



HAL
open science

Fondements scientifiques de l'utilisation du modèle linéaire sans seuil (LNT) aux faibles doses et débits de dose en radioprotection

Dominique Laurier, Yann Billarand, Dmitry Klokov, Klervi Leuraud

► **To cite this version:**

Dominique Laurier, Yann Billarand, Dmitry Klokov, Klervi Leuraud. Fondements scientifiques de l'utilisation du modèle linéaire sans seuil (LNT) aux faibles doses et débits de dose en radioprotection. Radioprotection, 2023, 58 (4), pp.243 - 260. 10.1051/radiopro/2023036 . irsn-04360300

HAL Id: irsn-04360300

<https://irsn.hal.science/irsn-04360300v1>

Submitted on 21 Dec 2023


HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License

Fondements scientifiques de l'utilisation du modèle linéaire sans seuil (LNT) aux faibles doses et débits de dose en radioprotection★

D. Laurier^{*} , Y. Billarand, D. Klokov et K. Leuraud 

Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Fontenay-aux-Roses, France.

Reçu le 29 septembre 2023 / Accepté le 16 octobre 2023

Résumé – Le modèle linéaire sans seuil (LNT) a été introduit dans le système de radioprotection il y a environ 60 ans, mais ce modèle et son utilisation en radioprotection sont encore débattus aujourd'hui. Cet article résume les résultats en radiobiologie et en épidémiologie accumulés au cours de la dernière décennie sur les effets d'une exposition aux rayonnements ionisants à faible Transfert d'Énergie Linéique (TEL) et discute de leur impact sur l'utilisation du modèle LNT dans l'évaluation des risques de cancer par rayonnement à faibles doses. Les connaissances acquises au cours des 10 dernières années, tant en radiobiologie qu'en épidémiologie, ont renforcé les fondements scientifiques sur les risques de cancer à faibles doses. En radiobiologie, bien que certains mécanismes ne soient pas linéaires avec la dose, les premiers stades de la cancérogenèse composés d'événements mutationnels, qui jouent un rôle clé dans la cancérogenèse, montrent des réponses linéaires à des doses aussi faibles que 10 mGy. L'impact des mécanismes non mutationnels sur le risque de cancer associé aux rayonnements à faibles doses est actuellement difficile à évaluer. En épidémiologie, les résultats montrent un excès de risques de cancer à des niveaux de dose de 100 mGy ou moins. Bien que certains résultats récents indiquent des relations non linéaires avec la dose pour certains types de cancers, le modèle LNT ne surestime pas substantiellement globalement les risques à faibles doses. Les résultats actuels, en radiobiologie ou en épidémiologie, ne démontrent pas l'existence d'un seuil de dose en dessous duquel le risque de cancer associé aux rayonnements serait nul. Des incertitudes persistent mais un tel seuil de dose, s'il existe, ne pourrait être supérieur à quelques dizaines de mGy. L'IRSN considère que les connaissances scientifiques actuellement disponibles ne remettent pas en cause l'utilisation du modèle LNT pour l'évaluation des risques de cancers radio-induits en appui au système de radioprotection. L'utilisation de ce modèle semble raisonnable d'un point de vue scientifique, et aucune autre relation dose-réponse ne semble plus adaptée ou justifiée à des fins de radioprotection.

Mots clés : modèle linéaire sans seuil / radiobiologie / épidémiologie / radioprotection

1 Introduction

Dans la gamme des faibles doses de rayonnements ionisants, définies comme des doses de rayonnement à faible Transfert d'Énergie Linéique (TEL) inférieures à 100 mGy selon la classification du Comité scientifique des Nations unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants

(UNSCEAR) (UNSCEAR, 2015), le système de radioprotection repose sur l'hypothèse que l'excès de risque d'effets stochastiques (cancers et effets héréditaires) est directement proportionnel à la dose reçue, sans seuil de dose en dessous duquel aucun risque ne serait observé. Cette hypothèse est conventionnellement dénommée sous le terme de modèle « linéaire sans seuil » (LNT, pour « *Linear No-Threshold* »).

★ Avertissement : Cet article est dérivé de la traduction française de l'article initialement publié en anglais dans la revue *Journal of Radiological Protection* : Laurier D *et al.* The scientific basis for the use of the Linear No-Threshold (LNT) model in radiological protection. *J. Radiol. Prot.* 2023 Jun 20. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/acdfd7>. Cet article est publié avec la permission du Journal of Radiological Protection et dans le respect des droits liés à cette publication, conformément aux demandes de l'éditeur IOP Publishing. L'IRSN est à l'initiative de cette publication, et a assuré et validé la traduction en français de l'article original.

* Auteur de correspondance : dominique.laurier@irsn.fr

Ce concept de modèle LNT a été introduit dans le système de radioprotection à la fin des années 1950 (ICRP, 1959). Néanmoins, sur la base de considérations biologiques (UNSCEAR, 2015; UNSCEAR, 2021; NASEM, 2022), plusieurs formes de relation dose-effet apparaissent possibles aux faibles doses, et l'utilisation du modèle LNT a fait l'objet de nombreuses discussions scientifiques et controverses (Brenner *et al.*, 2003; Wakeford, 2005; Tubiana *et al.*, 2007; Little *et al.*, 2009; Calabrese, 2016). Certains experts ou groupes font valoir que le modèle LNT pourrait surestimer le risque réel, arguant de l'existence possible d'un seuil de dose en dessous duquel il n'y aurait aucun effet, voire un effet bénéfique pour la santé (effet hormésis). D'autres lui reprochent au contraire de sous-estimer le risque réel induit par de faibles doses de rayonnements ionisants, c'est-à-dire que la vraie relation entre la dose reçue et l'effet indésirable serait supra-linéaire.

Aujourd'hui, le modèle LNT et son utilisation dans le système de radioprotection font toujours l'objet d'un débat animé (Doss, 2018; Vuillez, 2019; Health Physics Society, 2020; Cuttler and Calabrese, 2021; Calabrese et Selby, 2022). Aux États-Unis, la Commission de réglementation nucléaire (NRC) a reçu des pétitions demandant la modification de la réglementation au niveau fédéral au motif que « *de nouvelles données scientifiques et des preuves contredisent le modèle LNT qui sert de base à la réglementation de la NRC en matière de radioprotection* ». La NRC a rejeté ces plaintes en 2021, en concluant qu'elles ne fournissaient pas de « *base adéquate pour soutenir la demande de cesser d'utiliser le modèle LNT* » (NRC, 2021).

1.1 Objectifs et périmètre du document

L'objectif du présent article est de rappeler l'historique du modèle LNT, de faire une synthèse des données récentes en radiobiologie et en épidémiologie (essentiellement depuis les dernières recommandations de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) en 2007 (ICRP, 2007)) et de discuter l'impact de ces résultats sur l'existence ou non d'un seuil et l'utilisation d'une relation linéaire pour l'évaluation des risques radio-induits aux faibles doses, c'est-à-dire à des doses inférieures à 100 mGy de rayonnement à faible TEL selon la classification UNSCEAR (UNSCEAR, 2015).

Le présent article est essentiellement axé sur le rayonnement à faible TEL car la plupart des résultats disponibles concernent les effets d'une exposition à ce type de rayonnement. Dans l'article, sauf indication contraire, les doses proviennent de rayonnement à faible TEL. Néanmoins, les résultats épidémiologiques sur le radon et le cancer du poumon sont brièvement résumés et les aspects liés à des expositions à fort TEL sont examinés dans la section Discussion. En outre, bien que l'article se concentre sur les faibles doses, il prend également en compte les résultats obtenus sur les doses modérées accumulées à faible débit de dose.

L'utilisation du modèle LNT en radioprotection se limitant aux effets stochastiques, la synthèse des données récentes est focalisée sur les risques de cancer liés aux faibles doses et aux mécanismes impliqués dans le processus de cancérogenèse.

Pour clarification, le document utilise le terme de relation dose-effet pour ce qui est des résultats issus de la radiobiologie portant sur les mécanismes de cancérogenèse, et le terme de relation dose-risque lorsqu'il s'agit de résultats issus de l'épidémiologie portant sur la fréquence de cancers.

La version initiale de cet article a servi de base à une procédure de consultation interne au sein de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), visant à souligner, documenter et potentiellement résoudre les controverses sur le modèle LNT entre les chercheurs et experts impliqués dans le domaine des risques associés aux rayonnements ionisants et de la radioprotection appliquée. Certains commentaires et propositions de modification retenus dans le cadre de cette consultation ont été pris en compte dans la présente version. Le présent article et les résultats de cette consultation interne serviront de base pour consolider la position de l'IRSN sur la validité de l'utilisation du modèle LNT en radioprotection.

2 Historique de la LNT

2.1 Fondements scientifiques et introduction de la LNT dans le système de radioprotection

En 1927, HJ Muller a rapporté avoir induit des changements phénotypiques transgénérationnels (c'est-à-dire des mutations héréditaires de l'acide désoxyribonucléique (ADN)) chez la drosophile grâce à l'utilisation de rayons X (Muller, 1928). Par la suite, d'autres auteurs ont confirmé la mutagénicité des rayons X sur des plantes et différentes espèces animales. La découverte que des mutations peuvent être induites par des rayons X a conduit en 1946 à l'attribution du Prix Nobel de médecine et physiologie à HJ Muller. Par la suite, l'Académie nationale des sciences (NAS) des États-Unis a entrepris une revue des connaissances sur les effets des radiations qui a abouti à la recommandation d'un modèle LNT pour évaluer le risque de mutations génétiques associées aux rayonnements ionisants (NAS, 1956). En 1958, le Conseil national de radioprotection (NCRP) des États-Unis a étendu l'application d'un modèle LNT à l'induction de mutations liées aux rayonnements dans des cellules somatiques, et donc potentiellement au processus d'initiation d'un cancer (Calabrese, 2019).

Jusque dans les années 1950, le système de radioprotection ne prenait en compte que les expositions professionnelles et visait à protéger les individus contre la survenue d'effets non-cancéreux à court terme (réactions tissulaires) et de leucémies après de fortes doses de rayonnements (ICRP, 2009).

Le modèle LNT est introduit en 1959 dans la Publication 1 de la CIPR (ICRP, 1959). L'observation d'un taux accru de leucémies chez les survivants des bombardements atomiques au Japon a eu un impact profond sur la communauté de la radioprotection, en mettant en évidence la possibilité que même des niveaux d'exposition modérés pouvaient produire un excès de cancer dans une population exposée. Au fil du temps, des excès de cancers solides (cancers des différents tissus et organes) ont été observés. Ces études ont permis de montrer que les différents cancers avaient des périodes de latence longues entre le moment de l'irradiation et l'observation d'un accroissement du risque de cancer dans la population

exposée (plusieurs années pour la leucémie et plusieurs décennies pour les cancers solides) (Meinhold et Taschner, 1995).

Le concept d'effets stochastiques, pour lesquels la probabilité d'occurrence plutôt que la gravité varie avec la dose, a été introduit dans la Publication 9 de la CIPR en 1966. S'est alors posée la question de la définition d'un seuil de dose pour ces effets stochastiques, notamment la leucémie et les cancers solides. Le choix s'est tourné vers l'utilisation d'un modèle LNT, avec la justification suivante : « *le mécanisme d'induction par le rayonnement de la leucémie et d'autres types de tumeurs malignes n'est pas connu. Jusqu'à présent, cette induction a été clairement établie après des doses de plus de 1 Gy [faible TEL], mais on ne sait pas s'il existe une dose seuil en dessous de laquelle aucune malignité n'est produite. Si une telle dose seuil existait, il n'y aurait aucun risque d'induction de malignité, tant que le seuil n'est pas dépassé. Comme l'existence d'une dose seuil est inconnue, on a supposé que même les doses les plus faibles comportent un risque proportionnellement faible d'induction de malignités* » (ICRP, 1966).

Vingt-cinq ans plus tard, en 1991, la CIPR analysait le niveau de dose pour lequel des risques de cancers sont discernables de la manière suivante : « *La principale source d'estimation des risques est [...] les survivants japonais des bombes atomiques qui ont été exposés à une gamme de doses à haut débit de dose et chez qui un excès statistiquement significatif de cancers a été observé à des doses descendant jusqu'à 0,2 Gy* ». Sur cette base, la CIPR a maintenu l'utilisation d'un modèle LNT, considérant que « *la relation la plus simple entre une augmentation de la dose équivalente et l'augmentation résultante de la probabilité d'un effet stochastique défini est celle d'une ligne droite passant par l'origine. Les données épidémiologiques humaines ne sont pas suffisamment précises pour confirmer ou exclure cette relation* ». Néanmoins, en complément, « *la Commission a décidé de réduire d'un facteur 2 les coefficients de probabilité obtenus directement à partir d'observations à des doses et débits de dose élevés [...] Le facteur de réduction est appelé facteur d'efficacité de la dose et du débit de dose (DDREF pour « Dose and Dose Rate Effectiveness Factor »). Il a été inclus dans les coefficients de probabilité pour toutes les doses équivalentes résultant de doses absorbées inférieures à 0,2 Gy ou de doses absorbées plus élevées lorsque le débit de dose est inférieur à 0,1 Gy par heure* » (ICRP, 1991). L'utilisation de la LNT est ainsi intégrée dans la construction du dérivé radiologique, qui est un concept développé par la CIPR permettant de regrouper en un seul indicateur de risque l'ensemble des effets stochastiques résultant de l'exposition de la population humaine à des rayonnements ionisants à faible dose (ICRP, 1991). Il convient de noter que l'éventail des doses et des débits de dose considéré à l'époque était beaucoup plus large que celui considéré aujourd'hui pour les faibles doses et les débits de dose (Lowe *et al.*, 2022). On peut également noter que, selon cette définition, le modèle LNT est censé s'appliquer à tous les types de rayonnement et pas seulement à un rayonnement à faible TEL.

