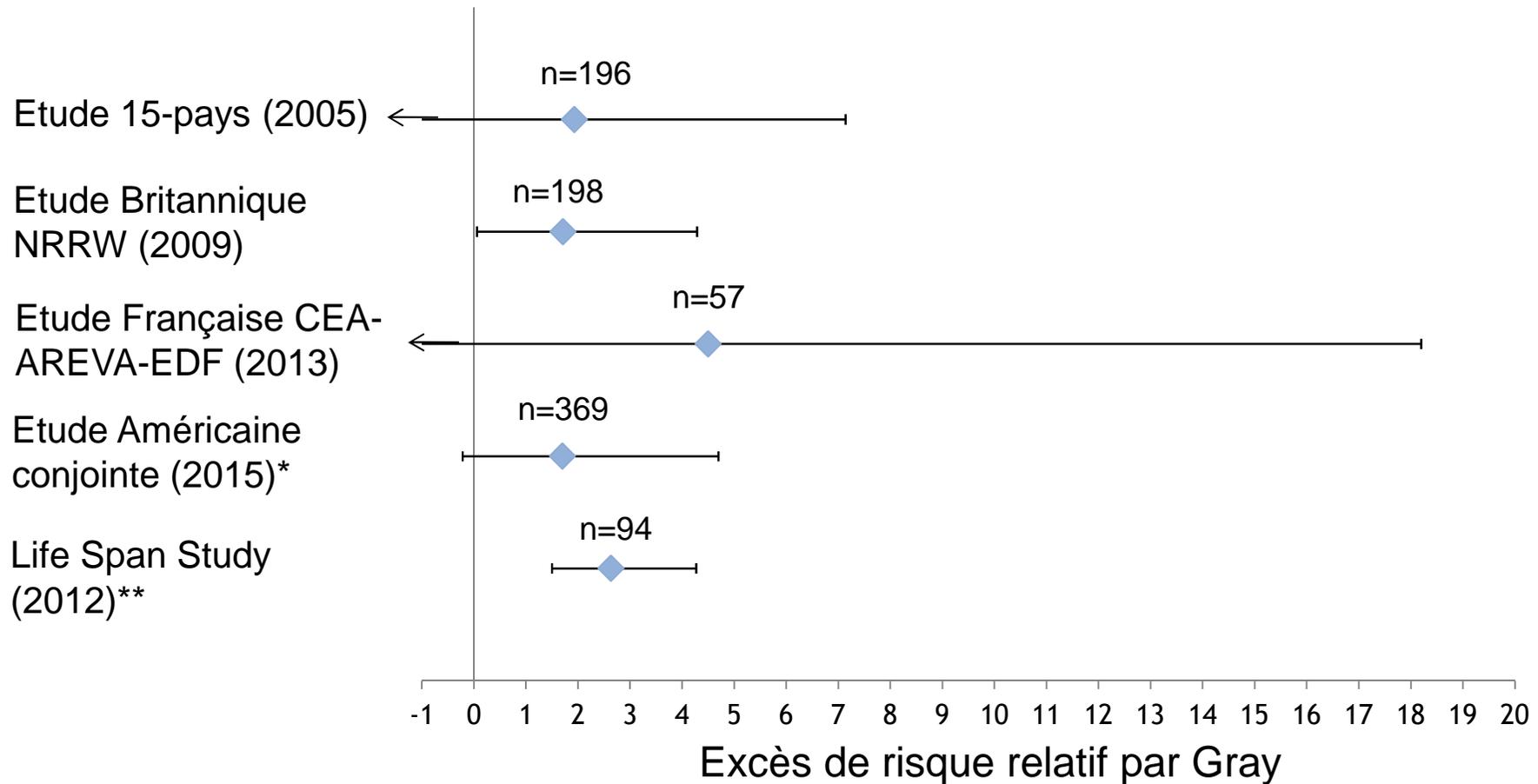


* IC95%

** calculated at IRSN using the Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors data restricted to men exposed between 20 and 60 years of age using an ERR stratified for attained age, calendar period and city.

Comparaison des résultats récents

Leucémie non lymphoïde chronique



* IC95%

** calculated at IRSN using the Hiroshima and Nagasaki A-bomb survivors data restricted to men exposed between 20 and 60 years of age using an ERR stratified for attained age, calendar period and city.

Le projet INWORKS



Cohorte nationale

n = 59 003



UK NRRW

n = 147 866



US combinée*

n = 101 428

Travailleurs embauchés au moins un an et surveillés pour une exposition externe aux rayonnements ionisants (dosimètres)

- CEA civil
- AREVA NC
- EDF

- UK Atomic Energy Authority
- British Nuclear Fuels plc
- British Energy Generation and Magnox Electric Ltd
- Atomic Weapons Estab.
- Ministry of Defence

- Hanford Site
- Idaho National Laboratory
- Oak Ridge National Laboratory
- Portsmouth Naval Shipyard
- Savannah River Site



International Agency for Research on Cancer
Centre International de Recherche sur le Cancer

308 297 travailleurs

IRSN

Comparaison INWORKS - étude 15-pays

Caractéristiques	15-country study		INWORKS
Nombre de travailleurs (pour relation dose-risque)	407,391 (≈295 000)		308 297
Durée moyenne d'emploi (ans)	11		15
Age moyen en fin de suivie (ans)	46		58
Durée moyenne de suivi (ans)	13	<u>x 2.1</u> →	27
Nombre total de personnes-années (million)	5,2		8,2
Dose cumulée moyenne corps entier (mSv)	19		25
Nombre de décès	24 158	<u>x 2.8</u> →	66 632
par cancer solide	4 770	<u>x 3.8</u> →	17 957
par leucémie sauf LLC	196	<u>x 2.7</u> →	531
par pathologie circulatoire	8 412	<u>x 3.3</u> →	27 848



Données de qualité plus homogène
Meilleure puissance statistique
Durée de suivi plus longue

Conclusion : exposition chronique aux faibles doses

- Etudes travailleurs fournissent une base essentielle à l'analyse du risque de cancer associé à une exposition chronique aux rayonnements ionisants
- Limites : mortalité, pas d'information sur les autres expositions, manque de contrôle des autres facteurs de risque individuels, incertitudes dosimétriques
- Résultats actuels apparaissent cohérents avec les relations dose-risque observées chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki
- Résultats des études séparées généralement non significatifs (puissance statistique insuffisante, âge de fin de suivi jeune)
- Nécessité de prolonger le suivi, et intérêt des études conjointes
- Nouveaux résultats attendus dans les années à venir, qui devraient permettre de réduire les incertitudes
- Potentiel pour vérifier/valider le bien fondé des hypothèses sous-jacentes au système de radioprotection actuel (extrapolation aux faibles doses, effet du débit)

Plan

- Epidémiologie des effets des rayonnements ionisants
- Effets des expositions chroniques externes aux faibles doses
- **Effets des contaminations internes**
- Effets des expositions durant l'enfance
- Effets radio-induits hors cancer

