

## ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES DES RISQUES AUX FAIBLES DOSES

**Klervi LEURAUD, Enora CLERO, Corinne MANDIN, Dominique LAURIER**

INSTITUT DE RADIOPROTECTION ET DE SURETE NUCLEAIRE

PSE-SANTE/SESANE

B.P. 17 - 92262 Fontenay-aux-Roses Cedex

klervi.leuraud@irsn.fr

Nous proposons une synthèse des connaissances actuelles sur les risques sanitaires résultant d'expositions à de faibles doses de rayonnements ionisants (RI), *i.e.*, inférieures à 100 milliGray (mGy) selon l'UNSCEAR, d'origine environnementale, professionnelle ou médicale. Cette synthèse porte principalement sur les risques de cancers, mais les pathologies non cancéreuses sont également abordées.

### Résultats récents sur les risques de cancers

#### *Etudes épidémiologiques des survivants des bombardements atomiques*

Depuis 1950, la cohorte des survivants japonais des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki fournit des données essentielles sur les effets sanitaires des RI. Cette étude a permis de reconstituer les doses individuelles de RI, principalement des rayonnements gamma et neutrons, de plus de 86 000 participants suivis sur leur vie entière. L'étude d'incidence de l'ensemble des cancers solides a montré une relation dose-risque significative pour les survivants ayant reçu une dose inférieure à 100 mGy (dose calculée au côlon) (Grant et al. 2017) et récemment, de nouvelles analyses ont été menées sur des sites spécifiques de cancer tels que le sein, le tractus digestif, l'utérus, les ovaires, le cerveau, le foie, la prostate, le rein et la vessie. Ces analyses ont révélé des différences dans la relation dose-risque selon le sexe, l'âge au moment de l'exposition et le temps écoulé depuis l'exposition. Par exemple, des indications de courbure de la relation dose-risque ont été observées principalement chez les survivants exposés avant l'âge de 20 ans (Brenner et al. 2022). Ces résultats suggèrent que l'analyse groupée de tous les cancers solides n'est pas optimale pour évaluer le risque de cancer radio-induit, préconisant plutôt une analyse par site de cancer (Cologne et al. 2019). Une analyse de la mortalité par cancer solide chez les survivants exposés *in utero* a montré une relation dose-risque chez les femmes, mais pas chez les hommes. Cependant, 14 % des survivants des bombardements exposés *in utero* étaient décédés à la fin de cette étude, la plupart des données de mortalité concernant ces survivants reste ainsi à venir (Sugiyama et al. 2021).

#### *Etudes épidémiologiques sur les travailleurs exposés aux RI*

Au Royaume-Uni, une cohorte de plus de 170 000 travailleurs de l'industrie nucléaire a montré une relation significative entre la dose cumulée et le risque de cancer solide, même à des doses inférieures à 100 milliSievert (mSv) (Haylock et al. 2018). Des analyses supplémentaires ont confirmé cette relation pour des cancers spécifiques comme la leucémie (Gillies et al. 2019), le lymphome non hodgkinien et le myélome multiple (Hunter et al. 2022). En France, la cohorte SELTINE incluant 80 000 travailleurs employés par le CEA, Orano ou EDF a également révélé une association significative entre l'exposition aux RI et le risque de leucémie, tandis que l'association avec les cancers solides était positive mais non significative (Laurent et al. 2022). L'étude internationale INWORKS, portant sur 310 000 travailleurs du nucléaire, a montré une association significative entre la dose cumulée de RI et le risque de leucémie (Leuraud et al. 2015), ainsi que pour l'ensemble des cancers solides (Richardson et al. 2023), indiquant un excès de risque de cancer par unité de dose similaire à celui observé

chez les survivants japonais des bombardements atomiques (Leuraud et al. 2021). Les résultats les plus récents d'INWORKS rapportent une relation dose-risque significative pour les cancers solides, même à des doses cumulées inférieures à 50 mGy (au côlon) (Richardson et al. 2023). Aux États-Unis, le projet *Million Person Study* a examiné une cohorte de 135 000 travailleurs de centrales nucléaires, montrant une relation dose-risque significative mais faible pour les leucémies, mais pas d'association pour l'ensemble des cancers solides (Boice et al. 2022).