2.2 Controverse entre les Académies des Sciences et de Médecine Françaises et l'Académie Nationale des Sciences des États-Unis

Au milieu des années 2000, sur la base de résultats émergents concernant des phénomènes de réponses adaptatives liées aux rayonnements, d'instabilité génomique et d'effets non-ciblés, certains auteurs ont suggéré qu'une simple extrapolation linéaire aux faibles doses des relations dose-risque observées pour des expositions à fortes doses n'était pas justifiée dans tous les cas.

En particulier, un rapport conjoint de l'Académie Nationale de Médecine et de l'Académie des Sciences en France a conclu que le modèle LNT et son utilisation pour évaluer les risques associés aux faibles doses n'étaient pas fondés sur des preuves scientifiques (Tubiana *et al.*, 2005 ; Tubiana *et al.*, 2007). Les auteurs considéraient que « *pour les rayonnements à faible transfert linéique d'énergie, les données expérimentales sur les animaux montrent l'absence d'effets cancérogènes pour une irradiation aiguë à des doses inférieures à 100 mSv et pour une irradiation chronique à des doses inférieures à 500 mSv* » (Tubiana *et al.*, 2009). Par ailleurs, un second argument portait sur les résultats des études épidémiologiques : « *Pour des doses supérieures à 200 mSv environ, les données de l'épidémiologie permettent d'apprécier la relation dose-effet avec une relative précision. En revanche, pour des faibles doses et a fortiori pour les très faibles doses, l'épidémiologie ne peut ni affirmer l'existence d'un excès de cancer, ni exclure son éventualité. Elle montre cependant que ce risque, s'il existe, est faible. Ces études ne décèlent aucun effet pour des doses inférieures à environ 100–200 mSv chez l'adulte et 80–100 mSv chez l'enfant, soit qu'il n'en existe pas, soit que la puissance statistique des enquêtes ait été insuffisante pour les détecter* » (Tubiana *et al.*, 2007). Sur cette base, Tubiana *et al.* ont proposé l'idée de « *seuils pratiques* » pour la cancérogenèse : « *Ce concept signifie qu'en dessous du seuil de dose, le risque cancérogène, s'il existe, est si faible qu'il est sans importance clinique* » (Tubiana *et al.*, 2009).

Au même moment, une revue de la littérature scientifique réalisée par le Comité sur les effets biologiques des rayonnements ionisants (BEIR) de la NAS des États-Unis concluait que les données disponibles en biologie et en épidémiologie étaient « *compatibles avec l'hypothèse selon laquelle il existe une relation dose-réponse linéaire et sans seuil entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le développement du cancer chez l'homme* » (NAS, 2006).

Ces publications quasi simultanées des rapports des Académies des Sciences et de Médecine Françaises et de la NAS ont donné lieu à une controverse scientifique intense (Tubiana *et al.*, 2006 ; Brenner et Sachs, 2006).

En 2005, la CIPR a réalisé une analyse approfondie de l'hypothèse d'un seuil du risque de cancer aux faibles doses. Le rapport concluait que « *si l'existence d'un seuil à faible dose ne semble pas être improbable pour certains cancers radioinduits, les éléments disponibles ne favorisent pas l'existence d'un seuil universel. L'hypothèse LNT, associée*

à un DDREF incertain pour l'extrapolation à partir de doses élevées, reste une base prudente pour la radioprotection aux faibles doses et débits de dose» (ICRP, 2005).

2.3 Le modèle LNT dans le système de radioprotection actuel

Dans ses dernières recommandations publiées en 2007, la CIPR a maintenu l'utilisation d'un modèle LNT, considérant qu'aux faibles doses « l'augmentation de l'incidence des effets stochastiques se produit avec une faible probabilité et en proportion de l'augmentation de la dose de rayonnement ». In fine, la Commission considère que « l'adoption du modèle LNT combiné à une valeur estimée d'un DDREF constitue une base prudente pour les objectifs pratiques de la radioprotection, c'est-à-dire la gestion des risques liés à l'exposition aux rayonnements à faible dose » (ICRP, 2007).

Pour les effets héréditaires (effets survenant chez les descendants d'individus exposés aux rayonnements ionisants), l'épidémiologie ne fournit pas d'observation d'un accroissement du risque avec l'exposition aux rayonnements ionisants dans une population humaine. L'estimation du risque est ainsi dérivée d'observations expérimentales (en particulier chez des rongeurs). On ne dispose pas d'un modèle de relation dose-risque, mais simplement d'une estimation de la « dose doublante » (dose entraînant un doublement du risque de modifications génétiques, estimée à 1 Gy), extrapolée ensuite linéairement aux faibles doses. C'est sur cette base que le risque d'effets héréditaires est intégré dans le calcul du dérivement radiologique (ICRP, 2007).

Le fait que la CIPR considère que « le modèle LNT reste une base prudente pour la protection radiologique à faible dose et faible débit de dose » (ICRP, 2007) doit être interprété au sens éthique du concept de prudence, qui est « la capacité de faire des choix éclairés et mûrement réfléchis sans avoir une connaissance complète de la portée et des conséquences des actions ». Dans sa Publication 138, la CIPR confirme ce point, en précisant « Le système de radioprotection est basé sur des preuves scientifiques solides ; cependant, il subsiste des incertitudes à de faibles niveaux d'exposition qui nécessitent des jugements de valeur. La prise de décision requiert la prudence comme valeur centrale. Cependant, la prudence ne doit pas être considérée comme synonyme de conservatisme ou de ne jamais prendre de risques. Elle décrit la manière dont les décisions sont prises, et pas seulement le résultat de ces décisions » (ICRP, 2018).

3 Résumé des connaissances récentes en radiobiologie

Contrairement aux études épidémiologiques chez l'humain où le critère d'évaluation est généralement la survenue de cancers ou le décès par cancer dans des populations exposées aux rayonnements ionisants, les études radiobiologiques portant sur les mécanismes de l'induction et du développement du cancer s'intéressent à une très grande variété d'événements différents. Cela s'explique par le fait que le processus de cancérogenèse est un processus biologique très complexe et long, qui implique un large éventail d'événements et

d'altérations, aux niveaux moléculaire, cellulaire et tissulaire, et qui n'est pas encore totalement compris (Hanahan, 2022). Par conséquent, les études expérimentales examinant les réponses des paramètres biologiques pertinents pour le cancer après exposition aux rayonnements ionisants sont de natures très diverses ; elles vont des études *in vitro* ou *in vivo* de diverses réponses et altérations associées aux rayonnements au niveau moléculaire ou cellulaire, aux études *in vivo* mesurant les taux de cancer au cours du temps dans des groupes d'animaux exposés. Une synthèse des nombreuses publications en radiobiologie sur les mécanismes des cancers radio-induits a été récemment publiée par l'UNSCEAR (UNSCEAR, 2021).

3.1 Processus de cancérogenèse : théorie de la mutation

La théorie dominante de la cancérogenèse a plus de 100 ans et est dénommée « théorie de la mutation somatique » (*the somatic mutation theory*) (Barrett, 1993). Elle lie directement la mutagenèse, qui est le processus de formation de mutations dans les molécules d'ADN des cellules somatiques, au développement du cancer (Vaux, 2011). La théorie de la mutation somatique du cancer postule que des mutations de l'ADN dans une seule cellule peuvent provoquer une transformation néoplasique de cette cellule, entraînant une croissance incontrôlée de cette cellule et la formation ultérieure d'une tumeur. Les mutations de l'ADN regroupent un large éventail d'altérations génétiques, allant de mutations simples à des réarrangements chromosomiques majeurs appelés aberrations chromosomiques. Ces mutations de l'ADN sont précédées par la formation de lésions initiales de l'ADN induites par une variété de facteurs exogènes et endogènes. Les facteurs endogènes comprennent les erreurs de réplication de l'ADN ou la production d'espèces réactives de l'oxygène au cours du métabolisme cellulaire normal, tandis que les facteurs exogènes comprennent par exemple les polluants chimiques ou les rayonnements ionisants. Pour faire face à une production inévitable de lésions de l'ADN, les cellules ont développé des mécanismes sophistiqués de réparation de l'ADN ou de mort programmée des cellules affectées. Cependant, des erreurs de réparation peuvent se produire et conduire à la formation de diverses mutations de l'ADN, contribuant *in fine* à la formation de tumeurs (Hanahan et Weinberg, 2011).

La théorie de la mutation somatique du cancer est soutenue par un grand nombre de preuves, accumulées pour la plupart depuis le milieu du 20^e siècle, et reste toujours valable, bien que les connaissances accumulées au cours des deux dernières décennies aient conduit à la construction d'une vision beaucoup plus complexe de la cancérogenèse (Hanahan, 2022). Dans les années 1980 et au début des années 1990, le mécanisme multi-étape de la cancérogenèse a été proposé et largement accepté (Barrett, 1993). Il se compose de trois étapes généralement dénommées « initiation, promotion et progression ». L'étape d'initiation est pilotée uniquement par la mutagenèse, c'est-à-dire que la formation de mutations est une étape nécessaire à l'initiation. Dans l'étape de promotion, une cellule mutante commence une division cellulaire incontrôlée qui aboutit à une hyperplasie ou à une tumeur bénigne. Cette

étape ne nécessite pas d'événements mutationnels dans une cellule cible et peut être induite par des agents non mutagènes (Hecker, 1967). On pense que les modifications non mutagènes de la cellule, par exemple les mécanismes épigénétiques, peuvent reprogrammer les fonctions cellulaires pour obtenir une forte prolifération. Souvent, cependant, cette étape est également caractérisée par la formation de mutations supplémentaires de l'ADN, le plus souvent via des mécanismes indirects d'instabilité génétique (Fujiki *et al.*, 2013). Enfin, la transition d'une tumeur bénigne à un cancer métastatique est accomplie lors de la troisième étape, dite de progression. Il semble que cette dernière étape tardive de la cancérogenèse puisse être médiée et contrôlée par une variété de mécanismes, tant à l'intérieur de la cellule cible qu'au niveau des tissus et de l'organisme. C'est à cette étape que la fonction du système immunitaire et du microenvironnement tissulaire joue un rôle clé (Barcellos-Hoff *et al.*, 2013). Il est intéressant de noter que des mutations sont également impliquées dans cette étape, cependant, ces mutations sont très probablement secondaires aux stimuli externes initiaux et sont principalement causées par une inflammation chronique qui peut déclencher la production d'espèces réactives de l'oxygène pouvant à leur tour induire davantage de dommages à l'ADN et de mutations (Basu, 2018).

3.2 Processus de cancérogenèse : théories non mutationnelles

Bien que la théorie de la mutation somatique bénéficie d'un très fort soutien expérimental, il existe également un grand nombre de preuves suggérant que les mutations ne sont peut-être pas nécessaires au cancer ou ne sont pas des éléments déterminants du cancer (Vineis *et al.*, 2010). En effet, il est bien établi que de nombreux agents qui ne sont pas mutagènes sont tout de même capables d'induire un cancer (Bignold, 2003). Il est probable que de tels produits chimiques agissent au stade de la promotion lorsque les cellules cibles ont déjà acquis des mutations initiatrices, par exemple pendant le métabolisme oxydatif normal et la division cellulaire. De même, l'altération du microenvironnement tissulaire qui peut à elle seule conduire à la cancérogenèse (Baker *et al.*, 2009), peut en fait créer les conditions dans lesquelles les cellules pré-mutées tendent à proliférer de façon incontrôlée. Ainsi, ces sources de preuves de mécanismes non-mutationnels ne contredisent pas la théorie mutationnelle du cancer mais la complète. La preuve la plus évidente contre la théorie mutationnelle comme base unique de la cancérogenèse est la possibilité de réversibilité des cellules cancéreuses en cellules normales du même type de tissu ou d'un type différent (Bizzarri *et al.*, 2011). En outre, lorsque des cellules souches embryonnaires non cancéreuses sont placées dans un organisme adulte, elles peuvent former une tumeur, ce qui suggère que la prolifération incontrôlée est codée dans les cellules normales et peut être déclenchée par des mécanismes non mutationnels (Damjanov, 1993).

3.3 Relation dose-effet à faibles doses

Suivant la théorie de la mutation somatique du cancer, l'action des rayonnements ionisants entraînerait une charge

supplémentaire de mutations de l'ADN, et donc un risque accru de cancer. Parmi les différents types de lésions de l'ADN, les cassures double-brin (CDB) de l'ADN sont les plus délétères et sont souvent associées à la formation de mutations, y compris les aberrations chromosomiques qui sont associées au cancer (van Gent *et al.*, 2001). La mise au point d'une nouvelle méthode sensible d'évaluation des CDB de l'ADN dans les années 2000 (Paull *et al.*, 2000) a déclenché de nombreuses études sur les relations dose-effet pour les CDB de l'ADN à faibles doses dans différents types de cellules et dans différentes conditions d'irradiation. En conséquence, il est aujourd'hui bien établi que les CDB de l'ADN augmentent avec la dose de rayonnements ionisants de façon linéaire dans divers modèles *in vitro* (Osipov *et al.*, 2015 ; Tsvetkova *et al.*, 2017 ; Zaharieva *et al.*, 2022) et *in vivo* (Rube *et al.*, 2008 ; Markiewicz *et al.*, 2015). L'importance des CDB de l'ADN et de leur réparation dans la cancérogenèse a été récemment démontrée dans une étude des spectres de mutation du cancer de la thyroïde chez les humains exposés aux rayonnements ionisants lors de l'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl (Morton *et al.*, 2021). Bien que les auteurs n'aient pas étudié une relation dose-effet, ils ont démontré un rôle clé des mutations provenant de la réparation des CDB de l'ADN. Même s'il n'est pas complètement établi que la conversion d'une CDB initiale de l'ADN en mutation suive une relation linéaire (effets de la réparation, élimination des cellules endommagées) (Dalke *et al.*, 2018 ; Averbek, 2009), il y a de bonnes raisons de considérer que la linéarité est préservée au niveau des mutations (UNSCEAR, 2021). Par conséquent, pour ce qui est des événements moléculaires et génétiques initiaux, les études radiobiologiques soutiennent effectivement la linéarité. C'est la position adoptée par l'UNSCEAR dans son rapport de 2021 : « l'utilisation d'un modèle sans seuil pour l'inférence du risque à des fins de radioprotection reste justifiée, étant donné les solides connaissances actuelles sur le rôle des mutations et des aberrations chromosomiques dans la cancérogenèse » (UNSCEAR, 2021).