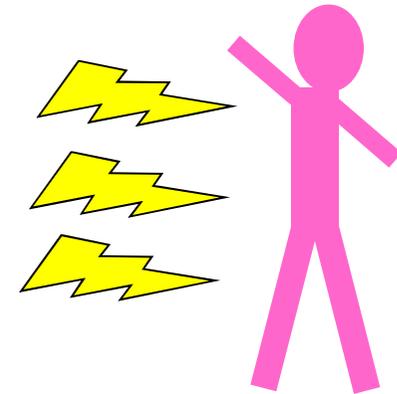
Exposition externe versus interne

Exposition externe

Dose délivrée immédiatement

Gamma et rayons X : efficacité biologique de 1

Exposition homogène dans le champ



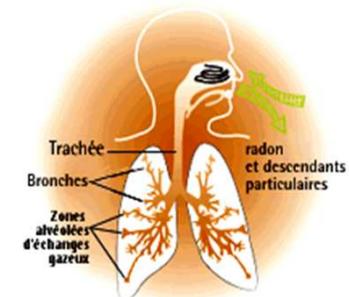
Contamination interne

Incorporation : dose délivrée sur le long terme

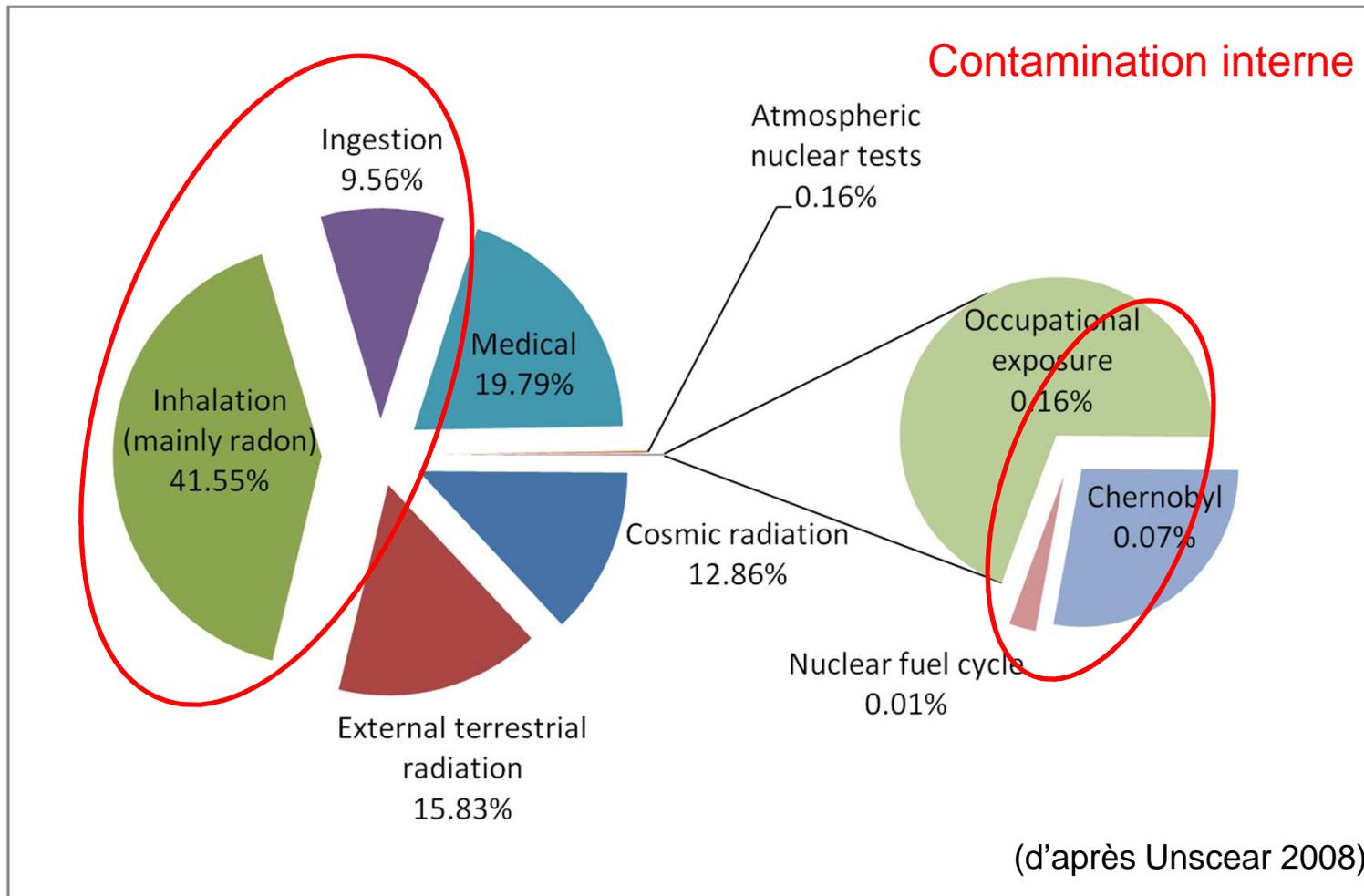
Emetteurs beta et alpha : efficacité biologique de 1 à 20

Exposition hétérogène des organes

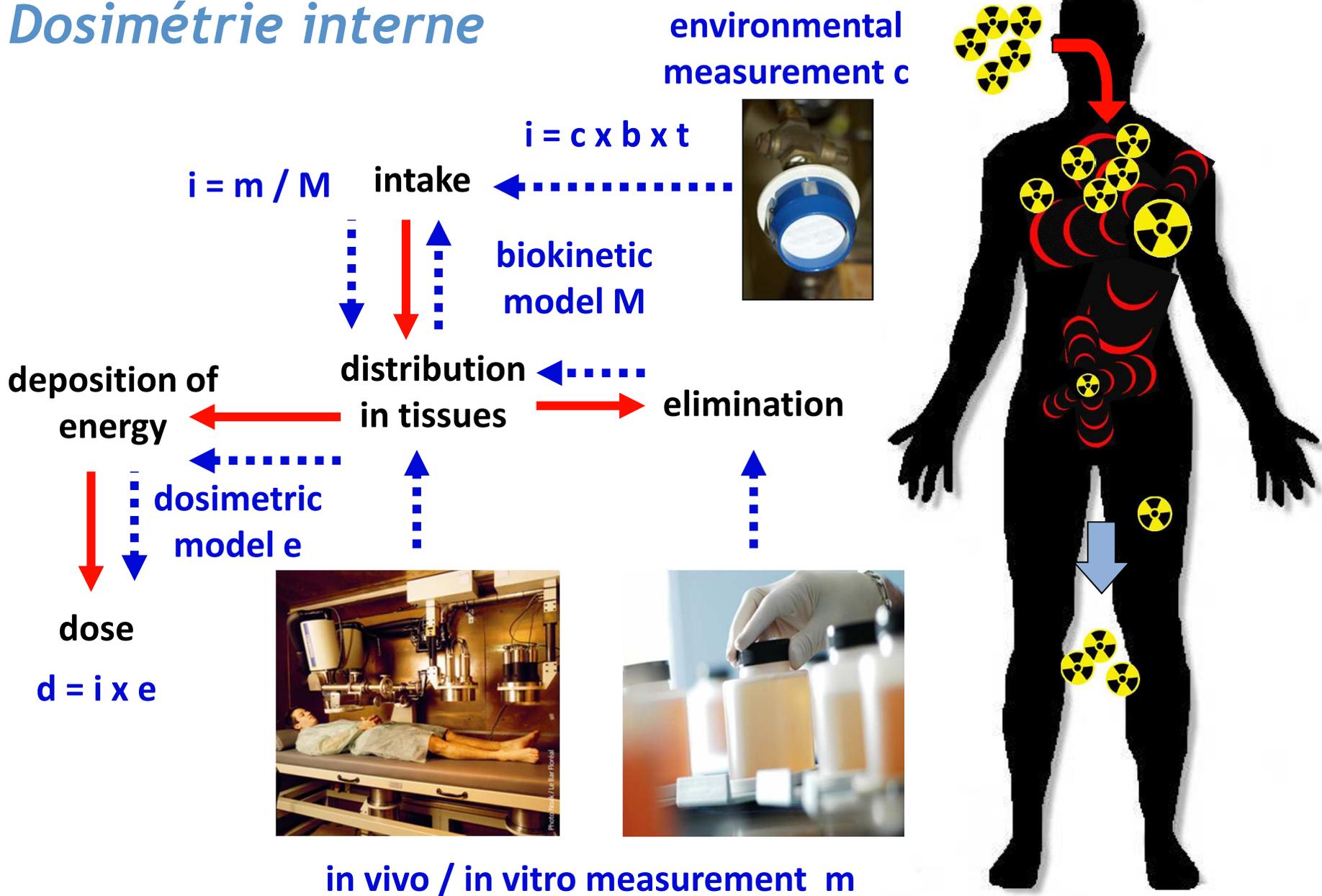
Toxicité physique et chimique



Sources d'exposition



Dosimétrie interne



Problèmes soulevés par la contamination interne

- Large variété de situations d'exposition
- Hétérogénéité de la distribution de dose à l'intérieur du corps
- Rétention des radionucléides et délivrance de la dose sur une longue période dépendant de la demi-vie biologique et physique
- Qualité de rayonnement variable selon les radionucléides et leurs descendants
- Difficulté de reconstruction des expositions et d'estimation des doses selon le type de surveillance
- Incertitudes associées à l'exposition et aux doses estimées
- Toxicité dépendant des caractéristiques physiques et chimiques des composés radioactifs