Dans le domaine médical, une cohorte de professionnels en radiologie surveillés par le port de dosimètres individuels en Corée du Sud n'a pas rapporté d'association significative entre l'exposition aux RI et le risque de cancer solide ou de leucémie (Lee et al. 2021). Aux États-Unis, une analyse de la mortalité due aux cancers chez les personnels médicaux a révélé une relation faible mais significative avec le cancer du poumon, mais pas avec la leucémie, ni le cancer du sein ou du cerveau (Boice et al. 2023).

#### *Etudes épidémiologiques sur les expositions environnementales naturelles ou anthropiques*

La principale source d'exposition environnementale naturelle de la population française est le radon dont le seul effet sanitaire avéré est le cancer du poumon (Laurier et al. 2023a). Des articles de synthèse ont examiné l'ensemble des résultats disponibles sur l'association entre le risque de cancer chez l'enfant et l'exposition environnementale aux RI (radon, rayonnement tellurique, rayonnement cosmique). Les auteurs ont conclu qu'il est difficile de tirer des conclusions fermes sur la base des résultats actuellement disponibles, en particulier du fait des difficultés à obtenir des estimations précises de doses individuelles ou du faible effectif de certaines études (Mazzei-Abba et al. 2020 ; Kendall et al. 2021). Les études récentes menées dans la région du Kérala en Inde, où un niveau élevé de radioactivité naturelle (dose estimée à 8 mGy/an en moyenne) est observé, n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer en fonction de la dose reçue par les habitants de la région (Jayalekshmi et al. 2021).

En Allemagne, en Belgique et en France, un excès de risque de leucémie infantile a été observé dans un périmètre de 5 km autour de centrales nucléaires, en particulier chez les enfants âgés de moins de 5 ans (Kaatsch et al. 2008, Sermage-Faure et al. 2012 ; Demoury et al. 2021), mais ce résultat n'a pas été confirmé dans d'autres études menées en Finlande (Heinavaara et al. 2010), Suisse (Spycher et al. 2011), Grande-Bretagne (Bithell et al. 2013) et Canada (Lane et al. 2013) ou lorsqu'un découpage géographique basé sur la distribution spatiale des rejets atmosphériques était pris en compte (Sermage-Faure et al. 2012).

A ce jour, l'augmentation de la fréquence des cancers de la thyroïde chez l'enfant et de la leucémie chez les liquidateurs est le principal effet sanitaire associé aux retombées radioactives de l'accident de Tchernobyl (Cléro et al. 2021). Les retombées de l'accident de Fukushima ont eu un impact moindre que celui de Tchernobyl sur la santé, avec des doses plus faibles et des risques sanitaires moins discernables.

#### *Etudes épidémiologiques de patients d'imagerie médicale*

Des publications récentes ont montré une augmentation du risque de cancer après scanner durant l'enfance. Le projet EPI-CT, couvrant neuf cohortes européennes d'enfants, a notamment rapporté une relation dose-risque significative entre les doses délivrées par des scanners de la tête et l'incidence de tumeurs cérébrales malignes (Hauptman et al. 2023), ainsi qu'entre les scanners thoraciques/abdominaux et l'incidence d'hémopathies malignes (Bosch de Baesa et al. 2023). La grande taille de l'étude (1 million d'enfants) a permis de réaliser des analyses complémentaires qui ont conforté les résultats obtenus. En Corée du Sud, les enfants ayant subi des scanners de la tête après un traumatisme crânien mineur ont présenté une fréquence plus élevée d'hémopathies malignes (Lee et al. 2024). Une méta-analyse sur des patients atteints de scoliose a montré des taux d'incidence plus élevés de cancer du sein et de l'ensemble des cancers par rapport aux témoins, après des examens radiographiques répétés de la colonne vertébrale (Luan et al. 2020). Des études ont également confirmé le risque accru de cancer chez les enfants exposés *in utero* aux RI pour diagnostic médical (Little et al. 2022), comme observé depuis les années 1950 dans l'étude *Oxford Survey of Childhood Cancers*.

