





L'EXCÈS DE RISQUE DE CANCER INDUIT PAR UNE EXPOSITION AUX SUBSTANCES CHIMIQUES EST-IL COMPARABLE AU DÉTRIMENT RADIOLOGIQUE ESTIMÉ LORS D'UNE EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS IONISANTS ?

Enora CLERO, Eric BLANCHARDON, Yann BILLARAND – IRSN
Michèle BISSON, Nathalie VELLY, Eric THYBAUD – INERIS

Congrès SFRP
18 juin 2021

Plan

- Introduction
- Valeurs toxicologiques de référence 
- Détriment radiologique 
- Points communs et différences  
- Perspectives

Introduction

- Evaluations d'impact sanitaire réalisées pour les installations susceptibles de rejeter des substances radioactives et chimiques, en vue d'obtenir l'autorisation de les exploiter
- Contexte de ces études d'impact sanitaire
 - Exposition à faible dose
 - Exposition chronique ou prolongée
 - Population générale (*via* des personnes représentatives)
 - En prévention
- Comparer les méthodes de calcul du risque chimique et radiologique
- Mise en évidence des différences et des similitudes, afin de proposer une méthode globale intégrant l'ensemble des effets
- Travail de collaboration entre l'IRSN et l'INERIS

Pourquoi comparer risque chimique et risque radiologique ?

OUTILS D'AIDE
À LA DÉCISION POUR
LA GESTION DES RISQUES

APPROCHE COMMUNE
DE PRÉVENTION
DES RISQUES DE CANCERS

CONCLUSION PLUS CLAIRE
POUR LES NON-SPÉCIALISTES



impact = X mSv

mSv signifie



ou risque de cancer de
la thyroïde doublé pour
les personnes exposées
(exemple)



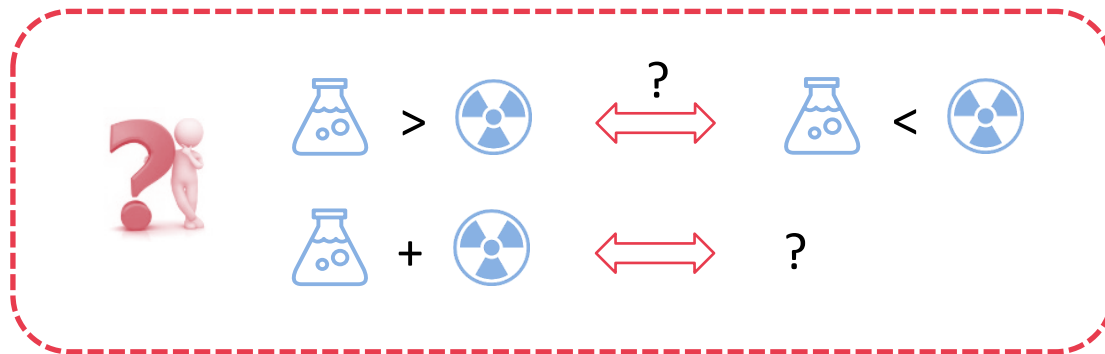
Prise en compte globale des effets cancérogènes



$$ERI = \sum_{\substack{\text{substances} \\ \text{chimiques } i}} ERU_i \times \text{dose journalière}_i$$



Excès de risque radioinduit = détriment × dose vie entière





Valeurs toxicologiques de référence (VTR) pour les substances chimiques

- Substances chimiques cancérogènes génotoxiques sans seuil d'effet
- VTR est un excès de risque unitaire (ERU)
- ERU = nombre de cas de cancer en excès d'un groupe non exposé après une exposition continue sur la vie entière (70 ans) à une concentration unitaire de la substance
- VTR/ERU correspond à la pente d'une relation concentration de substance – probabilité d'occurrence d'un effet
- VTR établies par ANSES, OMS, US EPA, ATSDR, EFSA, OEHHA, Santé Canada, RIVM et répertoriées par l'INERIS (<https://substances.ineris.fr/fr/>)