Quantification des risques plus compliquée que pour les expositions externes

Etudes épidémiologiques par radionucléide

Radionuclide	emitter	half life	organs	exposure situation	isotopes	route	population	cohorts	
Plutonium	α	24100 y	lung, liver, stomach	U cycle	Pu-239	inhalation	worker	UK, US, Ru (Mayak)	
Uranium	α	704 My	lung, lymph nodes	U cycle	U-235	inhalation	worker	UK, Fr, Be, US	
				U mines		inhalation	miner	Fr, Cz, Ge, can, US	
	α	4470 My	lymphoma	environment	U-238	ingestion (drinking water)	general pop		
Thorium	α	14050 My	liver, RBM	diagnostic	Th-232	injection (Thorotrast)	patient	Ge, Dk, Sw, US, Ja	
			55 s	lung	environment	Rn-220	ingestion (drinking water)	general pop	
				lung	mines		inhalation	miner	
Radium	α	36319 d	bone, RBM	treatment AS	Ra-224	injection	patient	Ge	
				environment	Ra-226	ingestion (drinking water)	general pop		
	α, γ	1600 y		painters (luminizers)	Ra-226	ingestion	worker	US, UK	
Radon	α	4 d	lung, RBM, Kidney	U mines	Rn-222	inhalation	miner	Fr, Cz, Ge, can, US	
			lung, RBM	environment	Rn-222	inhalation (indoor)	general pop	Cz	
			stomach	environment	Rn-222	ingestion (drinking water)	general pop		
Cesium	γ, β	30 y		environment (Cherno)	Cs-137	ingestion	general pop		
				environment (Techa)	Cs-137	ingestion	general pop	Ru (ETRC)	
Strontium	β	28 y		environment (Techa)	Sr-90	ingestion	general pop	Ru (ETCR)	
Iodine	γ, β	8 d	thyroid	environment (Cherno)	I-131	inhalation	general pop		
				liquidators (Cherno)	I-131	inhalation	worker	Ru, UK, Be, La, Es	
				environment (test sites)	I-131	inhalation	general pop		
				treatment thyroid K	I-131	injection	patient	Fr, Sw, It	
				treatment hyperthyroid	I-131	injection	patient	Sw	
Tritium	β	12 y		nuclear industry	H-3	inhalation+ingestion	worker	UK, US, Can	
				environment	H-3	inhalation+ingestion	general pop		

[Laurier et al, Radioprotection 2012]

Evidence de risque de cancer associé à des contaminations internes

- Radium-224, 226 et 228 (peintres et patients) et ostéosarcome
- Thorium-232 (Thorotrast utilisé en médecine) et cancer du foie + leucémie
- Inhalation de gaz radon + descendants et risque de cancer du poumon
- Iodes à vie courte et cancer de la thyroïde chez les enfants après Tchernobyl
- Plutonium et cancer du foie et du poumon chez les travailleurs de Mayak

 **Plusieurs études montrent des risques (situations spécifiques)**

 **Limites des études (biais de sélection, puissance statistique, qualité de la reconstitution des expositions/doses)**

 **Peu d'études capables de quantifier une relation dose-risque**

Example: risque de leucémie chez les résidents de la rivière Techa

[Ostroumova et al, JRP 2006]

β

Etude cas-témoins nichée dans la cohorte ETRC

Exposition: externe gamma + interne Strontium 90 et Césium 137

Dosimétrie: TRDS96

83 cas de leucémies et 415 témoins

Dose moelle externe (témoins):	80 mGy [0-1100]	(médiane et range)
Dose moelle interne (témoins):	290 mGy [0-1300]	

ERR leucémie (excl LLC) par Gy

Dose moelle externe : 7.2 (1.7–30.0)

Dose moelle interne : 5.4 (1.1–27.2)



Coefficient de risque similaire pour l'exposition externe et interne

Exemple: cancer de la thyroïde chez les liquidateurs de Tchernobyl

[Kesminiene et al, RadRes 2012]

β

Etude cas-témoins dans les cohortes de liquidateurs Belarusses, Russes et Baltes

Exposition: externe gamma + interne Iode 131

Dosimétrie: RADRUE + calcul de la dose interne individuelle

107 cas cancers de la thyroïde et 423 témoins

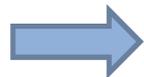
Dose thyroïde externe (témoins): 9 mGy [0-508] (médiane et range)

Dose thyroïde interne (témoins): 62mGy [0-1552]

ERR cancer de la thyroïde pour 100 mGy

Dose thyroïde externe : 0.38 (-0.1–2.1)

Dose thyroïde interne : 0.45 (0.1–1.6)



Amélioration de l'estimation des expositions grâce à l'utilisation d'approches cas-témoins nichées et de modèles dosimétriques élaborés

Coefficient de risque similaire pour l'exposition externe et interne

Exemple: risque de cancer du poumon chez les travailleurs de Mayak

[Gilbert et al, RadRes 2013]

α

Cohorte de 14 621 travailleurs

Exposition : externe gamma + interne plutonium 239

Dosimétrie: MWDS-2008

486 décès par cancer du poumon

Dose poumon externe : 0.397 Gy

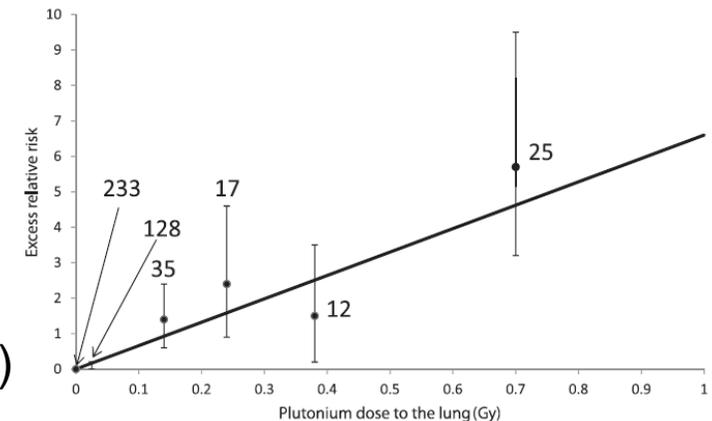
Dose poumon interne : 0.115 Gy

ERR de cancer du poumon par Gy (hommes)

Dose poumon externe : 0.13 (-0.1–0.4)

Dose poumon interne : 7.4 (5.0–11)

Relation dose-risque significative en dessous de 2 Gy



Avec un coefficient de pondération de 20, ERR associé au Pu = 0.35 (0.24-0.50)



**ERR pondéré par un facteur 20 similaire à celui observé dans la LSS
(ERR/Sv = 0.36 (0.04-0.73))**



Exemple: risque de cancer du poumon chez les mineurs d'uranium

[Rage et al, RadRes 2012]

α

Etude de cohortes de 3377 mineurs d'uranium COGEMA/AREVA
Exposition: externe gamma, radon et descendants, LLR poussière d'uranium
Dosimétrie: Alphaminers, calcul dose organe individuelle [Marsh et al. RPD 2011]
66 décès par cancer du poumon

Dose poumon externe :	56 mGy [0-472]	(moyenne et range)
Dose poumon alpha :	78 mGy [0-700]	

