

RAPPORT

SYNTHESE DES CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LES RISQUES SANITAIRES DES FAIBLES DOSES DE RAYONNEMENTS IONISANTS

RAPPORT ETABLI EN REPONSE A L'ACTION TFA.10, DU
PLAN NATIONAL DE GESTION DES MATIERES ET DES
DECHETS RADIOACTIFS 2022-2026, VISANT A ASSURER
UNE VEILLE SCIENTIFIQUE QUANT AUX EFFETS
SANITAIRES ATTRIBUABLES AUX TRES FAIBLES DOSES

PSE-SANTE

Rapport IRSN N° 2024-00203

Mars 2024

Nb. pages : 24

RÉSUMÉ

Les résultats obtenus en épidémiologie ces dernières années ont clairement renforcé les connaissances sur les risques sanitaires associés à de faibles doses de rayonnements ionisants. Les résultats montrent des excès de risque de cancer à des niveaux de dose de l'ordre de 100 mGy ou inférieurs, pour tous types de cancers confondus et également pour certains types de cancers spécifiques.

Les connaissances acquises confirment que le risque de cancer dépend de la dose reçue. Ainsi, de faibles doses de rayonnements ionisants entraînent de faibles risques. Concernant les très faibles doses, le risque associé est *a fortiori* encore plus faible et plus difficilement discernable. A de tels niveaux de dose, il existe de nombreux autres facteurs de risque environnementaux qui rendent difficile l'identification d'un risque radio-induit d'un point de vue statistique.

Plusieurs études ont également montré ces dernières années d'autres risques associés aux rayonnements ionisants, notamment des effets cardio- et cérébro-vasculaires, pour des niveaux de dose modérés entre 100 et quelques centaines de mGy. Néanmoins, aux faibles et très faibles doses, la quantification des risques d'effets non-cancéreux reste très incertaine à l'heure actuelle.

TABLE DES MATIÈRES

1. INTRODUCTION.....	4
1.1. Contexte	4
1.2. Définition des niveaux de dose	4
1.3. Objectif du document.....	5
2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES RECENTES SUR LES RISQUES SANITAIRES AUX FAIBLES DOSES.....	5
2.1. Résultats récents sur les risques de cancers et de leucémie	5
2.1.1 Etudes épidémiologiques sur les expositions environnementales.....	5
2.1.2 Etudes épidémiologiques sur les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants	7
2.1.3. Etudes épidémiologiques de patients d'imagerie médicale.....	8
2.1.4 Etudes épidémiologiques des survivants des bombardements atomiques	9
2.1.5 Synthèses et méta-analyses des risques sanitaires aux faibles doses.....	10
2.2. Résultats récents sur les risques de pathologies non cancéreuses à faibles doses	11
2.2.1 Maladies du système circulatoire	12
2.2.2 Maladies du système nerveux central.....	12
2.2.3 Opacités cristalliniennes	13
2.2.4 Effets héréditaires.....	14
3. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	15

1. INTRODUCTION

1.1. Contexte

La cinquième édition du Plan National de Gestion des Matières et des Déchets Radioactifs (PNGMDR) a défini les axes stratégiques des travaux à mener sur la période 2022-2026 (PNGMDR 2022). Une de ces actions, relative à la gestion des déchets de très faible activité (TFA), est d'assurer une veille scientifique sur les effets sanitaires attribuables aux très faibles doses de rayonnements ionisants. Cette action « TFA.10 », prise en charge par l'IRSN, a pour objectif de dresser « une synthèse des dernières avancées scientifiques dans le domaine des effets des très faibles doses sur le corps humain » en amont de chaque mise à jour du PNGMDR (PNGMDR 2022).

1.2. Définition des niveaux de dose

Les doses dues à une exposition aux rayonnements ionisants s'expriment en milligray (mGy) ou en millisievert (mSv) (voir encart ci-après).

Unités d'activité et de dose

L'**activité radioactive**, exprimée en **becquerel (Bq)**, correspond à la désintégration d'un noyau d'atome par seconde. Elle est généralement rapportée à une masse, un volume ou une surface.

Lors de sa désintégration, un noyau émet un rayonnement dont l'énergie va être cédée à la matière traversée. La **dose absorbée**, exprimée en **gray (Gy)**, correspond à la quantité d'énergie cédée par masse de matière : 1 Gy équivaut à l'absorption d'un joule par kilogramme. La dose absorbée est l'indicateur pertinent pour évaluer l'impact biologique d'une exposition sur un tissu/organe donné chez un individu.