Cependant, comme indiqué dans la section précédente, il est aujourd'hui important de considérer non seulement les mécanismes mutationnels, mais également les mécanismes non-mutationnels. Or, il est moins évident que la relation dose-effet pour la formation de tumeurs soit linéaire (Shin *et al.*, 2010 ; Dalke *et al.*, 2018). En fait, la plupart des études radiobiologiques qui ont mesuré l'incidence du cancer (proportion des animaux atteints de cancer) et le taux de tumeurs (nombre de tumeurs par animal) chez les animaux exposés à différentes doses de rayonnements ionisants ont rapporté des résultats qui ne sont pas conformes à la linéarité (par exemple, 6 des 7 études *in vivo* examinées par l'UNSCEAR dans son rapport récent (UNSCEAR, 2021) ne montrent aucune augmentation de l'incidence/du taux de tumeurs à la plus faible dose utilisée).

La première partie de l'explication de cette observation est liée au fait que les cellules possèdent des mécanismes biomoléculaires qui réparent avec précision la plupart des lésions de l'ADN (bien qu'une fraction soit réparée avec des erreurs) ou éliminent les cellules mutantes et réduisent ainsi la probabilité de cancer. La deuxième partie de l'explication réside dans les mécanismes non mutationnels du cancer décrits ci-dessus. Si de faibles doses de rayonnements ionisants ne sont pas capables d'influencer les mécanismes non mutation-

nels de la cancérogenèse, par exemple le système immunitaire et l'inflammation chronique des tissus, alors il est possible que la production d'une mutation dans quelques cellules ne soit pas suffisante pour le développement d'un cancer si ces cellules ne trouvent pas un environnement approprié qui stimule les étapes de promotion et surtout de progression.

Il existe des preuves concernant les effets des faibles doses de rayonnements ionisants sur divers mécanismes de protection, tels que par exemple l'induction des systèmes de réparation de l'ADN et des systèmes antioxydants dans les cellules irradiées, ou le renforcement de l'immunité antitumorale dans les organismes irradiés. Ces résultats sont souvent présentés comme des preuves contre le modèle LNT (Tharmalingam *et al.*, 2019; Scott et Tharmalingam, 2019; Guéguen *et al.*, 2019; Averbeck *et al.*, 2018).

Des effets peuvent également être observés dans des cellules qui ne sont pas directement touchées par le rayonnement ionisant. Ces effets, dénommés "effets non ciblés", sont de plusieurs types : les effets « *bystander* » (effets sur les cellules adjacentes aux cellules irradiées) et les effets abscopaux (effets sur les tissus éloignés du site irradié). Les effets non ciblés peuvent soit limiter soit contribuer au processus de cancer. Ce dernier cas est principalement associé à l'instabilité génomique, qui est un taux accru de mutations de l'ADN et des chromosomes observé pendant de longues périodes après une exposition aux rayonnements ionisants. Il est possible de penser que ces mécanismes contribueraient aux composantes non mutationnelles du processus de cancérogenèse.

Les nombreux résultats accumulés durant les 15 dernières années ont permis de confirmer l'existence de ces mécanismes non-mutationnels dans le développement des cancers, et montrent clairement que le processus de cancérogenèse ne se limite pas à des mécanismes mutationnels. Néanmoins, aujourd'hui ces résultats restent parcellaires et manquent de cohérence. Il est probable que ces mécanismes peuvent potentialiser ou atténuer le risque de cancer, mais leur impact sur le risque de cancer associé à de faibles doses est difficile à évaluer (UNSCEAR, 2021; Wojcik, 2022). La poursuite des recherches sur ces mécanismes non-mutationnels devrait permettre de consolider les connaissances sur leur implication dans le développement des cancers dans les années à venir (Zhu *et al.*, 2022).

3.4 Synthèse et perspectives

Bien que les mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse ne soient pas encore totalement compris, la théorie de la mutation somatique du cancer qui existe depuis plus d'un siècle connaît depuis une vingtaine d'années une évolution significative vers un rôle plus prononcé des mécanismes non-mutationnels dans la cancérogenèse.

L'induction de mutations apparaît aujourd'hui comme le principal moteur de la cancérogenèse associée aux rayonnements ionisants. Un grand nombre d'études radiobiologiques démontrant un effet de la dose linéaire pour les dommages à l'ADN et les mutations apporte en effet un soutien au modèle LNT dans l'évaluation des risques de cancer. Ces résultats ne montrent pas d'existence d'un seuil de dose en dessous duquel aucun effet ne serait observé, au moins jusqu'à un niveau de l'ordre de 10 mGy (Shimura et Kojima, 2018; UNSCEAR, 2021).

Aujourd'hui, la prise en compte des mécanismes non-mutationnels reste difficile, du fait du manque de cohérence des données. Cependant, la mesure directe des taux de tumeurs dans les études animales ne permet pas d'exclure la possibilité d'un seuil dans une relation dose-effet pour l'incidence du cancer à faibles doses.

Cette divergence représente un défi important pour le domaine de la radiobiologie à faibles doses et nécessite des études animales futures bien conçues dans lesquelles les événements mutationnels initiaux peuvent être mesurés, en même temps que les altérations à long terme du micro-environnement tissulaire et du système immunitaire et l'incidence des tumeurs au cours de la même expérience. Cela permettrait de tester expérimentalement la transition entre une relation dose-effet et une relation dose-risque. Il est important de maintenir le soutien de la recherche en radiobiologie (Bourguignon, 2020). Le développement d'approches multidisciplinaires impliquant la radiobiologie, l'épidémiologie et la modélisation (Laurier *et al.*, 2021), comme par exemple l'approche « *Adverse Outcome Pathway* » (AOP) (Chauhan *et al.*, 2022) ou des modèles mécanistiques (NCRP, 2020), devrait permettre de mieux comprendre les discordances entre résultats expérimentaux chez l'animal et observationnels chez l'humain.

4 Résumé des connaissances récentes en épidémiologie

Au cours des 10 dernières années, la capacité des études épidémiologiques à mettre en évidence des effets stochastiques associés à des niveaux de doses faibles s'est améliorée de façon substantielle. Le suivi sur plusieurs dizaines d'années de populations exposées depuis les années 1940, comme les survivants japonais des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki (Ozasa *et al.*, 2012; Grant *et al.*, 2017) ou les travailleurs de l'industrie nucléaire (Richardson *et al.*, 2015), permet l'expression de risques qui surviennent plusieurs années après l'exposition et plus fréquemment à un âge avancé. Les études collaboratives internationales, en mutualisant les données de plusieurs études régionales, participent également à l'amélioration de la connaissance des effets aux faibles doses, grâce à une puissance statistique accrue conférant ainsi une meilleure précision aux estimations des risques (Richardson *et al.*, 2015; Lubin *et al.*, 2017; Little *et al.*, 2018).

Cette section présente les études épidémiologiques récentes informatives vis-à-vis du modèle LNT, c'est à dire les études qui ont quantifié des risques de cancer en fonction de la dose reçue, avec suffisamment de puissance statistique pour évaluer les risques à des niveaux de dose faibles et fournir des éléments sur la forme de la relation dose-risque.

4.1 Risque de cancer aux faibles doses et interrogations sur l'existence d'un seuil d'effet

Les publications scientifiques récentes ont rapporté des excès de risque de cancers associés à des niveaux de doses de plus en plus faibles. En 2012, l'analyse du risque de décès par

cancers solides dans la *Life Span Study* (LSS) – la cohorte des survivants japonais des bombardements atomiques de 1945 – concluait à un excès de risque significatif de cancer solide sur l'intervalle de doses 0–200 mGy (Ozasa *et al.*, 2012). Les auteurs avaient testé formellement l'existence d'un seuil de dose en-dessous duquel l'excès de risque serait nul et avaient conclu que la valeur la plus probable de ce seuil était 0, avec une borne supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % égale à 150 mGy. Quelques années plus tard, l'étude du risque de cancer solide basée sur des données d'incidence et un suivi plus long de la LSS rapportait un excès de risque statistiquement significatif sur l'intervalle de doses 0–100 mGy, là encore sans élément en faveur de l'existence d'un seuil de dose (Grant *et al.*, 2017). En 2015, l'association entre le risque de décès par cancer (autre que leucémie) et une exposition cumulée à de faibles doses de rayonnements ionisants a été évaluée dans une cohorte de plus de 308 000 travailleurs (majoritairement des hommes) de l'industrie nucléaire des États-Unis, de France et de Grande-Bretagne (étude INWORKS). Dans cette étude, bien que l'exposition soit reçue de façon cumulée sur l'ensemble de l'activité professionnelle, les auteurs ont mis en évidence une augmentation proportionnelle du risque de décès par cancer avec la dose cumulée. La relation dose-risque observée était toujours statistiquement significative sur l'intervalle de doses restreint 0–100 mGy, avec une pente compatible avec celle estimée sur l'ensemble de la cohorte (Richardson *et al.*, 2015).

L'analyse du risque associé à de faibles doses pour des sites spécifiques de cancer est plus difficile que pour l'ensemble des cancers, en raison d'un nombre de cas observés souvent insuffisant pour conduire des analyses informatives. Lubin *et al.* (2017) ont réalisé une étude de grande ampleur sur le cancer de la thyroïde, rassemblant les données de neuf cohortes, soit près de 108 000 personnes exposées à des rayonnements externe (majoritairement faible TEL) à des doses <200 mGy durant l'enfance pour raisons médicales ou lors des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. Les auteurs ont rapporté des relations dose-risque significatives, même pour l'intervalle de doses 0–100 mGy (Lubin *et al.*, 2017). Les auteurs ont testé l'existence d'un seuil de dose et estimé que ce seuil variait entre 0 et 30 mGy, avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % égale à 40 mGy. Dans l'étude INWORKS, l'analyse du risque de leucémie a permis d'observer une relation dose-risque significative pour des doses externes cumulées comprises entre 0 et 300 mGy. Sur des intervalles de doses plus restreints, les estimations de l'excès de risque de mortalité par leucémie étaient de même ordre de grandeur, mais associées à des incertitudes plus larges (Leuraud *et al.*, 2015). Le risque de leucémie a aussi été récemment étudié dans une cohorte de plus de 260 000 personnes de la LSS ou exposées pour raisons médicales à des rayonnements ionisants externes avant l'âge de 21 ans, à des doses cumulées <100 mGy (Little *et al.*, 2018). Les auteurs ont montré des relations dose-risque significatives pour la leucémie myéloïde aiguë et la leucémie lymphoblastique aiguë. Pour les leucémies lymphoblastiques aiguës, l'association significative persistait même pour les doses <50 mGy (Little *et al.*, 2018). Une méta-analyse récente de 60 études portant sur des expositions *in utero* ou durant la petite enfance concluait qu'il y a maintenant peu de doutes sur le fait que le risque de leucémie

infantile s'étende à la gamme des faibles doses, et suggérait que les preuves d'un risque élevé de leucémie s'étendent maintenant jusqu'à 50 mGy (Little *et al.*, 2022).

4.2 Forme de la relation dose-risque pour les cancers

Concernant la forme de la relation dose-risque pour les cancers, les études récentes ont également apporté de nouvelles connaissances. Dans l'analyse du risque de décès par cancers solides dans la LSS, les auteurs ont estimé que la relation dose-risque était globalement linéaire, mais une courbure ascendante de la relation dose-risque était observée en limitant l'analyse aux survivants ayant reçu une dose au côlon inférieure à 2 Gy (Ozasa *et al.*, 2012). En 2017, pour la première fois, la relation entre le risque de survenue de cancer solide et la dose reçue par les survivants apparaissait différente entre les hommes et les femmes : alors que la relation était linéaire chez les femmes, une relation marquée par une courbure ascendante était mise en évidence chez les hommes (Grant *et al.*, 2017). Les auteurs ont suggéré qu'une distribution différente des sites anatomiques de cancers entre les hommes et les femmes (par exemple, la proportion de cancers pulmonaires était plus importante chez les hommes, alors que les cancers de la thyroïde représentaient une part plus importante des tumeurs féminines que des tumeurs masculines), conjuguée à des formes de relations dose-risque différentes entre les différents types de cancers, pouvait contribuer à expliquer cette hétérogénéité. Cependant, les études réalisées dans la LSS sur des sites anatomiques spécifiques de cancer (Furukawa *et al.*, 2013; Cahoon *et al.*, 2017; Brenner *et al.*, 2018; Sakata *et al.*, 2019; Sugiyama *et al.*, 2020; Utada *et al.*, 2019; Brenner *et al.*, 2020; French *et al.*, 2020; Mabuchi *et al.*, 2021; Utada *et al.*, 2021; Grant *et al.*, 2021) ont généralement retenu une relation linéaire pour décrire la relation dose-risque, possiblement par manque de puissance statistique. Le choix de la modélisation du taux de base de cancer dans les analyses de Grant *et al.* (2017), qui ne tenaient pas compte des spécificités propres (par exemple, temporelles) à chaque site anatomique mais considéraient l'ensemble des cancers solides comme une entité, a également été suspectée d'introduire une distorsion dans l'estimation de la forme de la relation dose-risque (Cologne *et al.*, 2019). Les auteurs ont conclu que l'analyse basée sur tous les cancers solides en tant que résultat unique n'est pas la méthode optimale pour évaluer le risque de cancer solide dans l'étude Life Span (Cologne *et al.*, 2019).

