

FONDEMENT SCIENTIFIQUE DE L'UTILISATION DU MODELE LINEAIRE SANS SEUIL (LNT) EN RADIOPROTECTION : POSITION DE L'IRSN

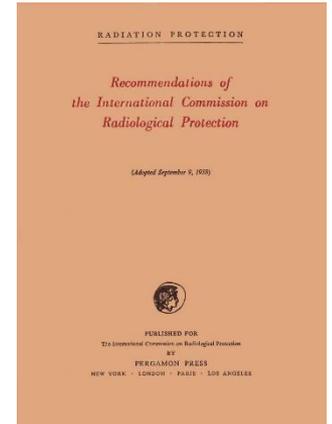
D Laurier, Y Billarand, D Klokov, K Leuraud
IRSN

Congrès SFRP, Dijon, le 14 Juin 2023

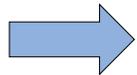


Historique du modèle LNT (Linear No-Threshold)

- Le modèle LNT découle initialement de l'observation que les rayons X peuvent induire des mutations génétiques dans les années 1930-40
- Le concept LNT a été introduit dans le système de radioprotection à la fin des années 1950 et est toujours utilisé aujourd'hui
- L'utilisation du modèle LNT en radioprotection est limitée aux effets stochastiques (principalement les cancers)
- Ce modèle et son utilisation en radioprotection sont encore débattus aujourd'hui



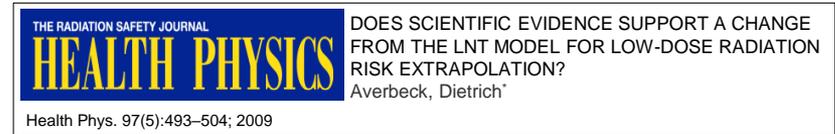
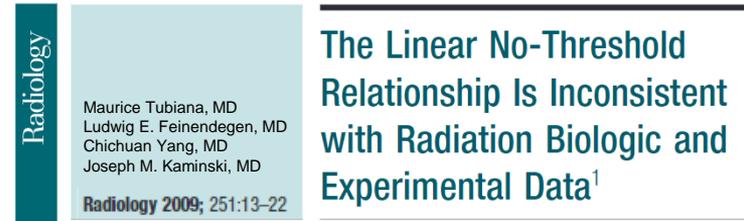
[ICRP Pub 1, 1959]



Fournir une vue d'ensemble des résultats en radiobiologie et en épidémiologie accumulés au cours des dernières décennies et discuter de leur impact sur l'utilisation du modèle LNT dans l'évaluation des risques de cancer dus aux faibles doses de rayonnement

Critiques du modèle LNT

- Biologique : incohérences avec les données expérimentales
- Epidémiologique : incertitudes des données aux faibles doses
- Historique : erreurs scientifiques, voire déformation délibérée des résultats
- Pratique : limite les bénéfices de l'utilisation des rayonnements ionisants