La **dose efficace**, exprimée en **sievert (Sv)**, correspond au calcul de la somme des doses absorbées aux différents tissus/organes, pondérée par un facteur d'efficacité des rayonnements et un facteur de sensibilité des tissus/organes au risque de cancer. La dose efficace est l'indicateur pertinent pour évaluer le risque sanitaire à une exposition aux rayonnements ionisants dans une population.

Le Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants (UNSCEAR) définit comme « très faibles doses » et « faibles doses » les doses inférieures respectivement à 10 et 100 mGy, comme modérées les doses entre 100 mGy et 1 Gy, et comme fortes les doses supérieures à 1 Gy (voir Tableau 1). Cette définition s'applique à des rayonnements à faible transfert d'énergie linéique, pour des doses au corps entier ou pour des organes ou tissus spécifiques. Le terme de faible débit de dose est utilisé pour des débits de dose inférieurs à 0,1 mGy par minute, en moyenne sur une heure (UNSCEAR 2015).

Tableau 1. Définition des niveaux de dose selon l'UNSCEAR

Catégorie de dose	Etendue de doses	Circonstances types
Forte	Au-delà de 1 Gy	Accident d'irradiation ou de radiothérapie
Modérée	De l'ordre de 100 mGy à 1 Gy	Exposition d'environ 100 000 liquidateurs* de Tchernobyl
Faible	De l'ordre de 10 à 100 mGy	Examens diagnostiques scanners répétés
Très faible	En dessous de 10 mGy	Examens de radiologie conventionnelle (hors scanner ou fluoroscopie)

* personnel civil et militaire ayant participé au nettoyage et à la consolidation du site de Tchernobyl après l'accident nucléaire du 26 avril 1986

1.3. Objectif du document

Le présent document présente une synthèse des résultats principaux en épidémiologie (voir glossaire) publiés durant ces dernières années sur les risques sanitaires des expositions aux rayonnements ionisants aux faibles doses chez l'humain.

Il porte principalement sur les risques de cancers car ce sont les pathologies pour lesquelles le plus d'information est disponible, mais les pathologies non cancéreuses sont également abordées.

Il existe très peu d'informations sur les risques associés à de très faibles doses, mais l'éclairage fourni par les résultats obtenus dans le domaine des faibles doses est discuté en section 3 du présent document.

2. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES RECENTES SUR LES RISQUES SANITAIRES AUX FAIBLES DOSES

2.1. Résultats récents sur les risques de cancers et de leucémie

2.1.1 Etudes épidémiologiques sur les expositions environnementales

Les expositions des humains aux rayonnements ionisants dans l'environnement peuvent être d'origine naturelle ou anthropique (*i.e.*, due à des activités humaines). Les sources d'expositions naturelles sont variables selon la zone géographique et incluent principalement le radon (gaz radioactif émanant du sous-sol), le rayonnement tellurique (rayonnement externe provenant de la croûte terrestre) et le rayonnement cosmique (rayonnement issu de particules émises par le soleil et d'origine galactique, composante majoritaire à basse altitude). Les expositions environnementales d'origine anthropique proviennent de l'usage industriel et militaire de la radioactivité, et sont associées aux retombées atmosphériques des essais d'armes atomiques, aux accidents nucléaires et aux rejets d'installations nucléaires en fonctionnement normal.

Expositions environnementales naturelles

Les études menées sur des mineurs et celles conduites en population générale ont montré une association significative entre l'exposition cumulée au radon et le risque de cancer du poumon. Le cancer du poumon est à ce jour le seul effet sanitaire pour lequel une telle association avec le radon a été démontrée. Plusieurs études ont été réalisées sur d'autres maladies telles que la leucémie infantile, les cancers de la peau, du rein ou du cerveau, mais les résultats sont discordants sur l'association entre l'exposition au radon et la survenue de ces maladies (Laurier et al. 2023a).