Pour tenter d'expliquer les différences observées dans la forme de la relation dose-risque pour les cancers solides dans la LSS, entre les analyses basées sur les données de mortalité (Ozasa *et al.*, 2012) et les données d'incidence d'une part (Grant *et al.*, 2017), et les hommes et les femmes d'autre part (Grant *et al.*, 2017), Brenner *et al.* (2022) ont étudié de façon détaillée les paramètres susceptibles d'influer sur l'estimation de la relation dose-risque. En utilisant le système de dosimétrie le plus à jour et en appliquant des méthodes de modélisation identiques aux données de mortalité et aux données d'incidence, les auteurs confirment que la relation dose-risque observée pour les cancers solides est linéaire-quadratique chez les hommes, avec une courbure ascendante, et que les

paramètres décrivant la relation entre la dose et le risque sont de même amplitude entre l'analyse basée sur les données de mortalité et l'analyse basée sur les données d'incidence. Pour les femmes, les résultats sont plus complexes : une relation linéaire-quadratique est observée pour les données de mortalité, mais la relation apparaît linéaire pour les données d'incidence. D'après les auteurs, la contribution des cancers du sein et de la thyroïde (qui sont de bon pronostic médical) plus élevée dans les cancers incidents que dans les décès pourrait expliquer en partie la linéarité de la relation dose-risque pour l'ensemble des cancers solides chez la femme, car les risques de survenue de cancer du sein et de la thyroïde augmentent de façon linéaire avec la dose dans la LSS (Furukawa *et al.*, 2013 ; Brenner *et al.*, 2018). Des analyses en fonction de l'âge au moment de l'exposition montrent que la courbure de la relation dose-risque chez les hommes (mortalité et incidence) et chez les femmes (mortalité uniquement) est notamment observée chez les survivants exposés avant l'âge de 20 ans (Brenner *et al.*, 2022).

Dans l'étude du risque de cancer solide chez les travailleurs d'INWORKS, les auteurs ont mis en évidence une augmentation proportionnelle du risque de mortalité par cancer avec la dose cumulée, sans élément en faveur d'un écart à la linéarité (Leuraud *et al.*, 2021). La distribution des sites anatomiques de cancer dans INWORKS (32 % de cancers pulmonaires, 5 % de cancers de l'estomac) (Richardson *et al.*, 2018) est très différente de celle observée dans la LSS (20 % de décès par cancers pulmonaires et environ 28 % par cancers de l'estomac chez les hommes) (Brenner *et al.*, 2022). De plus, dans INWORKS, les individus ont été exposés de façon répétée à l'âge adulte alors que dans la LSS, la courbure de la relation dose-risque semble être due aux expositions aiguës reçues avant l'âge de 20 ans. Pour le risque de leucémie, la forme de la relation semblait également linéaire sans écart à la linéarité dans INWORKS (Leuraud *et al.*, 2015). Little *et al.* (2018) et Lubin *et al.* (2017) rapportent également des relations dose-risque linéaires respectivement pour la leucémie et le cancer de la thyroïde, avec peu d'éléments en faveur d'un écart à la linéarité.

4.3 Revues critiques de résultats récents

La littérature épidémiologique récente a été examinée par le NCRP pour examiner la validité du modèle LNT en support à la radioprotection (NCRP, 2018 ; Shore *et al.*, 2018). Le rapport présente un examen critique de 29 études publiées après 2000, portant sur des expositions professionnelles, médicales et environnementales. La qualité de chaque étude et son degré de support au modèle LNT ont été évalués. Au total, seules cinq études n'apportaient aucun soutien au modèle LNT, tandis que quatre études étaient considérées comme non concluantes. Le rapport a conclu que la majorité des études évaluées, dont celles ayant les plus hauts niveaux de qualité, présentaient une bonne cohérence avec le modèle LNT, pour les cancers solides et pour la leucémie (NCRP, 2018 ; Shore *et al.*, 2018).

L'Institut national du cancer aux États-Unis (NCI) a publié en 2020 une monographie des études épidémiologiques portant sur le risque de cancer après exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants à faible TEL (Berrington de Gonzalez

et al., 2020). Les analyses ont porté sur un total de 22 études publiées depuis 2006, avec des doses moyennes inférieures à 100 mSv, indépendamment du débit de dose. L'objectif était d'évaluer les biais potentiels dans ces études, et de réaliser une méta-analyse. Les auteurs ont conclu que « *les études épidémiologiques récentes confirment directement l'existence d'excès de risques de cancer dus à de faibles doses de rayonnements ionisants. En outre, l'amplitude des risques de cancer liés à des expositions aux rayonnements à faible dose était statistiquement compatible avec les risques de cancer radio-induits estimés chez les survivants des bombardements atomiques* » (Hauptmann *et al.*, 2020).

4.4 Synthèse et perspectives

Dans les années récentes, la plupart des études qui ont tenté d'estimer un seuil de dose ont trouvé des valeurs compatibles avec 0 mGy, c'est à dire une absence de seuil (Ozasa *et al.*, 2012 ; Grant *et al.*, 2017 ; Lubin *et al.*, 2017). En conclusion, aucun seuil de dose ne peut être proposé aujourd'hui à partir de la littérature épidémiologique disponible, pour aucun des types de cancers – associés à des rayonnements ionisants de faible TEL.

En ce qui concerne la forme de la relation dose-risque, la majorité des résultats publiés restent cohérents avec l'utilisation d'un modèle linéaire. L'observation d'une divergence par rapport à un modèle linéaire observée dans les dernières données de suivi du risque de cancer chez les survivants des bombardements atomiques nécessite des analyses plus approfondies, en particulier pour mieux comprendre les implications de l'âge à l'exposition, de l'évolution temporelle des taux de base, et de la contribution des différents types de cancers dans cette observation. Pour les sites de cancer spécifiques, une relation linéaire-quadratique est observée chez les survivants des bombardements atomiques seulement pour la leucémie et le cancer de l'œsophage (Hsu *et al.*, 2013 ; Sakata *et al.*, 2019), mais cela pourrait être dû à un manque puissance statistique.

Bien entendu, les études épidémiologiques ne fournissent pas toutes des résultats cohérents sur les risques de cancer associés aux rayonnements à faible dose et à faible débit de dose. Par exemple, l'étude de la population vivant dans le Kerala, en Inde, exposée de façon chronique à des rayonnements à faible débit de dose du fait de radioactivité naturelle élevée, n'a pas montré d'association positive entre le débit de dose et le risque de cancer solide (et a même observé une association négative non significative). Les auteurs ont conclu que leurs résultats suggèrent "une possibilité que le risque de cancer solide associé à une exposition continue à faible débit de dose soit significativement inférieur à celui associé à une exposition aiguë" (Jayalekshmi *et al.*, 2021). Cela renforce la pertinence des travaux de revue et de synthèse tenant compte de tous les résultats disponibles, pour interpréter les risques à faibles doses et débits de dose, tels que ceux publiés ces dernières années (Shore *et al.*, 2017 ; Lubin *et al.*, 2017 ; NCRP, 2018 ; UNSCEAR, 2018b ; Hauptmann *et al.*, 2020 ; Little *et al.*, 2022 ; Rühm *et al.*, 2022).

Le développement de modèles « mécanistiques », c'est-à-dire intégrant des informations sur les mécanismes biologiques dans la modélisation de la relation entre l'exposition aux

rayonnements ionisants et le risque de cancer, apparaît comme une approche prometteuse pour rapprocher les résultats de la biologie et de l'épidémiologique, et consolider la quantification des risques aux faibles doses (NCRP, 2020). Une revue des modèles mécanistiques appliqués à des données épidémiologiques a été réalisée (Rühm *et al.*, 2017). Néanmoins, les résultats montrent que, jusqu'à maintenant, les incertitudes impliquées sont considérables et que les modèles ne fournissent qu'une description simplifiée de la complexité sous-jacente de la cancérogenèse. De plus, peu de ces études ont inclus une investigation systématique des implications sur la forme de la relation dose-risque. Sur la base de cette revue, les auteurs ont conclu que « *Les hypothèses actuelles en matière de radioprotection, y compris le modèle LNT, ne sont pas en contradiction avec ce que l'on sait actuellement du processus de développement du cancer* » (Rühm *et al.*, 2017).

Plusieurs synthèses ou méta-analyses ont été publiées dans les dernières années (Shore *et al.*, 2017 ; Lubin *et al.*, 2017 ; NCRP, 2018 ; Hauptmann *et al.*, 2020 ; Little *et al.*, 2022 ; Rühm *et al.*, 2022), qui concluent toutes à l'observation de risque de cancers aux doses faibles. Sur la base de sa synthèse réalisée en 2018, le NCRP a conclu que « *le modèle LNT, peut-être avec un DREF >1, est prudent et pratique à des fins de radioprotection* » (NCRP, 2018).

Il est généralement considéré que les incertitudes associées aux estimations des risques liés au rayonnement dans la gamme des faibles doses sont importantes. Une revue des principales sources d'incertitude a été publiée par UNSCEAR (UNSCEAR, 2018a). En outre, l'UNSCEAR a effectué une évaluation de certains effets sur la santé (leucémie, tous les cancers solides et le cancer de la thyroïde) et des inférences du risque d'exposition aux rayonnements ionisants dans des scénarios spécifiques d'exposition (examens scanner répétés pendant l'enfance, exposition professionnelle dans l'industrie nucléaire, exposition pendant l'enfance dans les territoires contaminés par l'accident de Tchernobyl) (UNSCEAR, 2020a). Les résultats ont montré que la plupart des sources d'incertitude étaient petites ou très petites (moins d'un facteur 1,5) et rarement plus élevées qu'un facteur 2 (UNSCEAR, 2020a). En outre, une évaluation formelle de l'impact potentiel des biais associés aux études épidémiologiques à faibles doses a récemment été réalisée aux États-Unis par le NCI (Berrington de Gonzalez *et al.*, 2020). Cette analyse systématique a conclu que seules quelques études pouvaient être potentiellement biaisées vers une relation dose-risque plus élevée que la relation réelle. Après exclusion de ces études, l'ensemble des études restantes faisait toujours apparaître une estimation positive de la relation dose-risque (Hauptmann *et al.*, 2020).

En épidémiologie, dans les années à venir, la capacité des cohortes mises en place depuis déjà plusieurs décennies (survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki, patients exposés durant l'enfance, travailleurs de l'industrie nucléaire, etc.) à étudier la forme des relations dose-risque pour des sites spécifiques de cancer et de façon distincte entre les hommes et les femmes devrait augmenter et permettre une réduction des incertitudes qui persistent aujourd'hui. L'allongement de la durée de suivi et le vieillissement des populations, devrait permettre d'accroître la capacité des analyses statistique à déterminer la forme des relations dose-risques aux faibles doses de rayonnements externes à faible TEL.

La connaissance épidémiologique des risques de cancer associés à la contamination interne est beaucoup moins développée que pour les expositions externes. Néanmoins, des preuves d'une association existent pour certains types de cancers et certaines situations d'exposition. En particulier, les données sur le risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon et à ses descendants (émetteurs à fort TEL) sont compatibles avec l'absence de seuil et une relation dose-risque linéaire (ICRP, 2010 ; UNSCEAR, 2020b). Une association est également observée entre l'exposition au plutonium et le cancer du poumon (ICRP, 2021b). L'extension des études épidémiologiques sur les populations exposées à des contaminations internes ou à un mélange de types de rayonnement (exposition professionnelle des mineurs et des travailleurs dans le cycle du combustible nucléaire, situations d'exposition environnementales et post-accidentelles...) devrait améliorer notre connaissance de la relation dose-risque également pour les rayonnements à fort TEL.

5 Discussion

5.1 Limites des approches expérimentales et épidémiologiques

Les approches expérimentales et épidémiologiques des effets et des risques à faible dose et à faible débit de dose présentent toutes les deux des limites. L'UNSCEAR a proposé des critères pour évaluer la qualité des études expérimentales (UNSCEAR, 2021, annexe A) et des études épidémiologiques sur l'exposition aux rayonnements (UNSCEAR, 2018a).

En ce qui concerne les études radiobiologiques *in vitro*, la principale limite porte sur la représentativité des mécanismes observés sur des cellules prélevées dans le microenvironnement d'un organe et d'un tissu par rapport aux processus existant *in vivo*. Le supposé rôle prépondérant des cellules souches dans la cancérogenèse (Trosko, 2021) pose la question de la pertinence des résultats obtenus sur des cellules non-souches exposées aux rayonnements ionisants pour comprendre les risques de cancer chez l'humain.