Biologie : complexité de la cancérogenèse

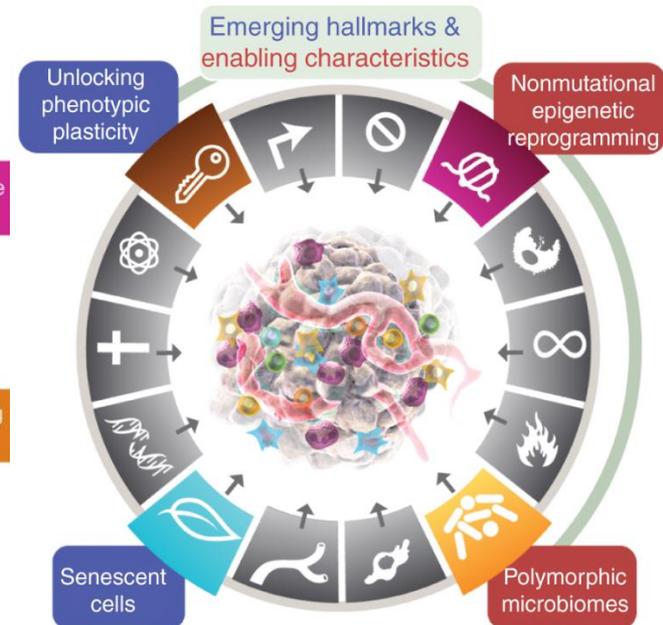
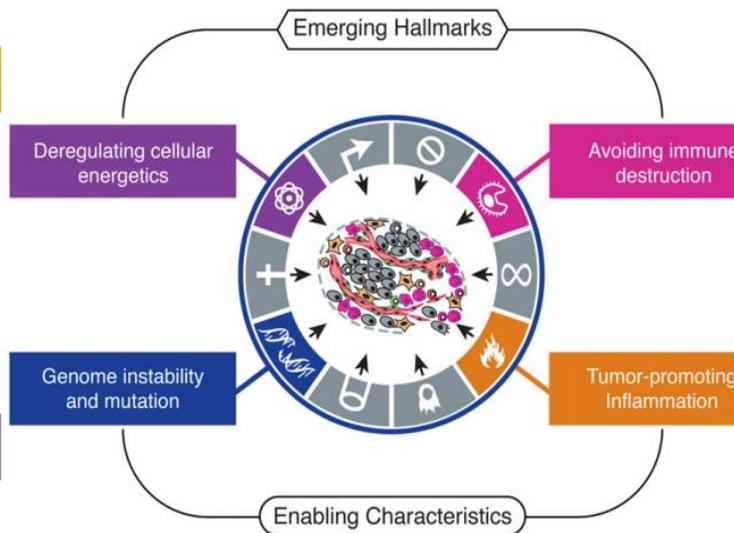
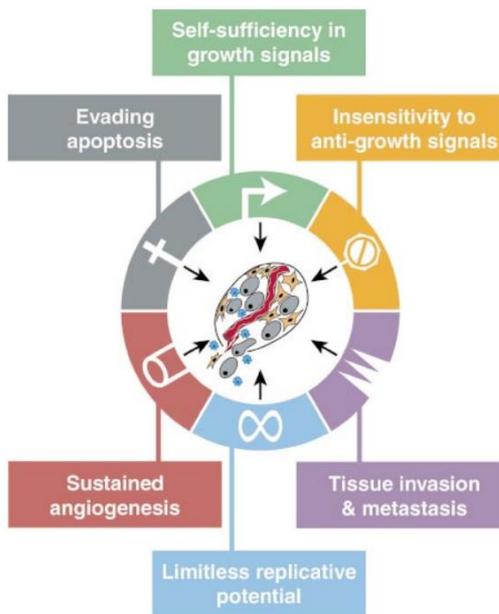
2000



2011



2022



Hanahan and Weinberg, *Cell*, 2000

Hanahan and Weinberg, *Cell*, 2011

Hanahan, *Cancer Discov*, 2022

augmentation du rôle des processus non mutationnels, immunitaires et tissulaires

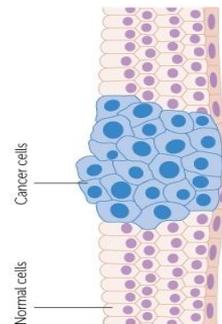
Biologie : rayonnements ionisants et carcinogénèse