En France, deux études écologiques (voir glossaire) ont examiné les risques de cancers infantiles associés à l'exposition aux rayonnements ionisants d'origine naturelle. La première étude a examiné l'incidence des tumeurs du système nerveux central sur environ 5 500 cas présentant une dose au cerveau cumulée depuis la naissance estimée à 6,3 mGy en moyenne. Globalement, aucune association n'a été observée entre le risque de tumeurs du système nerveux central chez l'enfant et la dose de rayonnements gamma (Berlivet et al. 2020). La deuxième étude a examiné le risque de leucémie aiguë chez l'enfant, en considérant l'exposition au moment du diagnostic d'une part (Demoury et al. 2017), puis au moment de la naissance d'autre part (Berlivet et al. 2021). Bien que basée sur un effectif de 6 000 cas de leucémie aiguë d'enfants ayant reçu en moyenne 6,5 mGy cumulés à la moelle osseuse, l'étude n'a montré aucune association entre l'exposition aux rayonnements d'origine naturelle et l'incidence de la leucémie aiguë chez l'enfant.

En Suisse, une étude a analysé l'association entre l'incidence de cancer chez l'enfant et le rayonnement tellurique, le rayonnement cosmique et l'exposition due aux dépôts de césium 137 provenant de l'accident de Tchernobyl. Cette étude a porté sur près de 3,5 millions d'enfants âgés de moins de 16 ans pour lesquels des données géoréférencées sur leur lieu de résidence étaient disponibles, incluant plus de 3 000 cas de cancers. La dose moyenne cumulée depuis la naissance était de 8 mSv (variant de 0 à 31 mSv). Les auteurs ont observé une relation positive significative entre l'exposition aux rayonnements d'origine environnementale et le risque de cancer observé chez les enfants, en particulier la leucémie et les tumeurs du système nerveux central (Mazzei-Abba et al. 2021).

Deux articles de synthèse ont rassemblé l'ensemble des résultats disponibles sur l'association entre le risque de cancer chez l'enfant et l'exposition environnementale. Les auteurs ont conclu qu'il est difficile de tirer des conclusions fermes sur la base des résultats actuellement disponibles, en particulier du fait des difficultés à obtenir des estimations précises de doses individuelles ou du faible effectif de certaines études (Mazzei-Abba et al. 2020 ; Kendall et al. 2021).

En Inde, la région du Kérala présente un niveau élevé de radioactivité naturelle (dose estimée à 8 mGy/an en moyenne). Alors qu'aucun résultat n'avait été publié depuis près de 10 ans sur la cohorte (voir glossaire) mise en place dans cette région, une nouvelle analyse de l'incidence du cancer (en excluant les leucémies) a été publiée sur une cohorte de plus de 149 000 adultes suivis en moyenne pendant 19 ans. Les auteurs ont observé une relation dose-réponse négative mais non significative entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de cancer (hors leucémie), après ajustement sur le niveau d'éducation et la consommation d'alcool et de tabac (Jayalekshmi et al. 2021).

Expositions environnementales anthropiques

Les études sur la santé des populations résidant à proximité de sites nucléaires ont majoritairement porté sur le risque de leucémie chez l'enfant. En situation de fonctionnement normal, les rejets provenant d'installations nucléaires conduisent globalement à des doses inférieures à 0,05 mSv par an. Une revue de la littérature publiée en 2008 a conclu que ces études n'indiquaient pas de risque accru de leucémie chez les enfants (Laurier et al. 2008). Dans une étude publiée la même année, une augmentation du risque de leucémie a été observée chez les enfants âgés de moins de 5 ans vivant dans un rayon de 5 km autour des centrales nucléaires allemandes (Kaatsch et al. 2008). En Belgique et en France, un excès de risque de leucémie infantile a également été observé dans un périmètre de 5 km autour des centrales nucléaires de chaque pays, en particulier chez les enfants âgés de moins de 5 ans (Sermage-Faure et al. 2012 ; Demoury et al. 2021). Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé dans d'autres études menées en Finlande (Heinavaara et al. 2010), Suisse (Spycher et al. 2011), Grande-Bretagne (Bithell et al. 2013) et Canada (Lane et al. 2013) ou lorsqu'un découpage géographique basé sur la distribution spatiale des rejets atmosphériques était pris en compte (Sermage-Faure et al. 2012).