① Sélection de l'effet et dose

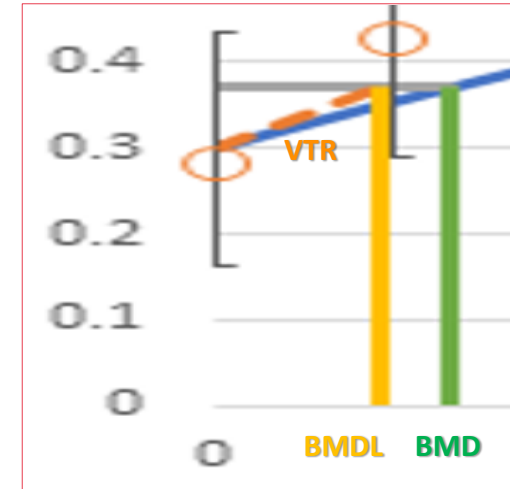
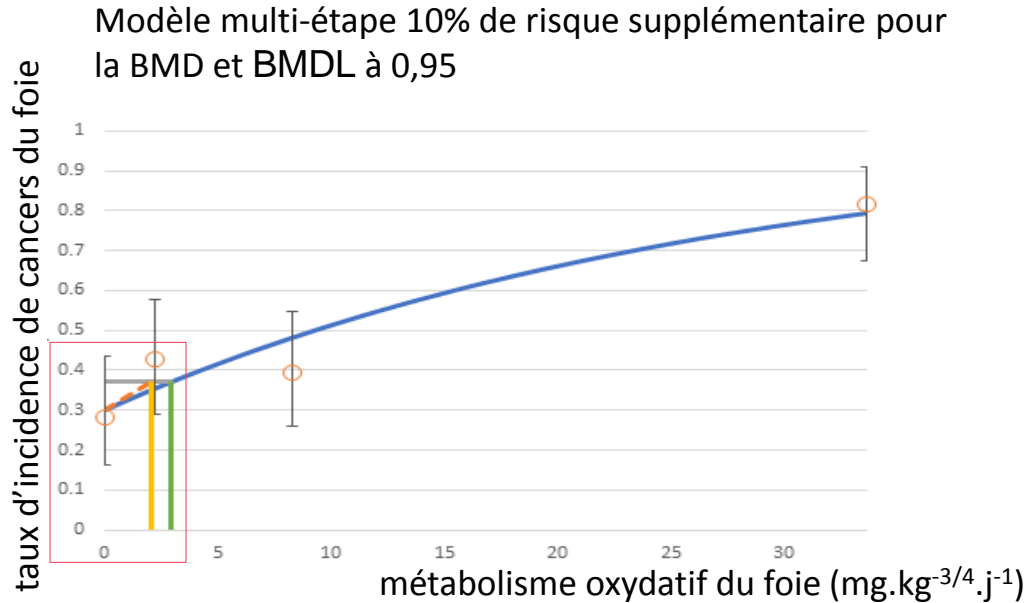
1. Identification type de cancers
2. Sélection d'une étude clé (généralement chez animal pour chaque voie d'exposition)
3. Effet critique retenu : cancer pour l'organe le plus sensible
4. Modélisation dose-réponse (ou sélection d'un point expérimental (LOAEL))

② Calcul de l'ERU

5. Ajustement allométrique pour prise en compte différences métaboliques et ajustement du rythme d'exposition, si besoin
6. ERU : régression linéaire à partir d'un point de la modélisation dose-réponse (BMDL) sinon LOAEL à l'origine (dose = 0)
7. Extrapolation d'une voie d'exposition à l'autre sous réserve de mécanisme identique



Exemple de l'inhalation de tétrachloroéthylène



- BMD = benchmark dose calculée pour un niveau d'effet de 1 à 10 %
- BMDL = borne inférieure de l'intervalle de confiance de la BMD
- ERU (VTR) = pente de la droite reliant la BMDL à l'origine

US EPA (2012b) Toxicological Review of Tetrachloroethylene (Perchloroethylene) (CAS No. 127-18-4). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-08/011F. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC.