En ce qui concerne les études en radiobiologie *in vivo*, la principale limite est la transférabilité des résultats des modèles d'animaux de laboratoire à l'humain. Bien que les modèles expérimentaux de rongeurs soient utilisés depuis longtemps dans les études radiobiologiques, il n'est toujours pas établi que les résultats puissent être systématiquement transposés à l'humain. Ceci est partiellement illustré par l'incapacité à démontrer explicitement dans les études radiobiologiques sur les animaux l'absence d'un seuil pour l'induction du cancer/de la tumeur, alors que des preuves d'effets aux faibles doses provenant des études épidémiologiques s'accroissent avec l'augmentation de la taille des cohortes. Un premier facteur limitant réside dans l'environnement de laboratoire des études sur les animaux, par exemple l'espace limité, la nourriture stérilisée, le logement en groupe, le statut consanguin, etc. Un second facteur limitant est que le développement des cancers chez les humains est naturellement différent de celui des autres mammifères, pour des raisons de biologie mais aussi de mode de vie. Par exemple, il est difficile de démontrer un risque accru de cancer du poumon dû au tabagisme chez les animaux de laboratoire, alors qu'il est évident chez les humains. Aborder ces questions par le biais de la recherche en

laboratoire est difficile. Une autre limite des études radiobiologiques est liée aux difficultés de comparaison et de consolidation des résultats obtenus dans différentes souches de rongeurs de laboratoire ou différentes espèces (Snijders *et al.*, 2012 ; Rivina et Schiestl, 2013). Par exemple, la souche C57BL/6J est plus radio résistante que la souche CBA (Rithidech *et al.*, 1999), ce qui peut entraîner des doses-réponses différentes, tant pour les dommages à l'ADN que pour d'autres paramètres impliqués dans le processus de cancérogenèse (Hamasaki *et al.*, 2007).

En ce qui concerne les études épidémiologiques, le principal intérêt est d'observer directement dans des populations humaines les effets sur la santé d'une exposition à un facteur de risque. Néanmoins, la majorité des études épidémiologiques sont observationnelles, ce qui pose des problèmes d'interprétation. Ces études ne contrôlent pas l'ensemble des paramètres de l'environnement des individus, paramètres qui peuvent aussi influencer sur la survenue de l'effet observé. Parmi les limites classiques de l'épidémiologie, on peut citer les biais méthodologiques, comme le biais de sélection qui conduit à étudier un groupe de personnes qui n'est pas représentatif de la population cible à cause de mauvais critères d'inclusion dans l'étude (ex : participation basée sur le volontariat) ; le biais de classement lorsque l'on attribue à une personne une exposition (ou une dose) différente de celle reçue (ex : erreurs de mesure) ou une maladie que la personne n'a pas développée. Un effet dit de confusion peut également exister lorsque l'on ne prend pas en compte un tiers-facteur associé à la maladie et à l'exposition et dont l'absence dans l'analyse peut modifier, inverser ou masquer la relation entre le facteur de risque étudié et la maladie (Bouyer *et al.*, 2009). D'autres facteurs de risque peuvent modifier la réponse aux rayonnements si ceux-ci interagissent avec ces autres facteurs, comme par exemple pour l'effet du tabagisme et des rayonnements pour le risque de cancer du poumon. Dans une récente monographie du NCI (voir ci-dessus), les auteurs ont étudié de façon systématique les différentes sources de biais dans les études épidémiologiques récentes (erreur sur la dose, erreur sur le diagnostic, biais de confusion, biais de sélection...) et notamment leur impact potentiel sur les estimations de risque de cancer (Hauptmann *et al.*, 2020 ; Schubauer-Berigan *et al.*, 2020). Les auteurs concluent que ces estimations de risque sont dépourvues d'un biais substantiel dû aux erreurs d'estimation de la dose et qu'il est peu probable que les biais de confusion et de sélection puissent expliquer les résultats observés dans la plupart de ces études.

À ces limites classiques s'ajoute, en radiobiologie et en épidémiologie, la contrainte d'une faible puissance statistique lorsque l'on s'intéresse aux effets d'une exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants. Un manque de puissance statistique peut empêcher la détection d'un effet ou d'un risque de faible ampleur aux faibles doses, et l'absence d'observation d'un effet ou risque aux faibles doses ne doit pas être considérée comme la preuve d'une absence d'effet ou de risque (une absence d'évidence n'est pas équivalente à une évidence d'absence). Dans les études de radiobiologie, malgré un contrôle strict des conditions d'exposition, et l'utilisation de lignées sélectionnées permettant une variance interindividuelle minimale dans les groupes d'animaux, des effectifs réduits peuvent limiter la capacité à détecter des effets de faible ampleur après des irradiations à faible dose. En épidémiologie,

et en particulier dans le domaine des faibles doses, la capacité à mettre en évidence un excès de cas d'une maladie peut être limitée, due au faible nombre de cas induits par l'exposition par rapport au nombre de cas spontanés attendus dans la population étudiée. En particulier, il peut être difficile de détecter une non-linéarité dans les relations estimées entre la dose et le risque de cancer. En effet, le modèle linéaire étant le modèle le plus simple à évaluer (un seul paramètre à estimer), un manque de puissance statistique peut limiter la capacité à préférer un modèle non-linéaire (nécessitant l'estimation de plusieurs paramètres). Il est donc prudent d'interpréter les résultats comme étant cohérents avec une relation linéaire, plutôt que comme une démonstration de linéarité.

5.2 Utilité du modèle LNT dans le système de radioprotection

Dans les étapes initiales de construction du dérivé radiologique développé par la CIPR, certains modèles de risque de cancer issus de la littérature épidémiologique peuvent être non-linéaires. C'est le cas par exemple pour la leucémie, pour laquelle un modèle linéaire-quadratique est utilisé depuis les années 1990 (ICRP, 1991). Pour les cancers solides, l'application d'un DDREF de 2 implique une différence de pente dans les modèles de relation dose-risque entre les doses inférieures ou supérieures à 0,2 Gy (ICRP, 1991). Le modèle LNT est inhérent à la construction des coefficients de risque nominaux, qui, pour chaque organe, sont calculés comme la probabilité cumulée qu'un cancer se développe dans cet organe sur la vie entière après une dose de 0,1 Gy. L'estimation du dérivé radiologique n'est ensuite qu'une somme de ces coefficients de risque nominaux, pondérée par la gravité de chaque cancer, en supposant que chaque organe reçoit la même dose (ICRP, 2022 ; Ban *et al.*, 2022).

Il est essentiel de rappeler que, pour construire les coefficients de risque nominaux et le dérivé radiologique, la CIPR utilise et agrège des données relatives à des personnes présentant des caractéristiques diverses (sexe, âge, région), de telle sorte que l'individu auquel le modèle LNT est appliqué est en fait un individu fictif, homme et femme à la fois, exposé à tous les âges de sa vie, autant asiatique qu'américano-européen (Harrison *et al.*, 2023). Il n'est donc pas pertinent de vouloir démontrer l'exactitude du modèle LNT en radioprotection, qui reste fondamentalement une construction mathématique, qui ne se compare pas à des résultats scientifiques mais qui les intègre, au regard de résultats expérimentaux ou épidémiologiques.

Cette approche agrégée est notamment l'une des raisons pour lesquelles il n'est pas recommandé d'utiliser les coefficients de risque nominaux, et encore moins le dérivé radiologique, pour réaliser des évaluations de risque individuel, ou même pour des catégories spécifiques d'individus (Harrison *et al.*, 2023). L'estimation de risque doit alors reposer sur l'utilisation d'un modèle de risque *ad hoc*, spécifique du type de cancer considéré et de la dose à l'organe pertinent, en prenant en compte autant que possible les caractéristiques de l'individu ou du groupe d'individus considéré (sexe, âge à l'exposition, âge atteint ou délai depuis l'exposition). Dans ce cas, le modèle de risque le plus pertinent peut s'avérer être de forme non linéaire (UNSCEAR, 2008).

Dans le système de radioprotection, le modèle LNT réside donc *in fine*, par construction, dans la relation directement proportionnelle considérée entre le détriment radiologique et la dose efficace (Laurier et Clement, 2021). Le système de radioprotection est rendu opérationnel par le fait que la dose efficace, uniquement calculable, peut être approximée par une mesure à l'aide d'un dosimètre porté à la poitrine (pour les expositions externes aux rayonnements). C'est l'une de ses forces majeures de pouvoir rendre compte d'une valeur de protection complexe (en supposant que les doses externes et internes, et les différents rayonnements de différents TEL, peuvent être additionnés) par une grandeur mesurable simplement.

La protection radiologique repose sur trois grands principes : la justification, l'optimisation et la limitation des doses de rayonnement (ICRP, 2007). Au regard du principe de limitation, le détriment radiologique, indissociable de la dose efficace et du modèle LNT, est un outil indispensable pour apprécier le caractère tolérable d'une exposition aux rayonnements ionisants. Concernant l'optimisation, la proportionnalité entre la dose efficace et le détriment radiologique est déterminante. Elle est le pilier de deux approches essentielles en radioprotection : la première est que l'optimisation n'est pas subordonnée à un niveau de dose à atteindre (c'est à dire que l'optimisation ne signifie pas la minimisation des doses), compte tenu du caractère sans seuil de la relation entre dose et risque. Elle est avant tout une démarche de gestion plutôt qu'un objectif quantitatif. La seconde est l'usage de la dose collective comme outil d'évaluation de la performance de la gestion d'un chantier ou d'une activité au regard de la radioprotection. Si la relation entre dose efficace et le détriment radiologique n'étaient plus considérée comme directement proportionnels, alors cet indicateur perdrait son sens, dans la mesure où une même dose collective pourrait signifier des niveaux de risque différents.

L'utilisation du modèle LNT dans l'évaluation des risques des utilisations médicales des rayonnements ionisants est parfois présentée comme exagérant les risques et ne tenant pas suffisamment compte des avantages médicaux de ces applications (Cutler, 2020). De toute évidence, il faut tenir compte de la spécificité des expositions médicales individuelles et reconnaître les avantages des procédures diagnostiques et thérapeutiques, mais il n'y a actuellement aucun fondement scientifique à l'hypothèse que les expositions médicales entraînent un risque fondamentalement différent de celui d'autres situations d'exposition. Dans le domaine des faibles doses (Cosset, 2022), l'application du modèle LNT dans le domaine médical semble donc aujourd'hui aussi justifiée dans le domaine médical que dans d'autres situations d'exposition (ICRP, 2021a ; Harrison *et al.*, 2023). Il pourrait être utile de poursuivre la réflexion sur l'équilibre entre les avantages pour la santé des applications médicales et les risques associés à l'exposition aux rayonnements (Zanzonico, 2016).

En dehors de cas spécifiques, tels que le radon et le risque de cancer du poumon ou l'iode et le cancer de la thyroïde, il existe peu de preuves d'une relation entre la dose due à une exposition interne et un risque de cancer. L'application d'un modèle LNT associé à des facteurs de pondération radiologique (W_R) est utilisée pour calculer la dose efficace associée à la contamination interne.

5.3 Autres hypothèses majeures du calcul du détriment radiologique

Le modèle LNT n'est pas la seule hypothèse forte sous-jacente au calcul du détriment radiologique. La validité de ces hypothèses doit être examinée à la lumière des dernières connaissances scientifiques (Zhang *et al.*, 2020). Trois de ces hypothèses sont rappelées ci-dessous.

Une première est l'application, pour le risque de cancer solide associé à de faibles doses de rayonnements, d'un facteur de réduction de 2 (DDREF) sur les relations dose-risque dérivées du suivi des survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki. Ce DDREF a été introduit dans le calcul du détriment radiologique en 1991, sur la base essentiellement de résultats expérimentaux (Cléro *et al.*, 2019). Un groupe de travail a été mis en place par la CIPR afin d'examiner les bases scientifiques de ce DDREF en biologie cellulaire, en expérimentation animale et en épidémiologie. Plusieurs articles ont été publiés (Tran et Little, 2017 ; Rühm *et al.*, 2015 ; Shore *et al.*, 2017) et un rapport dédié sera publié prochainement par la CIPR.

La seconde porte sur le transfert du risque de cancer entre populations. En effet, dans le système actuel, les relations dose-risque utilisées sont essentiellement dérivées des survivants Japonais des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki. Des hypothèses sont nécessaires sur la relation entre l'excès de risque associé aux rayonnements ionisants et les taux de base de cancer (c'est à dire les taux de cancer observés dans la population sans exposition additionnelle aux rayonnements ionisants). Celles-ci ont abouti au développement de facteurs de pondération entre différents modèles de transfert (transfert de risque relatif ou additif) et à la détermination de populations de références. La répétition des résultats épidémiologiques sur diverses populations présentant des taux de base de cancer différents devrait, dans les années à venir, aider à déterminer un système de transfert du risque entre populations plus pertinent.

La troisième est l'additivité des doses. Jusque dans les années 1990, peu de données épidémiologiques étaient disponibles pour permettre de vérifier la validité de cette hypothèse. Néanmoins, dans les années récentes, plusieurs études portant sur des populations exposées de façon prolongée (travailleurs de l'industrie nucléaire (Leuraud *et al.*, 2015 ; Richardson *et al.*, 2015)) ou de façon répétée (patients suivis pour un traitement de tuberculose, jeunes femmes suivies par fluoroscopie pour problèmes de scoliose (Luan *et al.*, 2020), patients ayant reçu des scanners durant l'enfance (Abalo *et al.*, 2021)) montrent un accroissement du risque de certains cancers avec la dose cumulée dans le temps (donc par addition d'expositions répétées). Ces études devraient permettre une consolidation des résultats sur ce point dans les années à venir. Cette hypothèse s'applique également aux types de rayonnement autres que gamma. Pour évaluer l'efficacité biologique relative d'autres types de rayonnement, un facteur de pondération du rayonnement (W_R) a été proposé. En utilisant ce W_R , on considère que la somme des différents types de rayonnement constitue la dose efficace.

5.4 Comparaison avec d'autres cancérigènes

Le modèle LNT n'est pas l'apanage du domaine de l'exposition aux rayonnements ionisants. Il est également utilisé dans différents contextes et pour différents types de populations pour établir la relation dose-réponse associée à l'exposition à d'autres agents cancérigènes.