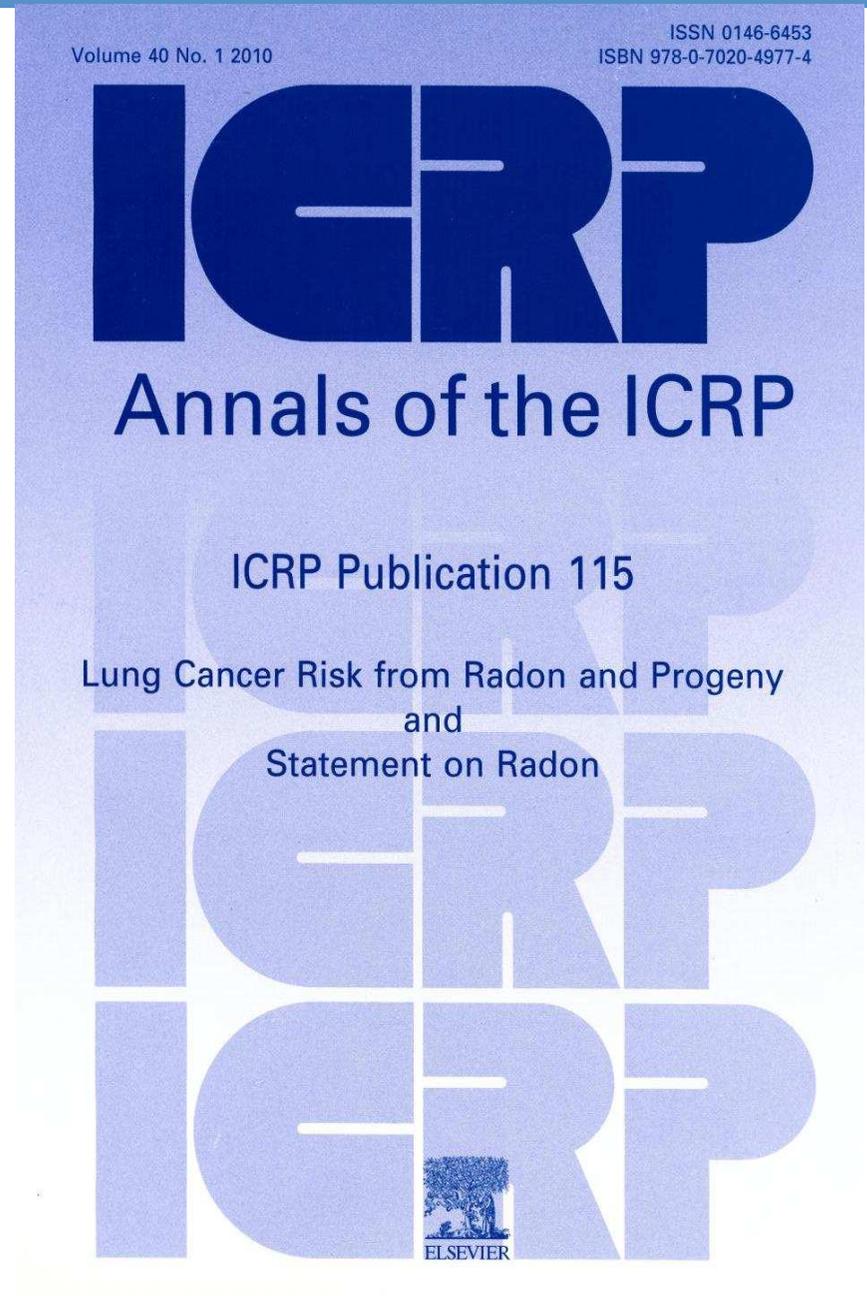
ERR cancer du poumon par Gy-eq

Dose alpha RBE=1:	4.48 (1.3–10.9)
Dose alpha RBE=10 :	0.45 (0.1–1.1)
Dose alpha RBE=20 :	0.22 (0.1–0.6)

➔ **ERR pondéré par un facteur 10 similaire à celui observé dans la LSS
(ERR/Sv = 0.48 (0.23-0.78))**

Nouvelle évaluation du risque radon

- Revue de la littérature épidémiologique : cohérence des résultats des études de mineurs et en population générale
- Augmentation du risque de cancer du poumon pour une exposition domestique inférieure à 200 Bq/m³ durant 25 ans
- Révision de l'estimation du risque vie entière attribuable au radon
- Deuxième facteur de risque après le tabac



Conversion Exposition-Dose



Pour un travailleur

	Risque vie entière de cancer du poumon (WLM ⁻¹)	Détriment (Sv ⁻¹)	Dose Efficace (mSv.WLM ⁻¹)
1993	2.8 10 ⁻⁴ (ICRP 65)	5.6 10 ⁻² (ICRP 60)	5
2010	5 10 ⁻⁴ (ICRP TG64)	4.2 10 ⁻² (ICRP 103)	x 2



(Marsh et al. Health Phys 2010)



Résultats épidémiologiques récents suggèrent une augmentation du risque vie entière par WLM



Nouveaux coefficients de conversion seront proposés prochainement par la CIPR sur la base des résultats dosimétriques

Conclusion : effets des contaminations internes

- Plusieurs études montrent des augmentations de risque associées à différentes situations d'exposition interne pour différents radionucléides
- Limites des études: puissance statistique, difficulté de reconstitution des expositions et des doses individuelles, incertitudes, non considération des facteurs confondants, manque d'information sur les expositions durant l'enfance
- Contribution à la connaissance des effets des contaminations internes et apport d'information sur la qualité des rayonnements
- Nécessité de poursuivre et compléter les études en cours, en améliorant la qualité des estimations de dose.

**COHORTE
TRACY**

AREVA NC

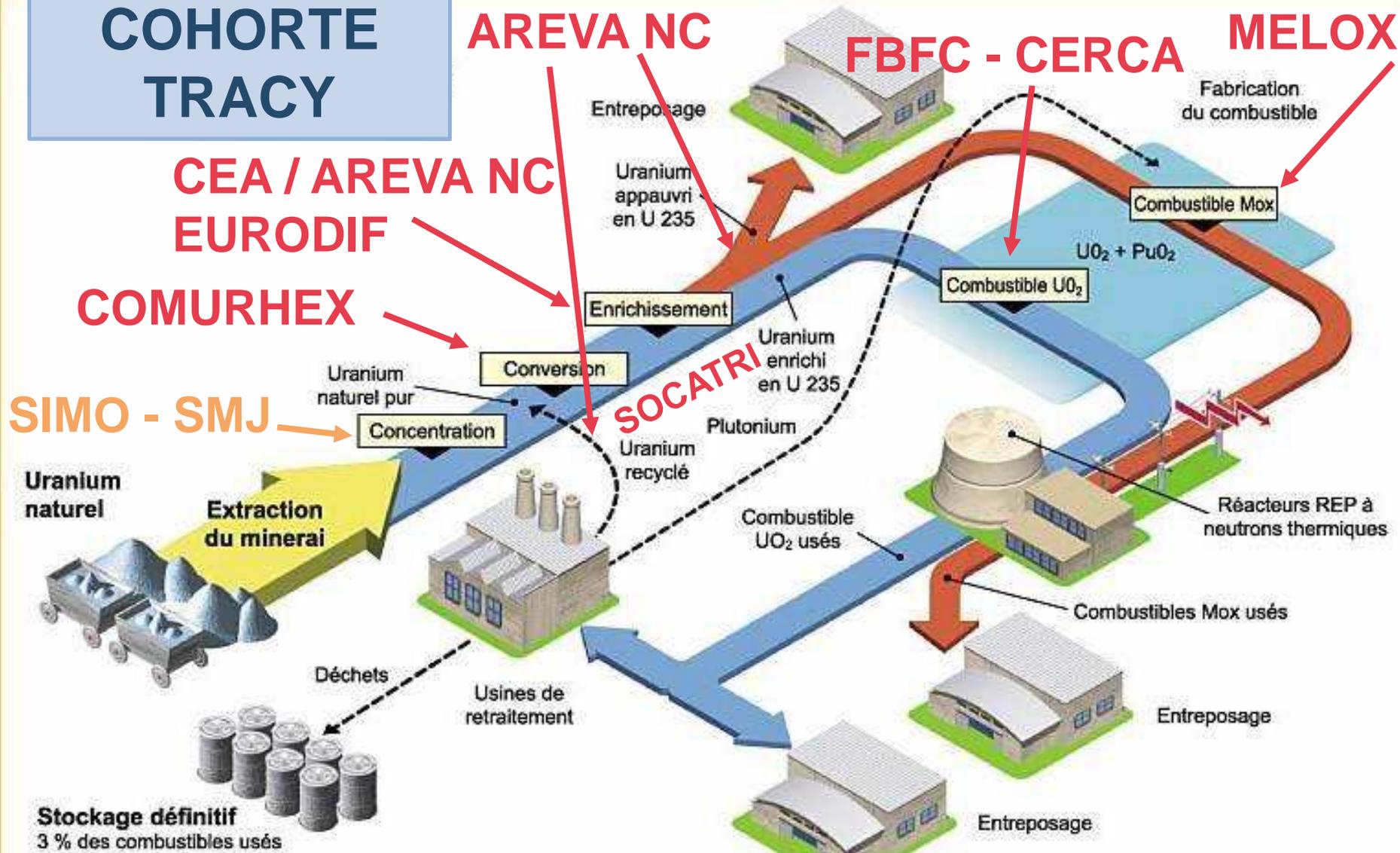
FBFC - CERCA

MELOX

**CEA / AREVA NC
EURODIF**

COMURHEX

SIMO - SMJ



12 712 travailleurs statutaires restés au moins 6 mois entre 1958-2006

IRSN

Reconstruction des expositions et des facteurs de risque

➤ A partir des données individuelles (dossiers médicaux)

- Contamination interne uranium : analyses radio-toxicologiques
- Irradiation externe : valeurs des dosimètres + radiographies pulmonaires réalisées dans le cadre de la médecine du travail
- Exposition chimique, chaleur, bruit ... : Fiches de postes et nuisances
- Facteurs de risques : données des visites médicales + prises de sang
Tabac, hypertension, IMC, glycémie, cholestérol ...