Evaluation du risque sanitaire

■ Excès de risque individuel (ERI) associé à une substance chimique et une voie d'exposition

→ Inhalation
$$ERI = \sum_i \frac{CI_i \times T_i}{T_m} \times ERU$$

→ Ingestion
$$ERI = \sum_i \frac{DJE_i \times T_i}{T_m} \times ERU$$

DJE : dose journalière d'exposition (mg/kg/j)

CI : concentration inhalée (mg/m³)

T_i : durée de la période i (années) sur laquelle l'exposition (CI ou DJE) est calculée

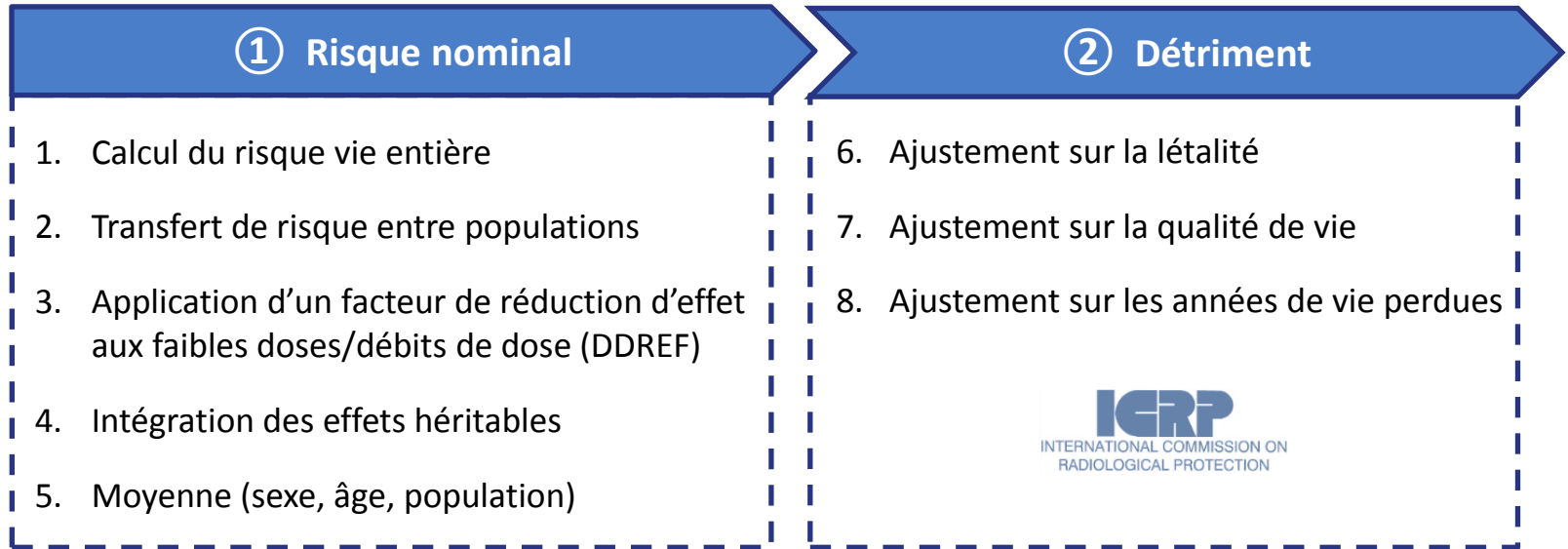
T_m : durée (années) sur laquelle l'exposition aux substances cancérigènes est moyennée

■ Pour N substances chimiques et une voie d'exposition,
« la pratique est de **sommer tous les ERI pour calculer un excès de risque**, quel que soit l'organe cible »
(rapport IRSN/2019-00367 suivant guide INERIS 2013)