De nombreux articles ont été publiés sur les conséquences sanitaires 35 ans après l'accident nucléaire de Tchernobyl et 10 ans après celui de Fukushima, notamment un article de synthèse portant sur les risques sanitaires liés ou non aux rayonnements ionisants (Cléro et al. 2021). Cette synthèse a souligné l'importance du suivi épidémiologique des populations impactées par un accident nucléaire et a également détaillé les limites à l'interprétation, liées par exemple à la qualité de la reconstruction des doses, la difficulté d'assurer un suivi sur le long terme ou l'impact du dépistage pour le risque de cancer de la thyroïde. A ce jour, l'augmentation de la fréquence des cancers de la thyroïde chez l'enfant est le principal effet sanitaire associé aux retombées radioactives de l'accident de Tchernobyl, ainsi que l'augmentation du risque de leucémie chez les liquidateurs. Comparativement, les rejets atmosphériques de Tchernobyl étaient beaucoup plus élevés que ceux de Fukushima : par exemple, les doses absorbées à la thyroïde des personnes évacuées variaient de moins de 50 mGy à plus de 5 Gy à Tchernobyl (plusieurs centaines de personnes évacuées ayant reçu des doses supérieures à 5 Gy) contre moins de 1 mGy à environ 15 mGy à Fukushima (jusqu'à environ 20 mGy pour les non-évacués). D'après l'UNSCEAR, les risques sanitaires radio-induits potentiels, incluant les cancers de la thyroïde, seront difficilement discernables à Fukushima étant donné le faible niveau d'exposition aux rayonnements ionisants (UNSCEAR 2021).

2.1.2 Etudes épidémiologiques sur les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants

Les études épidémiologiques sur les travailleurs exposés aux rayonnements ionisants apportent un complément d'information majeur aux résultats issus de l'étude des survivants japonais des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki en 1945 (dénommée *Life Span Study (LSS)*, voir chapitre ci-après), résultats sur lesquels repose principalement le système de radioprotection actuel (Wakeford 2018, 2021, 2022a ; Rühm et al. 2022). En effet, contrairement aux survivants japonais qui ont reçu une dose unique de rayonnements (exposition aiguë), les travailleurs cumulent dans le temps, généralement pendant de nombreuses années, de faibles doses répétées de rayonnements ionisants.

Au Royaume-Uni, une large cohorte de travailleurs de l'industrie nucléaire permet d'estimer le risque de cancer en lien avec l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants parmi plus de 170 000 individus. Dans les analyses les plus récentes, les travailleurs ont été suivis 32 ans en moyenne. La dose externe cumulée par les travailleurs durant leur activité professionnelle était de 25 mSv en moyenne, sur la base des enregistrements des dosimètres individuels. Les résultats ont montré une relation significative entre la dose cumulée et le risque de cancer solide. Cette relation restait significative même lorsque la gamme de doses était restreinte à moins de 100 mSv. Les auteurs ont conclu que leur étude fournit des preuves directes du risque de cancer lié aux expositions professionnelles aux rayonnements externes à faibles doses et faibles débits de dose, avec des résultats cohérents avec les estimations de risque dérivées de la *LSS* (Haylock et al. 2018). Des analyses complémentaires ont permis d'affiner l'estimation de la forme de la relation dose-réponse pour les cancers solides et de considérer certains sites de cancer spécifiques (Hunter et al. 2022a). Les auteurs ont par ailleurs confirmé une association entre la dose et le risque de leucémie (Gillies et al. 2019). Une association dose-réponse statistiquement significative a également été observée pour l'incidence du lymphome non hodgkinien et du myélome multiple (Hunter et al. 2022b).

En France, la cohorte *SELTIME* inclut plus de 80 000 travailleurs du nucléaire employés par le CEA, Orano ou EDF. Durant le suivi de la mortalité de 1968 à 2014, 15 695 décès ont été observés. L'âge moyen atteint à la fin du suivi était de 63 ans. Une association significative a été observée pour le risque de leucémie (hors leucémies lymphoïdes chroniques, considérées comme non radio-induites). Les analyses ont également montré que le risque de décès dus à des cancers solides est associé de manière positive mais non significative à l'exposition cumulée des travailleurs aux rayonnements ionisants (Laurent et al. 2022).