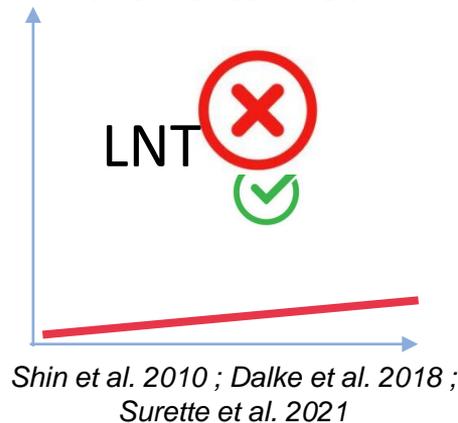
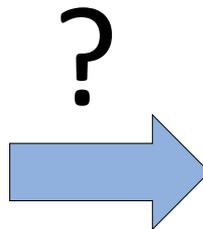
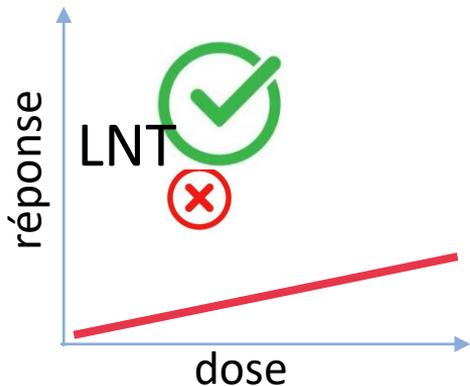
Mutations

Mécanismes non-mutationnels

réparation de l'ADN, effets indirects, immuno-régulation, inflammation ...



Formation d'une tumeur

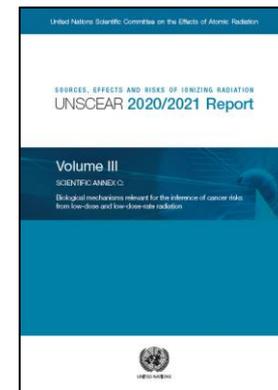


Biologie : résumé des connaissances

- Le processus global de cancérogenèse radio-induite comporte une forte composante **mutagène**, mais également des mécanismes **non-mutagènes**
- Il existe un **bon support expérimental** pour la **linéarité** des relations doses-réponses pour la majorité des paramètres de **mutagénèse**
- Des effets mutagènes (cassures double-brins) sont observés à des **doses de l'ordre de 10 mGy**
- Cette **linéarité n'est généralement pas observée pour les paramètres tumoraux** et la durée de vie dans les études sur animaux - ce qui est attribuable à la complexité des processus non mutationnels

Rapport UNSCEAR 2021

- Conclut **en faveur du modèle LNT** en raison d'une composante linéaire significative (mutagenèse) dans les mécanismes de cancérogenèse
- La façon dont les rayonnements ionisants affectent les **processus non-mutationnels** reste aujourd'hui **mal comprise**



[UNSCEAR 2022]

Epidémiologie : forme de la relation dose-risque

Excès de risque de cancer solide chez les survivants des bombardements atomiques

Incidence [Grant *et al.*, *Radiat Res* 2017]

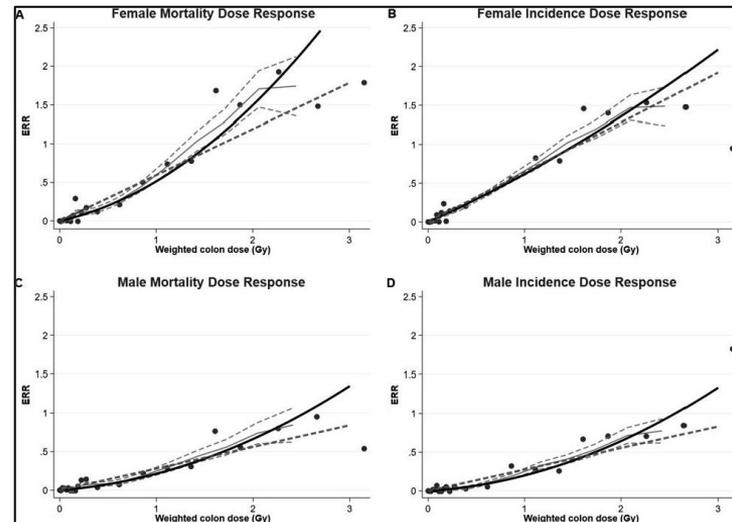
- Indication de courbure chez les hommes
- Modèle significatif sur la plage de dose 0-100 mGy (modèle conjoint H&F)
- Aucune évidence d'un seuil