Pour l'évaluation des risques sanitaires dus à l'exposition de la population générale à des substances chimiques, la relation dose-effet sert de base lors de la construction de la valeur toxicologique de référence (VTR). Plus précisément, la VTR est une appellation générique regroupant tous les types d'indice toxicologique permettant d'établir une relation entre une dose et un effet, pour les toxiques à seuil ou sans seuil d'effet. Les VTR sont établies par des instances internationales (Organisation Mondiale de la Santé (OMS)), européennes (Autorité européenne de sécurité des aliments (EFSA)) ou des structures nationales (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES) en France, Agence de protection de l'environnement (EPA) aux États-Unis, Institut national pour la santé publique et l'environnement (RIVM) aux Pays-Bas) pour chaque substance (ANSES, 2017). Méthodologiquement, l'utilisation de données humaines est à privilégier pour construire ces valeurs. Mais, contrairement au domaine radiologique, les études en support ont été essentiellement des études expérimentales sur des animaux et le restent encore pour l'évaluation réglementaire de nouvelles substances chimiques (Cléro *et al.*, 2021). Cette tendance évolue. De plus en plus d'études épidémiologiques relatives à des expositions à des substances chimiques sont disponibles et permettent ainsi de mettre à jour les VTR associées.

L'estimation de la courbe dose-effet par un modèle LNT dans le domaine de l'exposition aux substances chimiques est majoritairement appliquée aux substances cancérigènes et plus précisément aux substances induisant des mutations génétiques. L'unité d'exposition utilisée dans le domaine chimique est une unité journalière d'incorporation considérée sur la vie entière qui diffère selon la voie d'exposition (principalement ingestion et inhalation), soulignant ainsi que les VTR pour les substances sans seuil d'effet sont associés à une exposition chronique et à une voie d'exposition donnée. De façon très synthétique, lorsque l'effet critique retenu pour la substance est l'induction de mutations génétiques, la méthode de construction de la VTR consiste à utiliser les données disponibles pour déterminer une «dose de référence», associée à un excès de risque. Plusieurs approches existent. La démarche en deux étapes, préconisée par l'ANSES et reprise de l'EPA (ANSES, 2017), est fondée sur la séparation entre l'interpolation dans le domaine de l'observable et l'extrapolation aux faibles doses. Une droite est tracée entre la dose de référence déterminée à partir des données observables et l'origine. La VTR, appelée excès de risque unitaire (ERU), correspond à la pente de cette droite.

Malgré une apparente similitude entre VTR (exposition à une substance chimique) et dérivement radiologique (exposition aux rayonnements ionisants), la réponse calculée en termes d'excès de risques de cancer ne représente pas la même image du risque sanitaire, bien qu'il s'exprime dans la même unité pour les deux types d'exposition. Il existe des points communs mais également des différences entre les deux approches, qui

justifient de prendre des précautions lorsque l'on compare un excès de risque obtenu à partir d'une VTR ou par l'application d'un coefficient de risque. En particulier, c'est l'effet critique (effet qui correspond à un effet néfaste, spécifique de la substance survenant aux doses ou concentration les plus faibles chez la population la plus vulnérable) qui est retenu pour établir la VTR correspondante alors qu'une approche cumulative (somme des risques de cancer pour un ensemble d'organes) est retenue dans le domaine des rayonnements pour calculer le dérivement radiologique (Cléro *et al.*, 2021).

Sur l'évaluation de la robustesse du modèle LNT, son utilisation dans le domaine chimique ne constitue pas, en elle-même, une confirmation de la validité de cette hypothèse fondamentale retenue pour construire le système de radioprotection. En effet, le modèle LNT a été retenu par l'EPA dans les années 1970 pour les substances cancérigènes induisant des mutations génétiques en s'appuyant sur les conclusions rendues par le BEIR, précisant que le modèle à retenir pour une exposition à une faible dose de radiation était le modèle LNT (Calabrese, 2009). Comme indiqué plus haut, il est clair aujourd'hui qu'une substance n'a pas nécessairement besoin d'être mutagène pour être cancérigène. Les résultats disponibles montrent que nombre de substances cancérigènes n'affectent pas pour autant la structure du matériel génétique. Le modèle aujourd'hui préconisé par l'ANSES pour ce type de substances cancérigènes et non mutagènes est un modèle à seuil d'effet. À titre d'exemple, l'ANSES a indiqué ne pas pouvoir conclure sur le caractère mutagène du formaldéhyde tout en reconnaissant le caractère cancérigène de cette substance pour le nasopharynx au-delà d'un seuil (ANSES, 2018). L'EPA, pour sa part, a conservé une approche de type LNT pour tous les cancérogènes (EPA, 2005).

Enfin, au-delà des rayonnements ionisants et des substances chimiques, l'estimation de la relation dose-risque par un modèle LNT n'est pas systématiquement retenue pour l'étude des facteurs de risque de cancer. Notamment, pour mener son étude sur 13 facteurs de risque de cancer en France (Marant-Micallef *et al.*, 2018a, 2018b), le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) a considéré des modèles dose-risque différents d'un facteur de risque à l'autre. Tous supposaient l'absence de seuil, mais pas forcément une relation linéaire entre l'exposition et le risque de cancer. À titre d'exemple, le risque relatif évalué pour l'alcool varie de façon quasiment linéaire en fonction de la consommation journalière pour le cancer colorectal alors qu'il varie de façon supra-linéaire pour le cancer du foie et de voies biliaires intra-hépatiques (IARC, 2018).

6 Conclusions

La preuve que l'exposition aux rayonnements ionisants provoquait des mutations génétiques a été apportée dans la première moitié du vingtième siècle. Par la suite, des concepts simplificateurs ont été retenus pour faciliter la mise en œuvre d'un système de radioprotection apte à limiter le risque de cancer à de faibles doses et faibles débits de dose. Le modèle LNT entre l'exposition et le risque de cancer est un de ces concepts majeurs, qui a façonné le système de radioprotection actuel, en particulier au travers des principes de limitation et d'optimisation. Le système serait à réviser profondément si

cette hypothèse devait être remise en cause par des résultats scientifiques.

6.1 Apports des connaissances acquises durant les 10 dernières années sur le modèle LNT

Les connaissances acquises durant les 10 dernières années sur les effets des faibles doses de rayonnements sur le risque de cancer, tant en radiobiologie qu'en épidémiologie, renforcent les connaissances scientifiques sur les effets radio-induits aux faibles doses.

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

En épidémiologie, les résultats disponibles montrent aujourd'hui des excès de risque de cancers à des niveaux de dose de l'ordre ou inférieurs à 100 mGy, au moins pour l'ensemble des cancers considérés collectivement, et également pour certains types de cancers. Si certains résultats récents indiquent des relations non-linéaires avec la dose pour certains cancers, le modèle LNT ne semble pas globalement surestimer les risques aux faibles doses ou débits de dose.

Les résultats actuels en épidémiologie ne montrent pas de seuil de dose en dessous duquel le risque de cancer associé aux rayonnements ionisants serait nul. De même, la compréhension actuelle des mécanismes mutationnels et de leur rôle dans la cancérogenèse ne permet pas de fixer un seuil pour la réponse associée aux rayonnements ionisants. Des incertitudes persistent sur les effets des faibles doses et des faibles débits de dose, mais sur la base des connaissances actuelles, un tel seuil de dose, s'il existait, ne pourrait être supérieur à quelques dizaines de mGy.

6.2 Validité de l'utilisation du modèle LNT en radioprotection

Plusieurs organismes majeurs dans le domaine des rayonnements ionisants (CIPR, NCRP, UNSCEAR, NCI) ont effectué récemment des synthèses ou des analyses conjointes des données pertinentes. Ils ont conclu qu'il existe de plus en plus de preuves des effets cancérogènes des rayonnements ionisants à faibles doses et que l'hypothèse de l'absence d'un seuil à des fins de radioprotection semble pertinente et raisonnable.

Sur la base de l'état des connaissances résumé dans cet article et de la procédure de consultation effectuée au sein de l'IRSN, le modèle LNT est considéré adapté à l'estimation du risque de cancer associé à une exposition aux rayonnements ionisants, en support au système de radioprotection. L'utilisation de ce modèle apparaît comme un choix raisonnable et prudent (au sens éthique du terme), et pas particulièrement conservatif. D'un point de vue pragmatique, aucune autre relation dose-effet ou dose-risque ne semble plus adaptée ou justifiée à des fins de radioprotection.

Une révision du système de radioprotection a été récemment initiée par la CIPR, visant à élaborer les prochaines recommandations générales (Clement *et al.*, 2022). Dans ce cadre, la validité des hypothèses sous-jacentes à l'évaluation des risques associés aux rayonnements ionisants sera réévaluée, sur la base de l'avancée des connaissances scientifiques depuis la Publication 103 de la CIPR (ICRP, 2007).

Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt financier connu ni aucune relation personnelle qui aurait pu influencer le travail rapporté dans cet article.

Financement

Aucun financement spécifique n'a été reçu pour cet article.

Accord éthique

Aucun accord éthique n'est requis pour cet article.

Consentement éclairé

Aucun consentement éclairé n'a été requis pour cet article.

Contributions des auteurs

Tous les auteurs ont contribué à la rédaction et à la discussion de cet article.

Remerciements

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 estimer le risque de cancer associé à l'exposition aux rayonnements ionisants à l'appui du système de radioprotection, ainsi que tous les experts de l'IRSN qui ont contribué à cette consultation interne et à l'amélioration du manuscrit. Les auteurs tiennent également à remercier Aurélie Mathieu et François Pouzaud (ANSES) pour leur aide dans la comparaison des évaluations de risques avec le domaine des substances chimiques.

Références

- Abalo KD, Rage E, Leuraud K, Richardson DB, Le Pointe HD, Laurier D, Bernier MO. 2021. Early life ionizing radiation exposure and cancer risks: systematic review and meta-analysis. *Ped. Radiol.* 51(1): 157–158.
- ANSES. 2017. *Valeurs toxicologiques de référence : guide d'élaboration*. Maisons-Alfort : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). ANSES – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.

- ANSES. 2018. *Élaboration de VTR par inhalation pour le formaldéhyde*. Maisons-Alfort: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. Valeurs toxicologiques de référence (VTR). ANSES – Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.
- Averbeck D. 2009. Does scientific evidence support a change from the LNT model for low-dose radiation risk extrapolation? *Health Phys.* 97(5): 493–504.
- Averbeck D, Salomaa S, Bouffler S, Ottolenghi A, Smyth V, Sabatier L. 2018. Progress in low dose health risk research: Novel effects and new concepts in low dose radiobiology. *Mutat. Res. Rev. Mutat. Res.* 776: 46–69.
- Baker SG, Soto AM, Sonnenschein C, Cappuccio A, Potter JD, Kramer BS. 2009. Plausibility of stromal initiation of epithelial cancers without a mutation in the epithelium: A computer simulation of morphostats. *B.M.C. Cancer* 9: 89.
- Ban N, Cléro E, Vaillant L, Hamada N, Zhang W, Preston D, Laurier D. 2022. Radiation detriment calculation methodology: Summary of ICRP Publication 152. *J. Radiol. Prot.* 42(3).
- Basu AK. 2018. DNA damage, mutagenesis and cancer. *Int. J. Mol. Sci.* 19: 970.
- Barcellos-Hoff MH, Lyden D, Wang TC. 2013. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. *Nat. Rev. Cancer* 13(7): 511–518.
- Barrett C. 1993. Mechanisms of multistep carcinogenesis and carcinogen risk assessment. *Environ. Health Perspect.* 100: 9–20.
- Berrington de Gonzalez A, Daniels RD, Cardis E, Cullings HM, Gilbert E, Hauptmann M, Kendall G, Laurier D, Linet MS, Little MP, Lubin JH, Preston DL, Richardson DB, Stram D, Thierry-Chef I, Schubauer-Berigan MK. 2020. Epidemiological studies of low-dose ionizing radiation and cancer: Rationale and framework for the monograph and overview of eligible studies. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 56: 97–113.
- Bignold LP. 2003. The mutator phenotype theory of carcinogenesis and the complex histopathology of tumours: support for the theory from the independent occurrence of nuclear abnormality, loss of specialisation and invasiveness among occasional neoplastic lesions. *Cell. Mol. Life Sci.* 60(5): 883–891.
- Bizzarri M, Cucina A, Biava PM, Proietti S, D'Anselmi F, Dinicola S, Pasqualato A, Lisi E. 2011. Embryonic morphogenetic field induces phenotypic reversion in cancer cells. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 12(2): 243–253.
- Bourguignon M. 2020. Plaidoyer pour un soutien fort et durable à la recherche en radiobiologie pour optimiser la radioprotection. *Radioprotection* 55(3): 159–162.
- Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. 2009. *Épidémiologie: principes et méthodes quantitatives*. Paris: Lavoisier.
- Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M. 2003. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 100(24): 13761–6.
- Brenner DJ, Sachs RK. 2006. Estimating radiation-induced cancer risks at very low doses: rationale for using a linear no-threshold approach. *Radiat. Environ. Biophys.* 44: 253–256.
- Brenner AV, Preston DL, Sakata R, Sugiyama H, De Gonzalez AB, French B, Utada M, Cahoon EK, Sadakane A, Ozasa K, Grant EJ, Mabuchi K. 2018. Incidence of breast cancer in the life span study of atomic bomb survivors: 1958–2009. *Radiat. Res.* 190(4): 433–444.
- Brenner AV, Sugiyama H, Preston DL, Sakata R, French B, Sadakane A, Cahoon EK, Utada M, Mabuchi K, Ozasa K. 2020. Radiation risk of central nervous system tumors in the Life Span Study of atomic bomb survivors, 1958–2009. *Eur. J. Epidemiol.* 35(6): 591–600.
- Brenner AV, Preston DL, Sakata R, Cologne J, Sugiyama H, Utada M, Cahoon EK, Grant E, Mabuchi K, Ozasa K. 2022. Comparison of all solid cancer mortality and incidence dose-response in the life span study of atomic bomb survivors, 1958–2009. *Radiat. Res.* 197(5): 491–508.
- Cahoon EK, Preston DL, Pierce DA, Grant E, Brenner AV, Mabuchi K, Utada M, Ozasa K. 2017. Lung, laryngeal and other respiratory cancer incidence among Japanese atomic bomb survivors: an updated analysis from 1958 through 2009. *Radiat. Res.* 187(5): 538–548.
- Calabrese EJ. 2009. The road to linearity: why linearity at low doses became the basis for carcinogen risk assessment? *Arch. Toxicol.* 83: 203–225.
- Calabrese EJ. 2016. LNTgate: How scientific misconduct by the U.S. NAS led to governments adopting LNT for cancer risk assessment. *Environ. Res.* 148: 535–546.
- Calabrese EJ. 2019. The linear No-Threshold (LNT) dose response model: A comprehensive assessment of its historical and scientific foundations. *Chem. Biol. Interact.* 301: 6–25.
- Calabrese EJ, Selby PB. 2022. Cover up and cancer risk assessment: Prominent US scientists suppressed evidence to promote adoption of LNT. *Environ. Res.* 210: 112973.
- Chauhan V, Beaton D, Hamada N, Wilkins R, Burt J, Leblanc J, Cool D, Garnier-Laplace J, Laurier D, Le Y, Yamada Y, Tollefsen KE. 2022. Adverse outcome pathway: A path toward better data consolidation and global co-ordination of radiation research. *Int. J. Radiat. Biol.* 98(12): 1694–1703.
- Clement C, Rühm W, Harrison J, Applegate K, Cool D, Larsson CM, Cousins C, Lochard J, Bouffler S, Cho K, Kai M, Laurier D, Liu S, Romanov S. 2022. Maintenir les recommandations de la CIPR adaptées aux besoins. *Radioprotection* 57(2): 93–106. (Traduction française de «Clement C, et al. 2021. Keeping the ICRP Recommendations Fit for Purpose. *J. Radiol. Prot.* 41(2): 1390–1409»).
- Cléro E, Bisson M, Nathalie V, Blanchardon E, Thybaud E, Billarand Y. 2021. Cancer risk from chronic exposures to chemicals and radiation: a comparison of the toxicological reference value with the radiation detriment. *Radiat. Environ. Biophys.* 60(4): 549.
- Cléro E, Vaillant L, Hamada N, Zhang W, Preston D, Laurier D, Ban N. 2019. History of radiation detriment and its calculation methodology used in ICRP Publication 103. *J. Radiol. Protect.* 39(3): R19–R36.
- Cologne J, Kim J, Sugiyama H, French B, Cullings H, Preston D, Mabuchi K, Ozasa K. 2019. Effect of heterogeneity in background incidence on inference about the solid-cancer radiation dose response in atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 192: 388–398.
- Cosset JM. 2022. Is the linear no-threshold (LNT) model relevant for radiotherapy? *Radioprotection* 57(3): 189–199.
- Cuttler JM. 2020. The LNT issue is about politics and economics, not safety. *Dose Response* 18: 1559325820949066.
- Cuttler JM, Calabrese EJ. 2021. What would become of nuclear risk if governments changed their regulations to recognize the evidence of radiation's beneficial health effects for exposures that are below the thresholds for detrimental effects? *Dose Response* 19(4): 15593258211059317.
- Dalke C, Neff F, Bains SK, Bright S, Lord D, Reitmeir P, Rossler U, Samaga D, Unger K, Braselmann H, Wagner F, Greiter M, Gomolka M, Hornhardt S, Kunze S, Kempf SJ, Garrett L, Hölter