INWORKS est une étude internationale sur les travailleurs de l'industrie nucléaire. La cohorte inclut 310 000 travailleurs de France, du Royaume-Uni et des États-Unis, qui ont été suivis pendant 35 ans en moyenne. Parmi

les travailleurs avec une exposition non nulle, les doses cumulées sur l'ensemble de la vie professionnelle étaient de 21 mGy en moyenne. Les premiers résultats de cette étude ont montré une association statistiquement significative entre le risque de décès par leucémie et la dose cumulée par les travailleurs, cette association étant particulièrement forte pour la leucémie myéloïde chronique (Leuraud et al. 2015). Des résultats récents ont confirmé une relation dose-réponse significative pour l'ensemble des cancers solides, même lorsque la gamme de doses cumulées était restreinte à moins de 50 mGy (Richardson et al. 2023). Le risque de cancer estimé par unité de dose de rayonnements chez les travailleurs était similaire aux estimations dérivées du suivi des survivants japonais de la LSS (Leuraud et al. 2021), suggérant un faible impact du débit de dose.

Les premiers résultats issus du projet *Million Person Study* en cours aux Etats-Unis ont été publiés (Boice et al. 2022a ; 2022b ; 2023). En particulier, une étude du risque de leucémie et de cancer a été réalisée sur une cohorte de 135 000 travailleurs de centrales nucléaires américaines. La dose cumulée par les travailleurs durant leur activité professionnelle était de 49 mSv en moyenne. Les analyses ont montré une relation dose-réponse significative mais faible pour les leucémies autres que la leucémie lymphoïde chronique, mais pas d'association pour l'ensemble des cancers solides (Boice et al. 2022b).

Une revue de la littérature portant sur les personnels médicaux exposés aux rayonnements ionisants suggère un risque accru de cancer pour les professionnels de santé, généralement associé aux périodes d'exposition les plus anciennes, et donc aux doses les plus élevées (Chartier et al. 2020). L'absence de reconstitution détaillée des doses reçues par les professionnels constitue une limite majeure de la plupart de ces études et en atténue le caractère informatif. En Corée du Sud, le suivi d'une cohorte de près de 94 000 professionnels médicaux en radiologie surveillés par le port de dosimètres individuels n'a pas mis en évidence d'association significative entre le risque de cancer solide ou de leucémie et la dose cumulée par les travailleurs durant leur activité professionnelle qui était de 7 mSv en moyenne (Lee et al. 2021). Aux États-Unis, une analyse de la mortalité due aux cancers a été réalisée sur une cohorte de plus de 109 000 personnels médicaux. La dose cumulée par les travailleurs durant leur activité professionnelle était estimée à 63 mSv en moyenne. Une relation dose-réponse faible mais significative a été observée pour le cancer du poumon mais pas pour la leucémie, ni les cancers du sein et du cerveau (Boice et al. 2023).

2.1.3. Etudes épidémiologiques de patients d'imagerie médicale

Des publications récentes ont porté sur le risque de cancer après scanner durant l'enfance. Deux publications majeures sont issues du projet *EPI-CT*, rassemblant neuf cohortes européennes d'enfants, dont la cohorte française « *Enfant Scanner* », et qui avait pour objectif d'étudier le risque de cancer après un ou plusieurs examens scanner dans l'enfance. Plus d'un million d'enfants ont été suivis sur une période variant de 1977 à 2014 selon les pays. S'agissant des scanners de la tête et du cou, la dose cumulée reçue au cerveau était de 47 mGy en moyenne. Une relation positive statistiquement significative a été observée entre le nombre d'examens scanners de la tête ou du cou réalisés et l'apparition d'une tumeur cérébrale maligne (Hauptman et al. 2023). Tenant compte en outre des examens scanners du thorax et de l'abdomen, la dose cumulée reçue à la moelle osseuse était de 16 mGy en moyenne. Un risque statistiquement significatif de développer une hémopathie maligne a été associé à la dose reçue (Bosch de Baesa et al. 2023). La grande taille de l'étude a permis de réaliser des analyses complémentaires qui ont conforté les résultats obtenus.

S'agissant plus particulièrement de la cohorte française « *Enfant Scanner* », une nouvelle analyse a été publiée depuis sa participation au projet *EPI-CT*, avec inclusion de nouveaux patients, extension du suivi et collecte d'information sur les facteurs de prédisposition au cancer des enfants. L'analyse a inclut plus de 103 000 patients, dont 3 % avec des facteurs de prédisposition au cancer. Les doses cumulées moyennes étaient de 28 et 10 mGy pour le cerveau et la moelle osseuse, respectivement. Les résultats ont montré des relations dose-réponse statistiquement significatives pour les tumeurs du système nerveux central et la leucémie, même après exclusion des patients avec facteurs de prédisposition au cancer (Foucault et al. 2022).