Incidence et mortalité [Brenner *et al.*, *Radiat Res* 2022]

Différences dans la forme de la relation dose-risque

- Différences dans la répartition des types de cancers
 - entre les hommes et les femmes
 - entre l'incidence et la mortalité
- Différentes formes de relations dose-risque
- Variations des taux de base de cancer

➔ La forme de la dose-réponse dépend de la contribution des types de cancers solides et de l'âge au moment de l'exposition ou du temps



Epidémiologie : résultats à faible dose et débit de dose

Cancers solides – INWORKS [Richardson et al. BMJ 2015]

Analyse conjointe - 3 cohortes de travailleurs - n = 308297

-> **Association significative après exclusion des doses cumulées > 100 mGy**

Cancers solides – ICRP TG91 [Shore et al IJRB 2017]

Meta-analyse – 22 études à faible débit de dose – n > 900000

-> **Association significative après exclusion des études avec dose moyenne > 100 mGy**

Cancers de la thyroïde – PIRATES [Lubin et al. JCEM 2017]

Analyse conjointe - 9 cohortes d'enfants - n = 107594 – faibles doses (< 200 mGy)

-> **Association significative après exclusion des doses > 100 mGy**

Leucémie (LLC exclues) – [Little et al. Lancet Haematol 2018]

Analyse conjointe - 9 cohortes d'enfants - n = 262 573 - faibles doses (< 100 mSv)

-> **Association significative après exclusion des doses > 100 mGy**

Cancers solides – NCI [Hauptmann et al. JNCI Monographs, 2020]

Meta-analyse – 22 études – dose moyenne < 100 mSv

-> **Association significative après exclusion des études avec dose > 100 mGy**

Tumeurs du cerveau – Epi-CT [Hauptmann et al. Lancet Oncol 2023]

Analyse conjointe - 9 cohortes d'enfants - n = 658752 – scanners

-> **Association significative après exclusion des doses cumulées > 100 mGy**

Epidémiologie : Résumé des connaissances

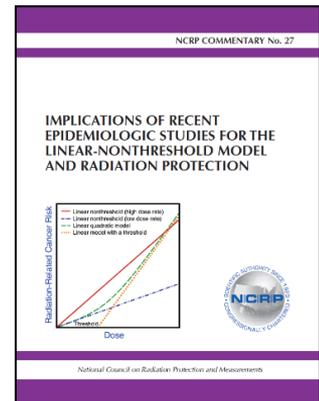
- Nette amélioration des connaissances au cours des deux dernières décennies en ce qui concerne les risques de cancer associés aux faibles doses
- Il existe des preuves d'un excès de risque de certains cancers à la suite d'une exposition à de faibles doses de rayonnements
- Il existe des preuves d'un risque accru de cancer en cas de doses répétées ou prolongées
- Les preuves épidémiologiques d'un écart global par rapport à une relation dose-réponse linéaire sans seuil à de faibles doses ou à de faibles débits de dose ne sont pas convaincantes

Revue du NCRP sur “Implications des études épidémiologiques récentes pour le modèle linéaire sans seuil et la radioprotection”

- 29 études ou groupes d'études récents : LSS + études aux faibles doses et faibles débits de dose
- Score des forces et faiblesses + évaluation du soutien au modèle LNT



Le modèle LNT, éventuellement avec un DREF >1, est prudent et pratique pour la radioprotection



[NCRP 2018;
Shore et al JRP 2018]

Le modèle LNT dans le système de radioprotection

Construction du détriment radiologique

- Certains modèles de risque utilisés pour calculer le risque nominal ne sont pas linéaires (modèle linéaire-quadratique pour la leucémie)
- La construction du risque nominal en tant que risque intégré sur la vie entière suppose une relation linéaire entre la dose et le risque de cancer
- Le détriment est un indicateur intégré (13 types de cancer), moyenné (sexe, âge, région) et pondéré (léthalité, perte de vie) du risque de cancer