Méthode de calcul du risque radio-induit

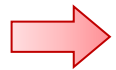
« Le **Détriment** dans une population est défini comme l'**espérance mathématique des dommages causés par une exposition aux rayonnements**, en tenant compte non seulement de la **probabilité de chaque type d'effet** délétère, mais aussi de la **gravité de l'effet** » (Publication 26, CIPR 1977)





① Calcul du risque nominal

- **Taux de base** de cancer et fonctions de survie de la population générale
 - Population de référence asiatique/euro-américaine, hommes/femmes
- **Modèles de relation dose-risque** pour plusieurs types de cancer spécifique par dose absorbée (Gy)
 - Dérivés de la LSS, cohorte épidémiologique des survivants des bombardements atomiques japonais, prenant en compte les variations du risque avec l'âge et le sexe
 - Modèles de risque absolu (EAR) et relatif (ERR), en incidence
- Estimation du **risque vie entière pour 13 types de cancer** selon le sexe, l'âge à l'exposition et la population
 - Prise en compte de la pyramide des âges de la population, et application d'un facteur de réduction d'effet aux faibles doses et débits de dose (DDREF=2)
- Intégration des **effets héritables** (risque de maladies génétiques associé à la dose aux gonades), basé sur des résultats expérimentaux (UNSCEAR 2001)



Coefficients de **risques nominaux pour chaque type de cancer** (pour 10 000 personnes par Gy) moyennés sur la population (âge, sexe, origine géographique) + **effets héritables**

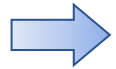


② Calcul du détriment radiologique

■ Ajustement de chaque coefficient de risque nominal sur :

- la létalité
- la qualité de vie
- les années de vie perdues

■ Somme des risques des 13 types de cancer + effets hérissables



Détriment radiologique = 574 pour 10 000 personnes par Sv (population générale)
($\approx 5.10^{-2}$ par Sv)



Publication 103, CIPR 2007





Population générale	Coefficient de risque nominal	Fraction de létalité	Poids des cancers non-fatals	Durée de vie perdue relative	Détriment
<i>Organe/tissu</i>	<i>R</i>	<i>k</i>	<i>q</i>	<i>l</i>	<i>D</i>
Œsophage	15	0,93	0,935	0,87	13
Estomac	79	0,83	0,846	0,88	68
Colon	65	0,48	0,530	0,97	48
Foie	30	0,95	0,959	0,88	27
Poumon	114	0,89	0,901	0,80	90
Os	7	0,45	0,505	1,00	5
Peau	1 000	0,002	0,002	1,00	4
Sein	112	0,29	0,365	1,29	80
Ovaire	11	0,57	0,609	1,12	10
Vessie	43	0,29	0,357	0,71	17
Thyroïde	33	0,07	0,253	1,29	13
Moelle osseuse	42	0,67	0,702	1,63	61
Autres cancers solides	144	0,49	0,541	1,03	113
Gonades (effets héritables)	20	0,80	0,820	1,32	25
Total	1 715				574

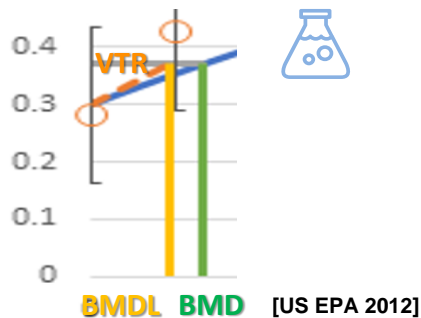
Discussion : points communs ≈

- | Valeurs de référence : relatives à un **risque sur la vie entière**
- | Même logique de **relation linéaire sans seuil**, pour faciliter la gestion du risque
- | Excès de risque individuel (ERI) et coefficient de risque nominal se rapportent à la **population générale** (tous âges, sexes...)