Dans une étude portant sur plus de 2 millions d'enfants de moins de 19 ans en Corée du Sud, une fréquence statistiquement plus élevée d'apparition d'une hémopathie maligne a été observée chez les enfants ayant fait l'objet d'un examen scanner de la tête après un traumatisme crânien mineur par rapport à la fréquence observée chez les enfants n'ayant pas eu un tel examen scanner (Lee et al. 2024).

Une méta-analyse (voir glossaire) a été réalisée sur le risque de cancer à long terme chez les enfants/adolescents atteints de scoliose et suivis par examens radiographiques répétés entre 1912 et 1990. Au total, 9 études ont été retenues, incluant près de 19 000 patients atteints de scoliose. Le nombre moyen de radiographies de la colonne vertébrale complète était de 23 (intervalle de 0 à 618) et la dose cumulée au sein était de 110 mGy en moyenne. Par rapport aux témoins, les taux d'incidence chez les patients atteints de scoliose étaient statistiquement plus élevés pour le cancer du sein et pour l'ensemble des cancers (Luan et al. 2020).

Les premiers éléments indiquant que de faibles doses de rayonnements *in utero* pouvaient augmenter le risque ultérieur de cancer ont été publiés au milieu des années 1950, sur la base d'une étude cas-témoins (voir glossaire) dénommée *Oxford Survey of Childhood Cancers (OSCC)* réalisée sur la mortalité par cancer chez l'enfant après examen radiographique de l'abdomen de la mère enceinte. En 2021, une analyse de l'ensemble des données disponibles a été réalisée. Les auteurs ont comparé les résultats de l'*OSCC* avec ceux de toutes les études combinées (hors *OSCC*). Globalement, les risques relatifs estimés étaient compatibles entre ceux de l'*OSCC* et ceux de toutes les autres études combinées (Wakeford et Bithell 2021). Les résultats épidémiologiques actuellement disponibles confirment donc l'existence d'un excès de risque de cancer chez l'enfant après exposition *in utero* aux rayonnements pour diagnostic médical (Little et al. 2022).

2.1.4 Etudes épidémiologiques des survivants des bombardements atomiques

Depuis sa mise en place en 1950, l'étude de cohorte sur les survivants japonais des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki en août 1945, la *LSS*, a fait l'objet de nombreuses publications et continue encore à ce jour d'apporter des connaissances sur les effets des radiations. Cette cohorte inclut plus de 86 000 individus pour lesquels une dose individuelle de radiation a été reconstituée. Les participants de cette étude, des hommes et des femmes exposés à tout âge (y compris *in utero*), continuent d'être suivis sur leur vie entière (58 % de personnes décédées en 2003). L'exposition est essentiellement externe (rayonnements gamma et neutrons) et a été délivrée sur une très courte durée. Les doses reconstituées prennent des valeurs de zéro à plusieurs Gy corps entier, 80 % de la cohorte ayant reçu des doses inférieures à 100 mGy.

Durant ces dernières années, de nouvelles analyses du risque de mortalité et d'incidence de cancer ont été publiées sur cette cohorte, avec une durée de suivi étendue et une nouvelle révision de la dosimétrie. En particulier, des analyses ont été menées pour des sites anatomiques spécifiques de cancer : le sein (Brenner et al. 2018), le tractus digestif (Sakata et al. 2019 ; Sugiyama et al. 2020), l'utérus et les ovaires (Utada et al. 2019 ; Utada et al. 2021), le cerveau (Brenner et al. 2020), le foie (French et al. 2020), la prostate, le rein et la vessie (Mabuchi et al. 2021 ; Grant et al. 2021).