Utilisation de la dose efficace

- Le système de radioprotection suppose une relation LNT entre la dose efficace et le détriment
- Les principes d'optimisation et de limitation reposent sur l'utilisation du modèle LNT
- L'application pratique des principes de radioprotection deviendrait moins simple si le modèle LNT reliant la dose efficace et le détriment était rejeté

Conclusion : Contribution des connaissances accumulées durant les 10 dernières années sur le modèle LNT

Les connaissances acquises au cours des dix dernières années sur les effets de faibles doses de rayonnement sur le risque de cancer, tant en radiobiologie qu'en épidémiologie, renforcent les connaissances scientifiques sur les effets radio-induits à faibles doses

En radiobiologie, s'il est clair que certains mécanismes ne suivent pas des relations linéaires, le processus global de cancérogenèse radioinduite présente une forte composante linéaire s'appliquant aux premiers stades de la mutagenèse, montrant des effets à des doses de l'ordre de 10 mGy. L'existence de mécanismes non mutationnels est désormais reconnue, mais les résultats restent fragmentaires et l'impact de ces mécanismes sur le risque de cancer radio-induit à faibles doses est difficile à évaluer

En épidémiologie, les résultats disponibles aujourd'hui montrent un excès de risque de cancer à des niveaux de dose de l'ordre de 100 mGy ou moins, au moins pour tous les cancers et également pour certains types de cancer. Bien que certains résultats récents indiquent des relations non linéaires avec la dose pour certains cancers, le modèle LNT ne semble pas surestimer substantiellement les risques à faibles doses dans l'ensemble

Les résultats actuels ne permettent pas d'identifier un seuil de dose en dessous duquel le risque de cancer radio-induit serait nul. Des incertitudes subsistent quant aux effets des faibles doses, mais sur la base des connaissances actuelles, **un tel seuil de dose, s'il existait, ne pourrait pas être supérieur à quelques dizaines de mGy**

Conclusion : Validité de l'utilisation du modèle LNT en radioprotection

Plusieurs grands consortiums internationaux dans le domaine des rayonnements ionisants (CIPR, NCRP, UNSCEAR, NCI) ont récemment réalisé des synthèses ou des analyses conjointes des données pertinentes. Ils ont conclu qu'**il existe de plus en plus de preuves d'effets cancérogènes des rayonnements ionisants à faibles doses** et que **l'hypothèse d'une absence de seuil d'effet semble pertinente et raisonnable** pour la radioprotection

Les connaissances radiobiologiques et épidémiologiques disponibles aujourd'hui ne remettent pas en cause l'utilisation du modèle LNT pour estimer le risque de cancer associé à l'exposition aux rayonnements ionisants, en support au système de radioprotection. L'utilisation du modèle LNT apparaît comme un choix raisonnable et prudent (au sens éthique du terme), et pas particulièrement conservateur. D'un point de vue pragmatique, **aucune autre relation dose-réponse ou dose-risque ne semble plus appropriée ou justifiable à des fins de radioprotection**

La CIPR a récemment entamé un **processus de révision du système de radioprotection**, en vue d'élaborer les prochaines recommandations générales. Dans ce contexte, la validité des hypothèses qui sous-tendent l'évaluation des risques radio-induits sera réévaluée, sur la base des progrès des connaissances scientifiques depuis la Publication 103 de la CIPR

IRSN

INSTITUT
DE RADIOPROTECTION
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

Les auteurs remercient Michaël Tichauer et Anne Cordelle (IRSN) pour avoir coordonné la procédure de consultation interne menée en 2022 au sein de l'IRSN sur la validité du modèle LNT pour l'estimation du risque de cancer associé à l'exposition aux rayonnements ionisants en appui au système de radioprotection, ainsi que l'ensemble des experts de l'IRSN qui ont contribué à cette consultation interne et à l'amélioration du manuscrit



Enhancing nuclear safety