➤ A partir de matrices emplois-expositions spécifiques

- Définition et expertise des différents postes de travail
- Calcul d'un score d'exposition pour chaque nuisance à chaque poste de travail
- Estimation des expositions pour chaque travailleur en fonction de son historique de carrière

Plan

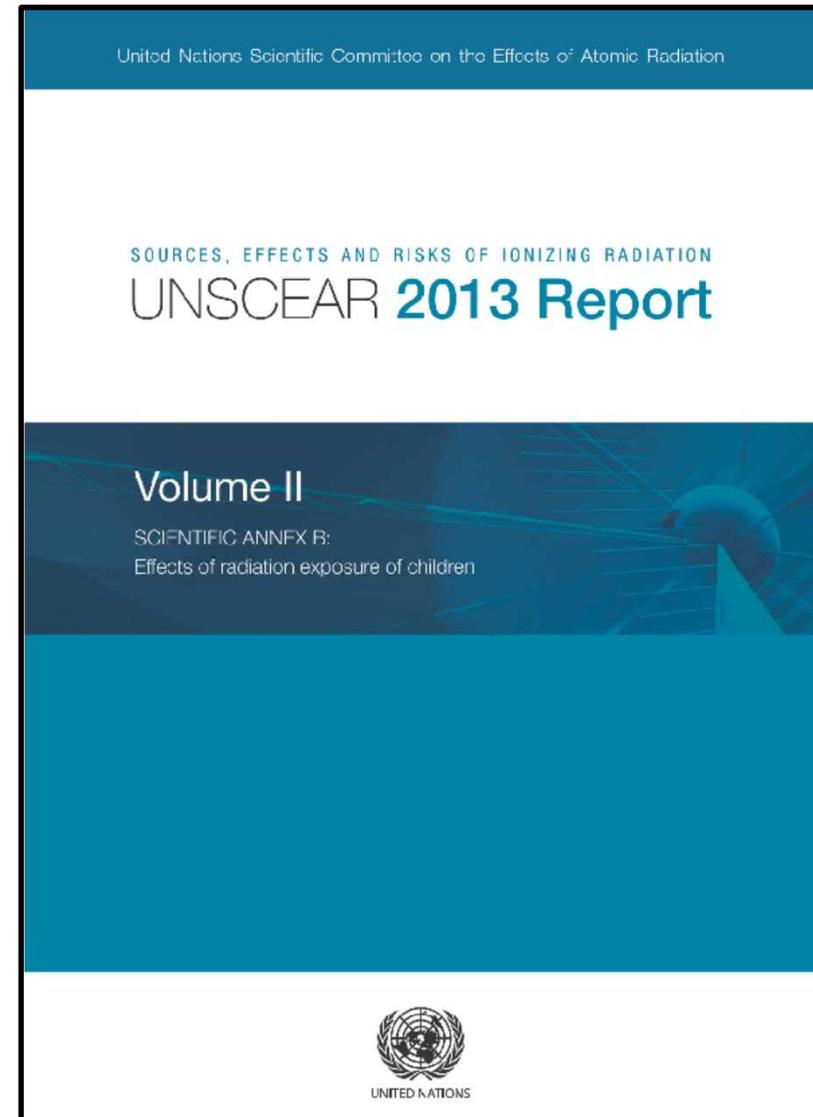
- Epidémiologie des effets des rayonnements ionisants
- Effets des expositions chroniques externes aux faibles doses
- Effets des contaminations internes
- **Effets des expositions durant l'enfance**
- Effets radio-induits hors cancer

Risques associés aux expositions durant l'enfance

Rapport UNSCEAR 2013

Risque par unité d'exposition clairement plus élevé que chez les adultes pour environ 25% des types de tumeurs : leucémie, cancer de la thyroïde, du cerveau, du sein, de la peau

Pour les autres, pas de différence ou pas assez de données disponibles



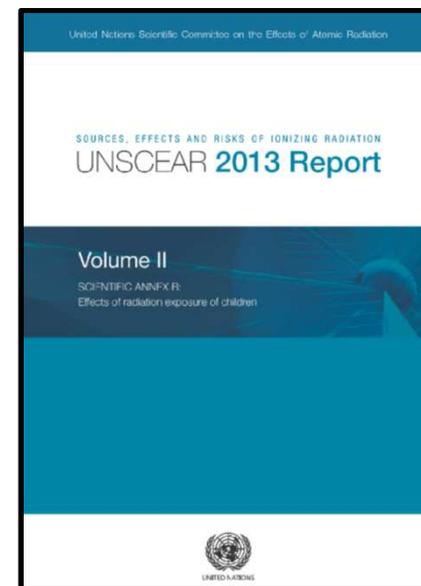
Risques associés aux expositions durant l'enfance

Mise en évidence d'une sensibilité accrue seulement pour des cancers survenant tôt dans la vie

- Absence de suivi suffisamment long pour relier certains cancers à l'exposition durant l'enfance
- Difficulté de quantifier les expositions durant l'enfance
- Effets masqués par les expositions postérieures ?

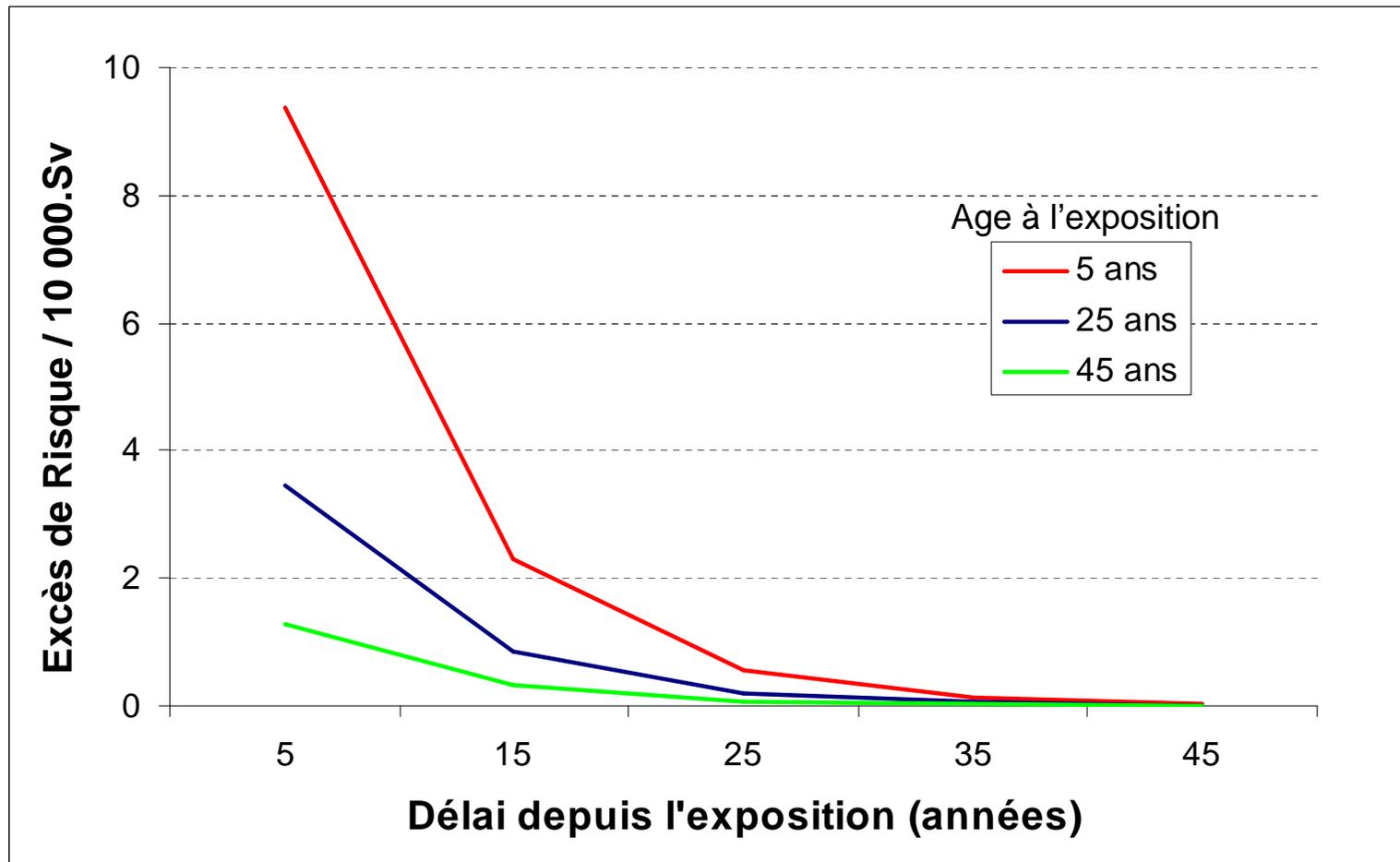
Questions récurrentes en radioprotection :

- Risque de cancer du poumon associé à des expositions au radon durant l'enfance ?
- Protection suffisante des enfants pour les cancers pour lesquels une sensibilité accrue existe?