## *Synthèses et méta-analyses des risques de cancer aux faibles doses*

Une méta-analyse de 22 études épidémiologiques portant sur des populations exposées à de faibles débits de dose a conclu que la relation dose-risque de cancer était bien décrite par une relation linéaire sans seuil, même pour des doses inférieures à 100 mGy (Shore et al. 2017). Le Conseil National de la Radioprotection américain (NCRP) et l'Office Fédéral de Santé Publique de Suisse soutiennent l'hypothèse d'absence de seuil pour le risque de cancer associé aux faibles doses de RI (NCRP 2018 ; Conseil Fédéral 2018). De même, reposant sur une analyse critique de la méthodologie de 22 études épidémiologiques rapportant des doses moyennes inférieures à 100 mSv, une monographie de l'Institut National du Cancer aux Etats-Unis (NCI) a conclu que les études épidémiologiques récentes confirmaient directement l'existence d'excès de risque de cancer dus à de faibles doses de RI (Hauptmann et al. 2020). Enfin, l'IRSN a récemment publié un article de position sur le modèle linéaire sans seuil. La synthèse des résultats scientifiques des deux dernières décennies en radiobiologie ou en épidémiologie ne démontre pas l'existence d'un seuil de dose en-dessous duquel le risque de cancer associé aux RI serait nul. Des incertitudes persistent mais un tel seuil de dose, s'il existe, ne peut être supérieur à quelques dizaines de mGy (Laurier et al. 2023b).

## **Résultats récents sur les risques de pathologies non cancéreuses à faibles doses**

Les pathologies autres que le cancer ont longtemps été considérées comme des effets dus à de fortes doses, avec un seuil de dose en-dessous duquel ce type d'effet ne peut survenir. Néanmoins, durant les dernières années, plusieurs études suggèrent l'existence de tels effets également à des doses plus faibles, c'est à dire à des niveaux de dose modérés ou faibles.

### *Maladies du système circulatoire*

Les fortes doses de RI sont reconnues pour causer des lésions cardiaques et vasculaires, augmentant le risque de maladies du système circulatoire chez les personnes exposées. En 2012, la CIPR a établi un seuil de dose de 500 mGy pour ces maladies. Des analyses dans la cohorte des survivants japonais des bombardements atomiques ont montré que le risque de décès par maladies du système circulatoire attribuable à une dose de 100 mGy était de 40 à 60 % de celui des cancers solides (Little et al. 2020). Une méta-analyse de 93 études a montré une relation dose-risque significative pour toutes les maladies cardiovasculaires avec la dose, avec une hétérogénéité réduite dans les études de meilleure qualité ou à doses modérées (Little et al. 2023). Malgré une accumulation de preuves sur l'augmentation des risques à des niveaux de doses plus faibles que 500 mGy, des incertitudes persistent quant à la forme de la dose-réponse, à l'existence d'un seuil de dose et à la contribution d'autres facteurs de risque. Identifier ces facteurs potentiels et combler les lacunes de connaissances sont des orientations clés pour la recherche future dans ce domaine.

### *Maladies du système nerveux central*

Ces dernières années, l'intérêt pour les effets potentiels des RI sur les fonctions cognitives a augmenté, notamment à la lumière des études récentes sur les travailleurs du nucléaire. Une méta-analyse a observé des relations dose-risque significatives pour les maladies cérébrovasculaires et la maladie de Parkinson suite à des expositions à doses faibles à modérées à l'âge adulte (Lopes et al. 2022). Une autre méta-analyse sur six cohortes du projet *Million Person Study* a confirmé un excès de risque de mortalité par maladie de Parkinson associé à une dose de 100 mGy au cerveau (Dauer et al. 2023). Cependant, ces résultats étant récents, leur interprétation requiert une consolidation future des connaissances.