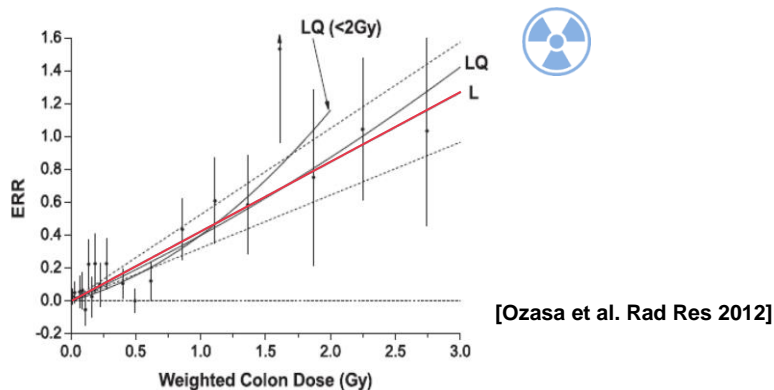
Discussion : principales différences \neq (1/3)

■ Sources de données : expérimentations animales  *versus* études épidémiologiques 

■ Exposition aux faibles doses : extrapolation *versus* interpolation des données sources





La pentedelaligneenpointillé fournit la VTR





Relation dose-réponse pour les cancers solides
Toute la gamme de dose est utilisée pour construire la courbe

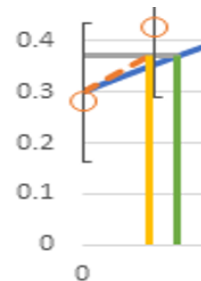
Discussion : principales différences ≠ (2/3)

■ **Dose** : dose/concentration d'exposition  *versus* dose absorbée 

- Puisque le comportement dans l'organisme de toutes les nouvelles substances chimiques est très rarement connu, la relation est établie entre l'exposition et l'effet
- Pour les radiations, les modèles dosimétriques permettent d'estimer des doses aux organes quels que soient la voie d'exposition (interne, externe) et le radionucléide

■ **Effet sanitaire** : organe critique  *versus* corps entier 

- Pour chaque substance chimique, l'organe critique correspond à la pente de réponse la plus élevée (= la VTR) ; il est considéré que, si l'organe le plus sensible est protégé, alors l'individu est protégé
- Pour les rayonnements ionisants, le détriment correspond à la somme de 13 risques de cancers + effets héréditaires



Discussion : principales différences ≠ (3/3)

| Occurrence versus *détriment*

- Détriment radiologique estimé en pondérant différents types de cancer selon leur gravité
NB : le cancer de la peau radio-induit est le cancer plus fréquent, mais le moins grave
(révision prévue des modèles de risque, taux de base...)

| Intervalle de confiance (exposition) versus *valeur moyenne* (risque)

- Dans la procédure de détermination de la VTR,
un intervalle de confiance (ex : BMDL 95%) est appliqué par prudence à l'exposition
- Pour les radiations, une valeur moyenne du risque est retenue,
puis on applique un facteur de réduction d'effet aux faibles doses/débits de dose



Conclusion et perspectives

- Points communs et différences soulevés, mais rapprochement possible
- Comment rapprocher le risque radiologique du risque chimique ? et inversement ?

Dans la perspective d'une approche globale :

différentes hypothèses possibles à différents niveaux de l'étape de calcul

- Détriment (dose efficace = unité de risque) *versus* coefficient de risque nominal
- Effet critique (chimique) *versus* corps entier (radiologique)
- Dose *versus* exposition ...



Quelle(s) serai(en)t la(les) meilleure(s) approche(s) pour comparer, voire combiner, ces risques ?

Quelles conséquences potentielles pour la gestion des rejets et des sites pollués ?

Quelles conséquences pour la réglementation ?



| INERIS

Eric THIBAUD

Nathalie VELLY

| IRSN

Eric BLANCHARDON

Yann BILLARAND

Caroline RINGEARD (ex-IRSN)



Interprétation

- Suivant les propositions du Haut Conseil de la Santé Publique (2010)
 - $ERI < 10^{-5}$: domaine de conformité
 - $10^{-5} < ERI < 10^{-4}$: domaine de vigilance active, approfondir l'analyse
 - $10^{-4} < ERI$: domaine d'action rapide, mettre en œuvre des mesures pour réduire l'exposition