Life Span Study : Effet de l'âge à l'exposition et du délai depuis l'exposition

Risque de leucémie lymphoïde aiguë (incidence)



(Life Span Study, d'après Preston et al 1994)

Leucémies infantiles - revue

IOP PUBLISHING

JOURNAL OF RADIOLOGICAL PROTECTION

J. Radiol. Prot. 33 (2013) 1–25

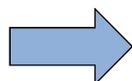
doi:10.1088/0952-4746/33/1/1

The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation—a review

Richard Wakeford

Dalton Nuclear Institute, The University of Manchester, Pariser Building—G Floor, Sackville Street, Manchester M13 9PL, UK

Revue de toutes les études disponibles : survivants de Hiroshima et Nagasaki, irradiation médicales thérapeutiques (thymus, teigne du cuir chevelu, cancer pédiatrique, hémangiomes, expositions médicales diagnostiques (in utero et enfance), expositions professionnelles (grossesse et pré-conceptionnelle), expositions environnementales (naturelle, rivière Tetcha, Tchernobyl, Co-60)



Excès de risque relatif de l'ordre de 50 par Gy

Etudes des risques associés aux scanners pédiatriques

Cohorte Britannique (Pearce et al. Lancet 2012)

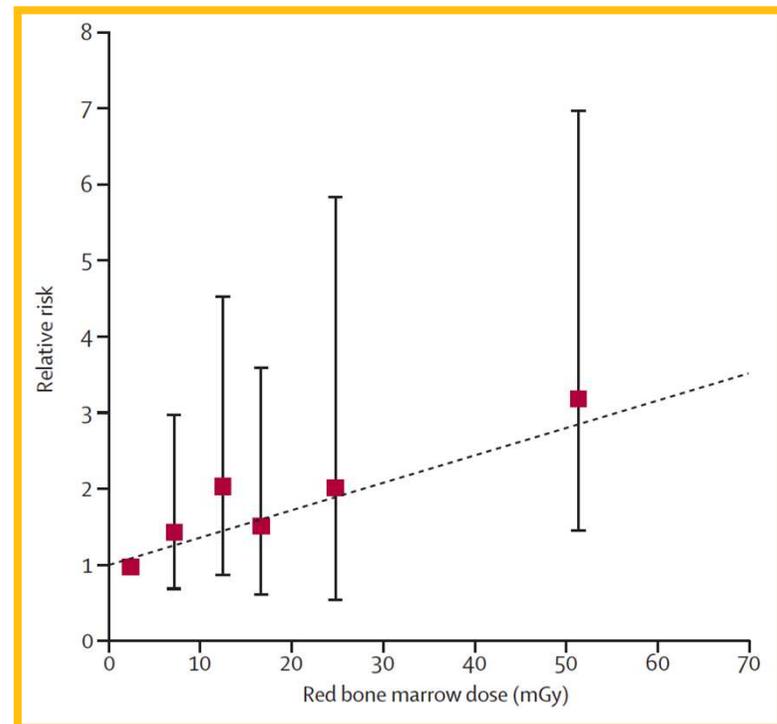
Cohorte 176 000 enfants avec scanner entre 1985 et 2002 avant l'âge de 22 ans
Suivi moyen 10 ans

Leucémie : relation dose-réponse significative
ERR /Gy : 36 (5-120)

Risque x 3 pour dose > 30 mGy / < 5 mGy
(représente entre 5 et 10 scanners du crâne
selon l'âge à l'exposition)

Cancer du cerveau: relation dose-réponse
significative ERR /Gy : 23 (10-49)

Risque x 3 pour dose > 60 mGy / < 5 mGy
(représente entre 2 à 3 scanners du crâne
selon l'âge à l'exposition)



Etudes des risques associés aux scanners pédiatriques



Cohorte Française (Journy et al. *Br J Cancer* 2014, 2015)

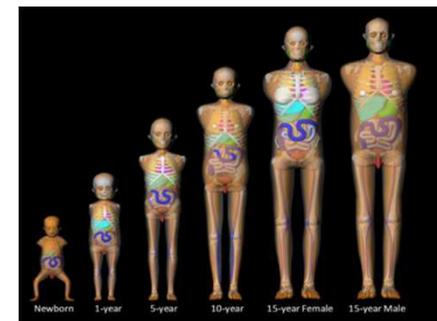
- Etude de cohorte à partir des services de radiologie
- 67 214 enfants exposés à ≥ 1 CT < 10 ans
- Période de suivi : 2000-2012
- Suivi moyen de 4 ans
- Information sur les facteurs de prédisposition au cancer pour 70% de la cohorte
- 106 cas diagnostiqués : 27 tumeurs du SNC, 25 leucémies, 21 lymphomes
- Estimation dosimétrique
 - A partir des protocoles radiologiques utilisés (plus de 900 protocoles analysés)
 - Calcul dosimétrique (NCICT version beta 2.0, librairie de fantômes pédiatriques, modélisation réaliste de l'anatomie interne)

Leucémie ERR/Gy

Non ajusté	57	(-79 ; 193)
Ajusté FP	47	(-65 ; 159)

Cancer du cerveau ERR/Gy

Non ajusté	22	(-16 ; 61)
Ajusté FP	12	(-13 ; 37)



Projet européen Epi-CT



Coordination : Centre International de Recherche sur le Cancer (OMS-CIRC)

Financement : Commission Européenne



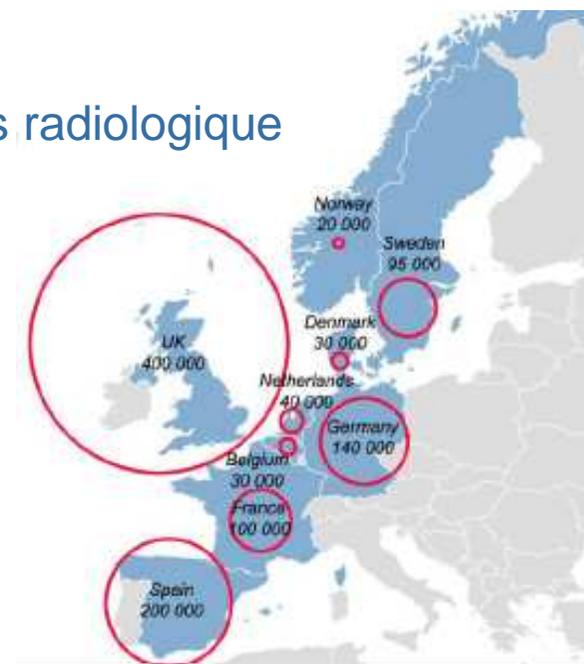
Objectifs principaux :

- Estimation du risque de cancer
- Caractérisation des expositions
- Recommandations pour l'optimisation des procédures radiologique
- Identification de biomarqueurs d'exposition et de sensibilité aux radiations

1 million d'individus exposés à la scanographie

9 cohortes nationales (dont France)

Dosimétrie individuelle + analyse d'incertitudes sur l'estimation de dose



Cohorte Coccinelle

- Cohorte d'enfants exposés aux radiations au cours de cathétérismes cardiaques entre 0 et 10 ans
- Plus de 10 000 enfants inclus en France
- Cohorte similaire en Grande-Bretagne



** Cohorte sur le risque de cancer après cardiologie interventionnelle pédiatrique*

- ➔ Fournir des informations sur les niveaux de doses délivrées aux enfants au cours de ces procédures
- ➔ Evaluer le risque à long terme de cancers solides et de leucémies dans la cohorte