- SM, Wurst W, Rosemann M, Azimzadeh O, Tapio S, Aubele M, Theis F, Hoeschen C, Slijepcevic P, Kadhim M, Atkinson M, Zitzelsberger H, Kulka U, Graw J. 2018. Lifetime study in mice after acute low-dose ionizing radiation: a multifactorial study with special focus on cataract risk. *Radiat. Environ. Biophys.* 57(2): 99–113.
- Damjanov I. 1993. Teratocarcinoma: Neoplastic lessons about normal embryogenesis. *Int. J. Dev. Biol.* 37(1): 39–46.
- Doss M. 2018. Are we approaching the end of the Linear No-Threshold era? *J. Nucl. Med.* 59: 1786–1793.
- EPA. 2005. *Guidelines for carcinogen risk assessment*. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency.
- French B, Sadakane A, Cologne J, Mabuchi K, Ozasa K, Preston DL. 2020. Misclassification of primary liver cancer in the Life Span Study of atomic bomb survivors. *Int. J. Cancer* 147(5): 1294–1299.
- Fujiki H, Sueoka E, Suganuma M. 2013. Tumor promoters: From chemicals to inflammatory proteins. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 139: 1603–1614.
- Furukawa K, Preston D, Funamoto S, Yonehara S, Ito M, Tokuoka S, Sugiyama H, Soda M, Ozasa K, Mabuchi K. 2013. Long-term trend of thyroid cancer risk among Japanese atomic-bomb survivors: 60 years after exposure. *Int. J. Cancer* 132(5): 1222–1226.
- Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, Sakata R, Sadakane A, Utada M, Cahoon EK, Milder CM, Soda M, Cullings HM, Preston DL, Mabuchi K, Ozasa K. 2017. Solid cancer incidence among the life span study of atomic bomb survivors: 1958- 2009. *Radiat. Res.* 187: 513–537.
- Grant EJ, Yamamura M, Brenner AV, Preston DL, Utada M, Sugiyama H, Sakata R, Mabuchi K, Ozasa K. 2021. Radiation risks for the incidence of kidney, bladder and other urinary tract cancers:1958-2009. *Radiat. Res.* 195(2): 140–148.
- Guéguen Y, Bontemps A, Ebrahimian TG. 2019. Adaptive responses to low doses of radiation or chemicals: Their cellular and molecular mechanisms. *Cell. Mol. Life Sci.* 76(7): 1255–1273.
- Hamasaki K, Imai K, Hayashi T, Nakachi K, Kusunoki Y. 2007. Radiation sensitivity and genomic instability in the hematopoietic system: Frequencies of micronucleated reticulocytes in whole body x-irradiated BALB/c and C57BL/6 mice. *Cancer Sci.* 98: 1840–1844.
- Hanahan D, Weinberg RA. 2011. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 144(5): 646–674.
- Hanahan D. 2022. Hallmarks of cancer: New dimensions. *Cancer Discov.* 12(1): 31–46.
- Harrison J, Haylock R, Jansen JTM, Zhang W, Wakeford R. 2023. Effective doses and risks from medical diagnostic X-ray examinations for male and female patients from childhood to old age. *J. Radiol. Prot.* 43(1).
- Hauptmann M, Daniels RD, Cardis E, Cullings HM, Kendall G, Laurier D, Linet MS, Little MP, Lubin JH, Preston DL, Richardson DB, Stram DO, Thierry-Chef I, Schubauer-Berigan MK, Gilbert ES, Berrington de Gonzalez A. 2020. Epidemiological studies of low-dose ionizing radiation and cancer: Summary bias assessment and meta-analysis. *J. Natl Cancer Inst. Monogr.* 56: 188–200.
- Health Physics Society. 2020. Position Statement of the Health Physics Society PS010-4: Radiation Risk in Perspective. *Health Phys.* 118(1): 79–90.
- Hecker E. 1967. Phorbol esters from croton oil. Chemical nature and biological activities. *Naturwissenschaften* 54: 282–284.
- Hsu WL, Preston DL, Soda M, Sugiyama H, Funamoto S, Kodama K, Kimura A, Kamada N, Dohy H, Tomonaga M, Iwanaga M, Miyazaki Y, Cullings HM, Suyama A, Ozasa K, Shore RE, Mabuchi K. 2013. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors:1950-2001. *Radiat. Res.* 179(3): 361–82.
- IARC. 2018. *Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. http://geo.iarc.fr/resources/paf-france_fr.php.
- ICRP Publication 1. 1959. *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Oxford: Pergamon Press.
- ICRP Publication 9. 1966. Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann. ICRP* 9: 9–26.
- ICRP Publication 60. 1991. The 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann. ICRP* 21(1-3): 1–201.
- ICRP Publication 99. 2005. Low-dose extrapolation of radiation-related cancer risk. *Ann. ICRP* 35(4).
- ICRP Publication 103. 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Ann. ICRP* 37(2-4): 1–332.
- ICRP Publication 109.2009. The history of ICRP and the evolution of its policies. *Ann. ICRP* 39(1): 79–110.
- ICRP Publication 115. 2010. Lung cancer risk from radon and progeny and statement on radon. *Ann. ICRP* 40: 1–64.
- ICRP Publication 138. 2018. Ethical foundations of the system of radiological protection. *Ann. ICRP* 47(1).
- ICRP Publication 147. 2021a. Use of dose quantities in radiological protection. *Ann. ICRP* 50(1).
- ICRP Publication 150. 2021b. Cancer risks from plutonium and uranium exposure. *Ann. ICRP* 50(4).
- ICRP Publication 152. 2022. Radiation detriment calculation methodology. *Ann. ICRP* 51(3).
- Jayalekshmi PA, Nair RA, Nair RRR, Hoel DG, Akiba S, Nakamura S, Endo K. 2021. Background radiation and cancer excluding leukemia in Kerala, India –Karunagappally cohort study. *Radiat Environ. Med.* 10: 74–81.
- Laurier D, Clement C. 2021. Dose and risk: Science and protection. *Ann. ICRP* 50(1): 5–7.
- Laurier D, Rühm W, Paquet F, Applegate K, Cool D, Clement C, International Commission on Radiological Protection (ICRP). 2021. Areas of research to support the system of radiological protection. *Radiat. Environ. Biophys.* 60(4): 519–530.
- Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. 2015. Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): An international cohort study. *Lancet Haematol.* 2(7): e276–e281.
- Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, Haylock R, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A, Laurier D. 2021. Risk of cancer associated with low-dose radiation exposure: comparison of results between the INWORKS nuclear workers study and the A-bomb survivors study. *Radiat. Environ. Biophys.* 60(1): 23–39.
- Little MP, Wakeford R, Tawn EJ, Bouffler SD, Berrington de Gonzalez A. 2009. Risks associated with low doses and low dose rates of ionizing radiation: Why linearity may be (almost) the best we can do. *Radiology* 251(1): 6–12.
- Little MP, Wakeford R, Borrego D, French B, Zablotska LB, Adams MJ, Allodji R, de Vathaire F, Lee C, Brenner AV, Miller JS, Campbell D, Pearce MS, Doody MM, Holmberg E, Lundell M, Sadetzki S, Linet MS, Berrington de Gonzalez A. 2018. Leukaemia and myeloid malignancy among people exposed to low doses (<100 mSv) of ionising radiation during childhood: a