### *Opacités cristalliniennes*

En 2012, la CIPR a abaissé le seuil de dose pour la protection contre les cataractes à 500 mGy, basé sur des données épidémiologiques. Hamada (2023) a synthétisé les risques de cataracte liés aux RI. Il a noté une augmentation des risques pour des doses inférieures à 500 mGy, y compris chez les personnes exposées de manière prolongée, remettant en question l'existence d'un seuil clair. De plus, de nouveaux résultats suggèrent un lien avec le glaucome et la rétinopathie diabétique (Hamada 2023). Ces découvertes soulignent la complexité des effets des RI sur les cataractes, nécessitant une compréhension approfondie des mécanismes

sous-jacents et une évaluation continue des risques pour la santé oculaire.

### *Effets héréditaires*

Bien que des preuves expérimentales sur des animaux aient montré des effets héréditaires des RI, aucune confirmation n'a été établie chez l'humain jusqu'à présent. Une analyse des données sur les survivantes des bombardements atomiques japonais ont montré une association positive, mais non significative, entre l'exposition des parents aux RI et un risque accru de malformations congénitales majeures et de décès périnataux (Yamada et al. 2021). Deux études familiales (parents/enfants) récentes, l'une sur des liquidateurs de Tchernobyl (Bazyka et al. 2020 ; Yeager et al. 2021) et l'autre sur les vétérans britanniques des essais nucléaires (Rake et al. 2022 ; Moorhouse et al. 2022), n'ont pas trouvé de modifications significatives dans les mutations germinales *de novo* chez les enfants, suggérant un impact minimal des RI sur la santé des générations suivantes. Deux revues récentes de la littérature n'ont pas trouvé de preuves solides d'une association significative entre les effets sur les enfants et l'exposition des parents aux RI avant la conception. Cependant, elles soulignent le manque de données et les limites méthodologiques, suggérant que si des effets néfastes peuvent se produire, ils sont faibles et difficiles à démontrer de manière reproductible (Stephens et al. 2024 ; Amrenova et al. 2024).

### **Conclusions et perspectives**

Les recherches épidémiologiques récentes confirment les risques de cancer associés aux faibles doses de RI, montrant des excès de risque dès 100 mGy, voire moins, pour divers types de cancer. Les conclusions des consortiums internationaux soulignent l'absence probable d'un seuil de dose en dessous duquel il n'y aurait aucun risque de cancer. Pour les pathologies non cancéreuses comme les maladies cardiovasculaires et les cataractes, les résultats épidémiologiques suggèrent également des excès de risque aux faibles doses, bien que l'incertitude reste élevée. Des travaux en cours par l'UNSCEAR et la CIPR visent à consolider les connaissances sur les effets des faibles doses, notamment sur les effets héréditaires et les pathologies non cancéreuses. La poursuite des études épidémiologiques internationales et multidisciplinaires est essentielle pour augmenter la durée de suivi, améliorer la comparabilité des résultats et mieux quantifier les relations dose-risque aux faibles doses. En intégrant les approches multidisciplinaires et les modèles mécanistiques, ces recherches devraient contribuer à une meilleure détermination des risques associés aux faibles doses de RI.