[Baysson et al. BMC Pub Health 2013]

Leucémies infantiles et radioactivité naturelle

Evaluation des risques en Grande Bretagne

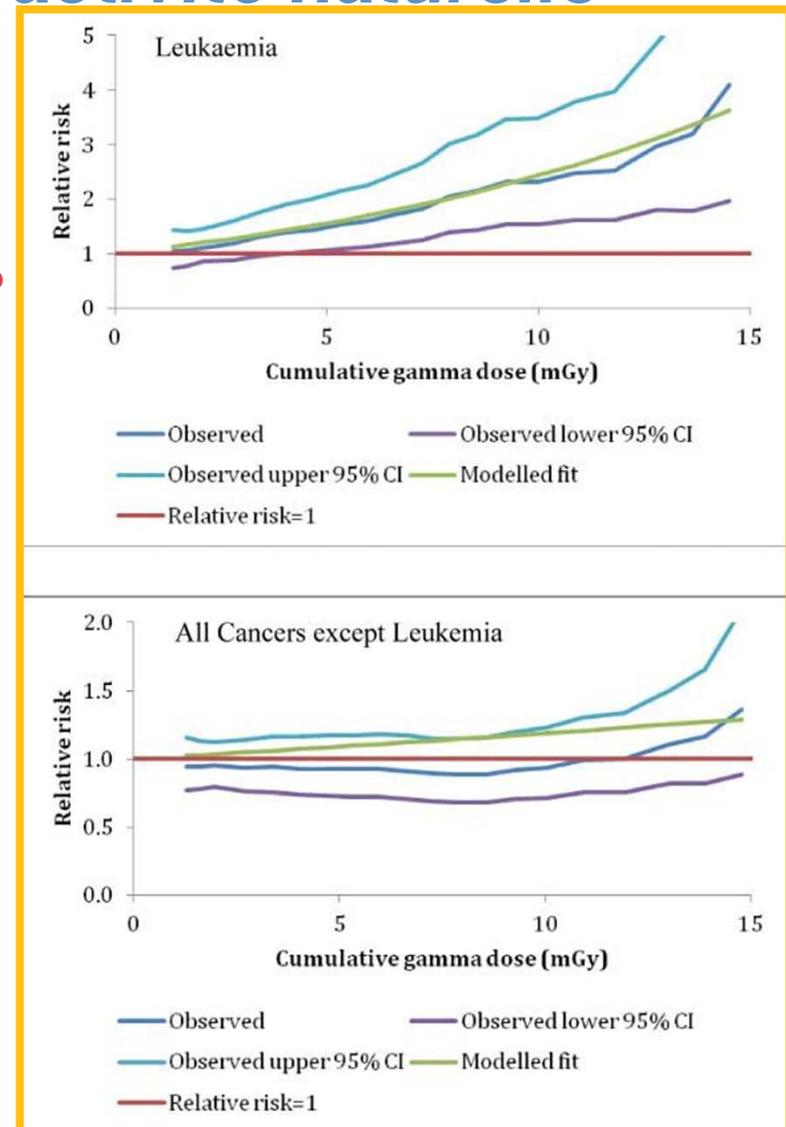
(Wakeford Leuk 2009; Little JRP 2009; Wakeford RadProt 2010)
radioactivité naturelle pourrait expliquer **15 à 20%**
des cas de leucémie infantile
radon 2% (C° UK = 20 Bq.m⁻³)

Etude cas-témoins en Grande Bretagne

(Kendall et al, Epidemiology 2012)

Etude nationale 1980-2006 - enfants < 15 ans
27 447 cas (7267 leucémies) / 36 793 témoins
mesures gamma + modélisation C° radon
calcul dose équivalente moelle osseuse

➔ association significative gamma
ERR / mSv = 0.12 IC95% [0.03;0.22]
pas d'association (NS) radon
ERR / mSv = 0.03 IC95% [-0.04;0.11]

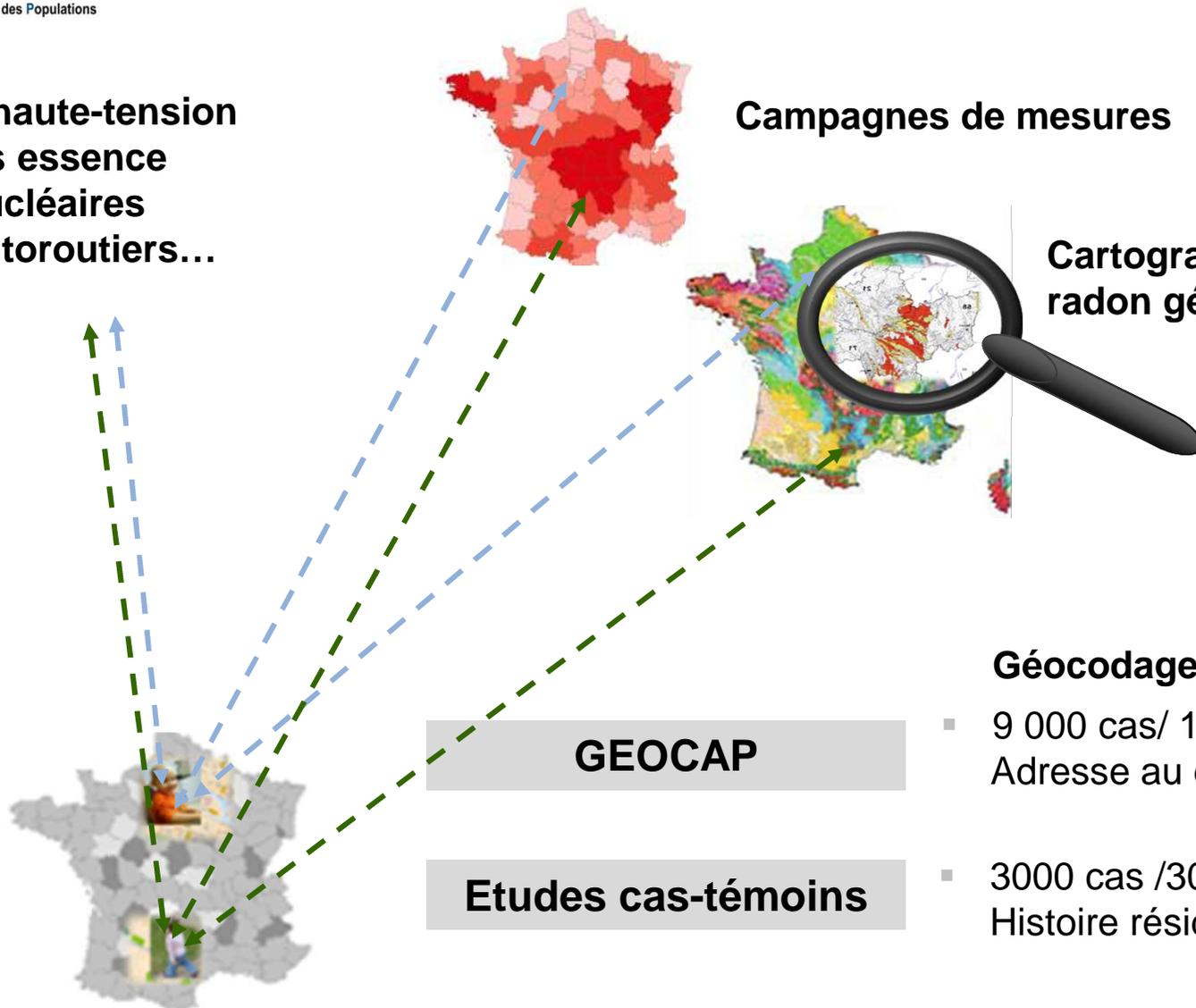


Projet GEOCAP

Lignes haute-tension
Stations essence
Sites nucléaires
Axes autoroutiers...