- pooled analysis of nine historical cohort studies. *Lancet Haematol.* 5(8): e346–e358.
- Little MP, Wakeford R, Bouffler SD, Abalo K, Hauptmann M, Hamada N, Kendall GM. 2022. Review of the risk of cancer following low and moderate doses of sparsely ionising radiation received in early life in groups with individually estimated doses. *Environ. Int.* 159: 106983.
- Lowe D, Roy L, Rühm W, Tabocchini MA, Wakeford R, Woloschak G, Laurier D. 2022. Dose rate effects: what is new and what is needed? *Radiat. Environ. Biophys.* 61(4): 507–543.
- Luan FJ, Wan Y, Mak KC, Ma CJ, Wang HQ. 2020. Cancer and mortality risks of patients with scoliosis from radiation exposure: A systematic review and meta-analysis. *Eur. Spine J.* 29(12): 3123–3134.
- Lubin JH, Adams MJ, Shore R, Holmberg E, Schneider AB, Hawkins MM, Robison LL, Inskip PD, Lundell M, Johansson R, Kleinerman RA, de Vathaire F, Damber L, Sadetzki S, Tucker M, Sakata R, Veiga LHS. 2017. Thyroid cancer following childhood low-dose radiation exposure: a pooled analysis of nine cohorts. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 102(7): 2575–2583.
- Mabuchi K, Preston DL, Brenner AV, Sugiyama H, Utada M, Sakata R, Sadakane A, Grant EJ, French B, Cahoon EK, Ozasa K. 2021. Risk of prostate cancer incidence among atomic bomb survivors: 1958-2009. *Radiat. Res.* 195(1): 66–76.
- Meinhold CB, Taschner JC. 1995. A brief history of radiation. *Los Alamos Science* 23: 116–123.
- Marant-Micallef C, Shield KD, Jérôme Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G, Dossus L, Ormsby JN, Rehm J, Rushton L, Vineis P, Parkin M, Bray F, Soerjomataram I. 2018a. Approche et méthodologie générale pour l'estimation des cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 21: 432–441.
- Marant-Micallef C, Shield KD, Jérôme Vignat J, Hill C, Rogel A, Menvielle G, Dossus L, Ormsby JN, Rehm J, Rushton L, Vineis P, Parkin M, Bray F, Soerjomataram I. 2018b. Nombre et fractions de cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine en 2015: résultats principaux. *Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire* 21: 442–448.
- Markiewicz E, Barnard S, Haines J, Coster M, van Geel O, Wu W, Richards S, Ainsbury E, Rothkamm K, Bouffler S, Quinlan R. 2015. Nonlinear ionizing radiation-induced changes in eye lens cell proliferation, cyclin D1 expression and lens shape. *Open Biol.* 5(4): 150011.
- Mitchel REJ, Jackson JS, McCann RA, Boreham DR. 1999. The adaptive response modifies latency for radiation-induced myeloid leukemia in CBA/H mice. *Radiat. Res.* 152(3): 273–279.
- Morton LM, Karyadi DM, Stewart C, Bogdanova TI, Dawson ET, Steinberg MK, Dai J, Hartley SW, Schonfeld SJ, Sampson JN, Maruvka YE, Kapoor V, Ramsden DA, Carvajal-Garcia J, Perou CM, Parker JS, Krznicar M, Yeager M, Boland JF, Hutchinson A, Hicks BD, Dagnall CL, Gastier-Foster JM, Bowen J, Lee O, Machiela MJ, Cahoon EK, Brenner AV, Mabuchi K, Drozdovitch V, Masiuk S, Chepurny M, Zurnadzy LY, Hatch M, Berrington de Gonzalez A, Thomas GA, Tronko MD, Getz G, Chanock SJ. 2021. Radiation-related genomic profile of papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *Science* 372(6543): eabg2538.
- Muller HJ. 1928. Artificial transmutation of the gene. *Science* 66: 84–7.
- NAS. 1956. *The biological effects of atomic radiation (BEAR): A report to the public.* Washington DC: The National Academies Press, National Academy of Sciences / National Research Council.
- NAS. 2006. *Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII Phase 2.* Washington DC: The National Academies Press, National Academy of Sciences / National Research Council.
- NASEM. 2022. *Leveraging advances in modern science to revitalize low-dose radiation research in the United States.* Washington, DC: The National Academies Press, National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. <https://doi.org/10.17226/26434>.
- NCRP. 2018. *Implications of recent epidemiologic studies for the linear-nonthreshold model and radiation protection. NCRP Commentary No. 27.* Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements.
- NCRP. 2020. *Approaches for integrating information from radiation biology and epidemiology to enhance low-dose health risk assessment. NCRP Report No. 186.* Bethesda, MD: National Council on Radiation Protection and Measurements.
- NRC. 2021. Linear No-Threshold model and standards for protection against radiation. A proposed rule by the Nuclear Regulatory Commission on 08/17/2021. *Federal Register* 86. <https://www.federalregister.gov/documents/2021/08/17/2021-17475/linear-no-threshold-model-and-standards-for-protection-against-radiation>.
- Osipov AN, Pustovalova M, Grekhova A, Eremin P, Vorobyova N, Pulin A, Zhavoronkov A, Roumiantsev S, Klovov DY, Eremin I. 2015. Low doses of X-rays induce prolonged and ATM-independent persistence of gammaH2AX foci in human gingival mesenchymal stem cells. *Oncotarget* 6(29): 27275–27287.
- Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, Kasagi F, Soda M, Grant EJ, Sakata R, Sugiyama H, Kodama K. 2012. Studies of the mortality of atomic bomb survivors, report 14, 1950-2003: An overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat. Res.* 177(3): 229–243.
- Paull TT, Rogakou EP, Yamazaki V, Kirchgessner CU, Gellert M, Bonner WM. 2000. A critical role for histone H2AX in recruitment of repair factors to nuclear foci after DNA damage. *Curr. Biol.* 10(15): 886–895.
- Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Leuraud K, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. 2015. Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: Retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ* 351: h5359.
- Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, Haylock R, Leuraud K, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan MK, Thierry-Chef I, Kesminiene A. 2018. Site-specific solid cancer mortality after exposure to ionizing radiation: A cohort study of workers (INWORKS). *Epidemiol.* 29(1): 31–40.
- Rivina L, Schiestl R. 2013. Mouse models of radiation-induced cancers. *Adv. Genet.* 84: 83–122.
- Rithidech KN, Cronkite EP, Bond VP. 1999. Advantages of the CBA mouse in leukemogenesis research. *Blood Cells, Molecules & Diseases* 25(1): 38–45.
- Rube CE, Dong X, Kuhne M, Fricke A, Kaestner L, Lipp P, Rube C. 2008. DNA double-strand break rejoining in complex normal tissues. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Physics* 72(4): 1180–1187.
- Rühm W, Eidemuller M, Kaiser JC. 2017. Biologically-based mechanistic models of radiation-related carcinogenesis applied to epidemiological data. *Int. J. Radiat. Biol.* 93(10): 1093–1117.
- Rühm W, Woloschak GE, Shore RE, Azizova TV, Grosche B, Niwa O, Akiba S, Ono T, Suzuki K, Iwasaki T, Ban N, Kai M, Clement CH, Bouffler S, Toma H, Hamada N. 2015. Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: A discussion in the light of radiological protection. *Radiat. Environ. Biophys.* 54(4): 379–401.
- Rühm W, Laurier D, Wakeford R. 2022. Cancer risk following low doses of ionizing radiation – Current epidemiological evidence

- and implications for radiological protection. *Mutat. Res. Genet. Toxicol. Environ. Mutagen.* 873: 503436.
- Sakata R, Preston DL, Brenner AV, Sugiyama H, Grant EJ, Rajaraman P, Sadakane A, Utada M, French B, Cahoon EK, Mabuchi K, Ozasa K. 2019. Radiation-related risk of cancers of the upper digestive tract among Japanese atomic bomb survivors. *Radiat. Res.* 192(3): 331–344.
- Schubauer-Berigan MK, Berrington de Gonzalez A, Cardis E, Laurier D, Lubin JH, Hauptmann M, Richardson DB. 2020. Evaluation of confounding and selection bias in epidemiological studies of populations exposed to low-dose, high-energy photon radiation. *J. Natl Cancer Inst. Monogr.* 56: 133–153.
- Scott BR, Tharmalingam S. 2019. The LNT model for cancer induction is not supported by radiobiological data. *Chem. Biol. Interact.* 301: 34–53.
- Shimura N, Kojima S. 2018. The lowest radiation dose having molecular changes in the living body. *Dose Response* 1–17.
- Shin SC, Kang YM, Kim HS. 2010. Life span and thymic lymphoma incidence in high- and low-dose-rate irradiated AKR/J mice and commonly expressed genes. *Radiat. Res.* 174(3): 341–346.
- Shore R, Beck HL, Boice JD, Caffrey EA, Davis A, Grogan HA, Mettler FA, Preston RJ, Till JE, Wakeford R, Walsh L, Dauer LT. 2018. Implications of recent epidemiological studies for the linear non threshold model and radiation protection. *J. Radiol. Prot.* 38: 1217.
- Shore R, Walsh L, Azizova T, Rühm W. 2017. Risk of solid cancer in low dose-rate radiation epidemiological studies and the dose-rate effectiveness factor. *Int. J. Radiat. Biol.* 93: 1064–1078.
- Snijders AM, Marchetti F, Bhatnagar S, Duru N, Han J, Hu Z, Mao JH, Gray JW, Wyrobek AJ. 2012. Genetic differences in transcript responses to low-dose ionizing radiation identify tissue functions associated with breast cancer susceptibility. *PLoS ONE* 7: e45394.
- Sugiyama H, Misumi M, Brenner A, Grant EJ, Sakata R, Sadakane A, Utada M, Preston DL, Mabuchi K, Ozasa K. 2020. Radiation risk of incident colorectal cancer by anatomical site among atomic bomb survivors: 1958–2009. *Int. J. Cancer* 146(3): 635–645.
- Tharmalingam S, Sreetharan S, Brooks AL, Boreham DR. 2019. Re-evaluation of the linear no-threshold (LNT) model using new paradigms and modern molecular studies. *Chem. Biol. Interact.* 301: 54–67.
- Tran V, Little MP. 2017. Dose and dose rate extrapolation factors for malignant and non-malignant health endpoints after exposure to gamma and neutron radiation. *Radiat. Environ. Biophys.* 56(4): 299–328.
- Trosko JE. 2021. On the potential origin and characteristics of cancer stem cells. *Carcinogenesis* 42(7): 905–912.
- Tsvetkova A, Ozerov IV, Pustovalova M, Grekhova A, Eremin P, Vorobyeva N, Eremin I, Pulin A, Zorin V, Kopnin P, Leonov S, Zhavoronkov A, Klokov D, Osipov AN. 2017. GammaH2AX, 53BP1 and Rad51 protein foci changes in mesenchymal stem cells during prolonged X-ray irradiation. *Oncotarget* 8(38): 64317–64329.
- Tubiana M, Aurengo A, Averbeck D, Bonnin A, Le Guen B, Masse R, Monier R, Valleron AJ, de Vathaire F. 2005. *La relation dose-effet et l'estimation des effets cancérigènes des faibles doses de rayonnements ionisants*. Paris: Académie des Sciences / Académie Nationale de Médecine.
- Tubiana M, Aurengo A, Averbeck D, Masse R. 2006. Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship. *Radiat. Environ. Biophys.* 44(4): 245–251.
- Tubiana M, Masse R, de Vathaire F, Averbeck D, Aurengo A. 2007. La controverse sur les effets des faibles doses de rayonnements ionisants et la relation linéaire sans seuil. *Radioprotection* 42: 133–161.
- Tubiana M, Feinendegen LE, Yang C, Kaminski M. 2009. The linear no-threshold relationship is inconsistent with radiation biologic and experimental data. *Radiology* 251: 13–22.
- UNSCEAR. 2008. *Effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2006 Report to the General Assembly, with scientific annexes. Volume I. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer*. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. <https://www.unscear.org/unscear/en/publications/scientific-reports.html>.
- UNSCEAR. 2012. *Biological mechanisms of radiation actions at low doses. A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work*. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. <https://www.unscear.org/unscear/en/publications/scientific-reports.html>.
- UNSCEAR. 2015. *Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2012 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A: Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks*. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. <https://www.unscear.org/unscear/en/publications/scientific-reports.html>.
- UNSCEAR. 2018a. *Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2017 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annexe A, Principles and criteria for ensuring the quality of the Committee's reviews of epidemiological studies of radiation exposure*. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. https://www.unscear.org/unscear/uploads/documents/publications/UNSCEAR_2017_Annex-A.pdf.
- UNSCEAR. 2018b. *Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2017 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annexe B, Epidemiological studies of cancer risk due to low-dose-rate radiation from environmental sources*. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. https://www.unscear.org/unscear/uploads/documents/publications/UNSCEAR_2017_Annex-B.pdf.
- UNSCEAR. 2020a. *Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2019 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex A, Evaluation of selected health effects and inference of risk due to radiation exposure*. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. https://www.unscear.org/unscear/uploads/documents/publications/UNSCEAR_2019_Annex-A-CORR.pdf.
- UNSCEAR. 2020b. *Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2019 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex B, Lung cancer from exposure to radon*. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. https://www.unscear.org/unscear/uploads/documents/publications/UNSCEAR_2019_Annex-B.pdf.
- UNSCEAR. 2021. *Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2020/2021 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Volume III. Scientific Annex C. Biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose and low-dose-rate radiation*. New York: United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. <https://www.unscear.org/unscear/en/publications/scientific-reports.html>.
- Utada M, Chernyavskiy P, Lee WJ, Franceschi S, Sauvaget C, de Gonzalez AB, Withrow DR. 2019. Increasing risk of uterine cervical cancer among young Japanese women: Comparison of incidence trends in Japan, South Korea and Japanese-Americans between 1985 and 2012. *Int. J. Cancer* 144(9): 2144–2152.
- Utada M, Brenner AV, Preston DL, Cologne JB, Sakata R, Sugiyama H, Kato N, Grant EJ, Cahoon EK, Mabuchi K, Ozasa K. 2021. Radiation risk of ovarian cancer in atomic bomb survivors: 1958–2009. *Radiat. Res.* 195(1): 60–65.

- van Gent DC, Hoeijmakers JH, Kanaar R. 2001. Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. *Nature Reviews Genet.*2(3): 196–206.
- Vaux DL. 2011. In defense of the somatic mutation theory of cancer. *Bioassays*33(5): 341–343.
- Vineis P, Schatzkin A, Potter JD. 2010. Models of carcinogenesis: An overview. *Carcinogenesis*31(10): 1703–1709.
- Vuillez JP. 2019. Faibles doses de rayonnements: quand l'hormésis et l'effet abscopal se rencontrent. *Med. Nucl.*43 (5-6): 354–359.
- Wakeford R. 2005. The risk to health from exposure to low levels of ionizing radiation. *Ann. ICRP*35(4): v–vii.
- Wojcik A. 2022. Reflections on effects of low doses and risk inference based on the UNSCEAR 2021 report on 'biological mechanisms relevant for the inference of cancer risks from low-dose and low-dose-rate radiation'. *J. Radiol. Prot.* 42(2).
- Zaharieva EK, Sasatani M, Kamiya K. 2022. Kinetics of DNA repair under chronic irradiation at low and medium dose rates in repair proficient and repair compromised normal fibroblasts. *Radiat. Res.* 197(4): 332–349.
- Zanzonico PB. 2016. The neglected side of the coin: Quantitative benefit-risk analyses in medical imaging. *Health Phys.* 110: 301–4.
- Zhang W, Laurier D, Cléro E, Hamada N, Preston D, Vaillant L, Ban N. 2020. Sensitivity analysis of parameters and methodological choices used in calculation of radiation detriment for solid cancer. *Int. J. Radiat. Biol.* 96(5): 596–605.
- Zhu S, Wang J, Zellmer L, Xu N, Liu M, Hu Y, Ma H, Deng F, Yang W, Liao DJ. 2022. Mutation or not, what directly establishes a neoplastic state, namely cellular immortality and autonomy, still remains unknown and should be prioritized in our research. *J. Cancer*1(9): 2810–2843.

Citation de l'article : Laurier D, Billarand Y, Klokov D, Leuraud K. 2023. Fondements scientifiques de l'utilisation du modèle linéaire sans seuil (LNT) aux faibles doses et débits de dose en radioprotection. *Radioprotection* 58(4): 243–260