### **Références**

- Amrenova A, et al. *Int J Radiat Biol.* 2024; 1-11.  
Bazyka D, et al. *Am J Epidemiol.* 2020; 189(12):1451-1460.  
Bithell JF, et al. *Br J Cancer.* 2013; 109(11):2880-85.  
Boice JD Jr, et al. *Int J Radiat Biol.* 2022; 98(4):657-678.  
Boice JD Jr, et al. *Int J Radiat Biol.* 2023; 99(2):183-207.  
Bosch de Basea M, et al. *Nat Med.* 2023; 29:3111–3119  
Brenner AV, et al. *Radiat Res.* 2022; 197(5):491-508.  
Cléro E, et al. *Environ Risque Santé* 2021; 20:525-534.  
Cologne J, et al. *Radiat Res.* 2019; 192:388-398.  
Conseil Fédéral. Rapport du Conseil Fédéral donnant suite au postulat 08.3475, Fehr Hans-Jürg du 17 septembre 2008. Conseil Fédéral de la Confédération Suisse, Berne, 2 mars 2018.  
Dauer LT, et al. *Z Med Phys.* 2023; S0939-3889(23)00084-3.  
Demoury C, et al. *Cancer Epidemiol.* 2021; 72:101910.  
Gillies M, et al. *Radiat Res.* 2019; 192(5):527-537.  
Grant EJ, et al. *Radiat Res.* 2021; 195(2):140-148.  
Hamada N. *Radiat Res.* 2023; 200(2):188-216.  
Hauptmann M, et al. *JNCI Monographs* 2020; 2020(56):188-200.  
Hauptmann M, et al. *Lancet Oncol* 2023; 24:45-53.  
Haylock RGE, et al. *Br J Cancer* 2018; 119(5):631-637.  
Heinavaara S, et al. *Cancer Causes Control.* 2010; 21(4):587-95.  
Hunter N, Haylock R. *J Radiol Prot.* 2022; 42(1):011517.  
Jayalekshmi PA, et al. *Radiat Environ Med.* 2021; 10(2):74–81.  
Kaatsch P, et al. *Dtsch Arztebl Int.* 2008; 105(42):725-732.

Lane R, et al. *J Environ Prot.* 2013; 4(9):888-913.  
Laurent O, et al. *Cancers* 2022; 15(1):79.  
Laurier D, et al. In: Isabelle Goupil-Sormany éd. *Environnement et santé publique : Fondements et pratiques.* 2023a; 829-849. Rennes: Presses de l'EHESP.  
Laurier D, et al. *Radioprotection* 2023b; 58(4):243–260.  
Lee WJ, et al. 2021; 78(12):876-883.  
Lee S, et al. *Eur Radiol* 2024. Doi: 10.1007/s00330-024-10646-2.  
Leuraud K, et al. *Lancet Haematol* 2015; 2(7):e276-e281.  
Leuraud K, et al. *Radiat Environ Biophys.* 2021; 60(1):23-39.  
Little MP, et al. *Radiat Res.* 2020; 194(3):259-276. Erratum in: *Radiat Res.* 2020; 194(5):566.  
Little MP, et al. *Environ Int.* 2022; 159:106983.  
Little MP, et al. *BMJ.* 2023; 380:e072924.  
Lopes J, et al. *Brain Sci.* 2022; 12(8):984.  
Luan FJ, et al. *Eur Spine J.* 2020; 29(12):3123-3134.  
Mazzei-Abba A, et al. *J Environ Radioact.* 2021;238-239:106734.  
Moorhouse AJ, et al. *Sci Rep.* 2022; 12(1):10830.  
NCRP Commentary No. 27. NCRP, Bethesda MD, 2018.  
Rake C, et al. *J Radiol Prot.* 2022; 42(2).  
Richardson DB, et al. *BMJ* 2023; 382:e074520.  
Sermage-Faure C, et al. *Int J Cancer* 2012; 131:E769–80.  
Shore R, et al. *Int J Radiat Biol.* 2017; 93:1064-1078.  
Spycher BD, et al. *Int J Epidemiol.* 2011; 40(5):1247-60.  
Stephens J, et al. *Int J Radiat Biol.* 2024:1-34.  
Sugiyama H, et al. *Int J Cancer* 2020; 146(3):635-645.  
Yamada M, et al. *Am J Epidemiol.* 2021; 190(11):2323-2333.  
Yeager M, et al. *Science* 2021; 372(6543):725-729.