Campagnes de mesures

Cartographie du potentiel
radon géogénique



GEOCAP

Géocodage (SIG)

- 9 000 cas/ 15 000 témoins
Adresse au diagnostic

Etudes cas-témoins

- 3000 cas /3000 témoins
Histoire résidentielle

Conclusion : effets des expositions durant l'enfance

- Relation dose-réponse clairement plus élevée que chez les adultes pour certains types de cancers
- Grande hétérogénéité des résultats aux faibles doses
- Limites des études: puissance statistique, difficulté de reconstitution des expositions et des doses individuelles, durées de suivi insuffisantes, biais potentiels (biais d'indication et prédisposition dans les cohortes de scanners)
- Projet de grande ampleur en cours sur les effets des scanners pédiatriques



Plan

- Epidémiologie des effets des rayonnements ionisants
 - Effets des expositions chroniques externes aux faibles doses
 - Effets des contaminations internes
 - Effets des expositions durant l'enfance
 - **Effets radio-induits hors cancer**
- 
- 

Pathologies circulatoires

- Pathologies circulatoires : 30-50% des décès dans les pays industrialisés
- Principales catégories : cardiopathies ischémiques (infarctus du myocarde) et maladies cérébro-vasculaires (AVC)
- Grandes études épidémiologiques depuis les années 50
- Facteurs de risque:
 - âge, sexe, historique familial
 - tabac, corpulence, alimentation, exercice physique, stress
 - hypertension, cholestérol LDL/HDL, diabète...
- Étiologie complexe multifactorielle (athérosclérose, inflammation, élasticité vasculaire, fluidité sanguine...) impliquant de nombreux organes (cœur, artères, vaisseaux, organes de régulation ...)

Pathologies cardiaques à fortes doses

Radiothérapie pour cancer du sein et cardiopathies ischémiques

[Henson et al. Br J Cancer 2013]

- Cohorte de 558 871 femmes avec cancer du sein durant 1973-2008 (SEER, USA)
- Suivi jusqu'en 2009
 - ➔ Ratio de mortalité cardiaque sein gauche vs droit
 - 1.19 (1.03-1.38) à <10
 - 1.35 (1.05-1.73) à 10-14
 - 1.64 (1.26-2.14) à 15-19
 - 1.90 (1.52-2.37) à 20+ années après le diagnostique

[Darby et al. NEJM 2013]

- Etude cas-témoins de femmes avec radiothérapie pour cancer du sein entre 1958 et 2001 en Suède et au Danemark
- 963 cas (femmes avec problèmes coronaires majeurs) / 1205 témoins
- Dose moyenne au cœur : 4.9 Gy (range, 0.03 à 27.72)
- Ajustement sur les facteurs de risque CVD majeurs
 - ➔ ERR de 7.4% par gray (IC 95%, 2.9 - 14.5; P<0.001)
 - Risque observé entre 5 et plus de 30 ans après RT

Risque de pathologie circulatoire et faibles doses

Survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki

[Shimizu et al. Radiat Res 1992] Life Span Study (LSS), mortalité 1950-1985, DS86
[Wong et al. Radiat Res 1993] Adult Health Study (AHS), incidence 1958-1986

[Preston et al. Radiat Res 2003] Life Span Study (LSS), mortalité 1950-1997, DS86
[Yamada et al. Radiat Res 2004] Adult Health Study (AHS), incidence 1958-1998

[Shimizu et al. BMJ 2010] Life Span Study (LSS), mortalité 1950-2003, DS02
[Osaza et al. Radiat Res 2012] Life Span Study (LSS), mortalité 1950-2003
[Takahashi et al. BMJo 2012] Adult Health Study (AHS), incidence 1980-2003

[Takahashi et al. J Radiol Prot 2013] International workshop radiation and CVD



Risque relatif de cardiopathie ischémique chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki

Mortalité
[Shimizu et al. BMJ 2010]





Risque relatif de maladie cérébro-vasculaire chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki

Mortalité
[Shimizu et al. BMJ 2010]



Risque relatif de cancer et de pathologie circulatoire chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki

Excès de Risque Relatif à 1 Gy - Mortalité

	[Ozasa et al 2012] (ATB 30 - AA 70 - MF)
Leucémie	ERR at 1 Gy = 310% (180 - 430)
Cancer solide	ERR at 1 Gy = 42% (32 - 53)
Non cancer	ERR at 1 Gy = 13% (8 - 18)

	[Shimizu et al 2010]*
Circulatoire	ERR at 1 Gy = 11% (5 - 17)
Cardio Ischémique	ERR at 1 Gy = 14% (6 - 23)
Cérébrovasculaire	ERR at 1 Gy = 9% (1 - 17)

* Ajusté sur BMI, diabète, tabac, alcool

Risque de pathologie circulatoire aux faibles doses

Autres études

- Liquidateurs de Tchernobyl (Ivanov 2006)
- Travailleurs de l'industrie nucléaire (Vreijheid 2007; McGeoghegan; Muirhead 2009; Metz 2012)
- Mineurs d'uranium (Kreuzer 2006, 2013; Lane 2010; Nusinovici 2010)
- Travailleurs de Mayak (Azizova 2010, 2011, 2012; Moseeva 2014)
- Semipalatinsk (Grosche 2011)
- Tcha river (Krestinina 2013)

Synthèses

- Unsclear 2006 (2008) and 2010 Reports
- AGIR "Circulatory Disease risk" (HPA 2010)
- ICRP publication 118 (Ann ICRP 2012)
- Little et al (Rad Res 2008, REB 2010, EHP2012, REB 2013)

Méta-analyse des risque de pathologies circulatoires aux faibles doses



[Little EHP 2012]

Exemple: risque de pathologie circulatoire chez les travailleurs de Mayak

[Moseeva et al. REB 2014]

α

Cohorte de 18 856 travailleurs

Exposition: externe gamma + interne plutonium 239

Dosimétrie: MWDS-2008

6219 cardiopathies ischémiques/ 7440 maladies cérébrovasculaires

Dose externe : 0.62 Gy (moyenne)

Dose foie interne : homme 0.26 Gy femme 0.53 Gy

ERR Cardiopathie Ischémique par Gy (lag 0 an)

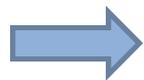
Dose externe : 0.14 (0.08–0.21)

Dose foie interne : 0.03 (-0.02–0,08)

ERR Pathologie Cérébrovasculaire par Gy (lag 0 an)

Dose externe : 0.51 (0.41–0.61)

Dose foie interne : 0.33 (0.20–0.46)



Association potentielle entre la contamination interne au Plutonium et le risque de pathologie circulatoire

Autres effets non-cancer

Retard mental : association à de fortes doses *in utero*

Cataracte (opacité cristallinienne)

- Accumulation d'évidence au cours des 10 dernières années sur l'existence d'un risque de cataracte post-subcapsulaire à des doses inférieures à 1 Gy (survivants de Hiroshima et Nagasaki, liquidateurs de Tchernobyl, techniciens radiologistes, cardiologues interventionnels, astronautes...)
- Révision de la position de la CIPR (ICRP 118, 2012)
 - Réduction du seuil d'effet au cristalin à 0.5 Gy.
 - Réduction de la limite de dose équivalente à l'oeil à 20 mSv

Bronchite chronique : association avec la dose externe et la contamination interne
Pu chez les travailleurs de Mayak (Azizova et al. rad Res 2013)

Pas d'effet héréditaire observé chez l'homme

Conclusion : effets non cancer

- **Risque radioinduit de pathologie cardiaque démontré aux fortes doses. Latence similaire à celle des cancers**
- **Nombreux résultats suggérant l'existence d'une association entre la dose et le risque de pathologie circulatoire a des niveaux de quelques centaines de mSv**
- **Limites des études: puissance statistique, difficulté de reconstitution des expositions et des doses individuelles, hétérogénéité des pathologies considérées, contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires biais de publication potentiel**
- **Risque vie entière de pathologie non-cancer à 1 Gy estimé à 50% de celui du cancer**

Rappel des limites de l'épidémiologie

- **Science d'observation** : nécessité de répétition des observations sur plusieurs populations
- **Protocole utilisé** : avantages et inconvénients, biais inhérents
- **Puissance statistique** : difficulté à montrer de très faibles effets
- **Autres facteurs de risque : biais de confusion**
- **Faibles doses** : risques relatifs proche de 1, exposition naturelle concurrente générale et variable, variabilité des taux de base de cancer

Conclusion

- **Nombreux résultats publiés durant les dernières années en complément de l'étude des survivants de Hiroshima et Nagasaki**
- **Plusieurs projets de grande ampleur en cours (travailleurs de l'industrie nucléaire, scanners infantiles...)**
- **Amélioration des connaissances par rapport aux risques aux faibles doses**
- **Apport d'éléments d'information pour valider ou faire évoluer certaines bases du système de radioprotection (LNT, DDREF, effets non cancer...)**