Des analyses de l'ensemble des cancers solides ont montré des différences dans l'estimation de la forme de la relation dose-réponse entre les données de mortalité et d'incidence, ou entre les hommes et les femmes (Little et al. 2020; Grant et al. 2021; Little et Hamada 2022). Pour tenter d'expliquer ces différences, Brenner et al. (2022) ont étudié de façon détaillée les paramètres susceptibles d'influer sur l'estimation de la relation dose-réponse. Les différences observées pourraient s'expliquer par une contribution différente des types de cancer en fonction du temps depuis l'exposition, et entre les hommes et les femmes. Par ailleurs, des analyses en fonction de l'âge au moment de l'exposition montrent que les indications de courbure de la relation dose-réponse sont principalement observées chez les survivants exposés avant l'âge de 20 ans (Brenner et al. 2022). Ces résultats suggèrent que l'analyse groupée de l'ensemble des cancers solides n'est pas la méthode optimale pour évaluer le risque de cancer radio-induit, et qu'une analyse par site ou groupes de sites de cancer semble aujourd'hui préférable (Cologne et al. 2019). Une analyse de la mortalité par cancer solide a été réalisée chez les survivants japonais exposés *in utero* à Hiroshima ou Nagasaki lors des bombardements atomiques avec un suivi

jusqu'en 2012. Une relation dose-réponse a été observée chez les femmes, mais pas chez les hommes. Néanmoins, 14 % des survivants exposés *in utero* étaient décédés à la fin du suivi, de sorte que la plupart des données de mortalité concernant ces survivants restent à venir (Sugiyama et al. 2021).

2.1.5 Synthèses et méta-analyses des risques sanitaires aux faibles doses

En complément des travaux portant sur les situations d'exposition spécifiques détaillées dans les chapitres précédents, plusieurs synthèses générales (revues de la littérature, méta-analyses, analyses conjointes) ont été publiées durant les dernières années sur le risque de cancer aux faibles doses, pour l'ensemble des cancers ou pour certains sites spécifiques de cancer. Les principaux résultats sont résumés ci-dessous.

L'étude *PIRATES* est une analyse conjointe du risque de cancer de la thyroïde associé à l'exposition à de faibles doses de rayonnements (< 200 mGy) pendant l'enfance (âge au moment de l'exposition < 19 ans). Les données de huit cohortes de patients exposés lors d'actes médicaux thérapeutiques et celles des survivants des bombardements atomiques au Japon ont été combinées, aboutissant à un total de plus de 107 000 personnes suivies 41 ans en moyenne. L'analyse a confirmé l'existence d'une relation dose-réponse linéaire pour le cancer de la thyroïde, avec un risque plus important associé à un jeune âge au moment de l'exposition et à un jeune âge atteint en fin de suivi épidémiologique (Lubin et al. 2017).

Une analyse conjointe du risque de leucémie associé à une exposition à de faibles doses de rayonnements (< 100 mSv) dans l'enfance (âge au moment de l'exposition < 21 ans) a également été réalisée. L'étude combinait les données de huit cohortes de patients exposés lors d'actes médicaux diagnostiques ou thérapeutiques et celles des survivants des bombardements atomiques au Japon, pour un total de plus de 262 000 individus suivis 20 ans en moyenne. Les résultats ont confirmé l'existence d'une relation dose-réponse positive en-dessous de 100 mSv et même en-dessous de 20 mSv pour les leucémies lymphoblastiques aiguës (Little et al. 2018).

Une méta-analyse du risque radio-induit de cancer solide a été réalisée dans les cohortes exposées à de faibles débits de dose (Shore et al. 2017). L'analyse a porté sur 22 études épidémiologiques, incluant au total les données de plus de 900 000 personnes. Pour chaque étude à faibles débits de dose, les risques estimés ont été comparés à ceux dérivés de la cohorte *LSS* sur des survivants des bombardements atomiques au Japon, afin d'évaluer l'effet du débit de dose sur le risque de cancer lié aux rayonnements. L'analyse combinée des 22 études à faibles débits de dose a montré une estimation de risque similaire à celle déduite de la *LSS*. Dans une analyse de sensibilité restreinte aux études ayant des doses moyennes inférieures à 100 mGy, l'estimation de risque basée sur les études à faibles débits de dose est toujours significative et similaire à celle dérivée de la *LSS* (Shore et al. 2017).

Le Conseil National de la Radioprotection américain (NCRP) a examiné la validité du modèle linéaire sans seuil, qui suppose une relation directement proportionnelle entre la dose due à une exposition aux rayonnements ionisants et le risque de cancer, sans valeur de dose en-dessous de laquelle ce risque serait nul. Pour cela, les auteurs ont réalisé un examen critique de 29 études ou groupes d'études épidémiologiques publiées après 2000, portant sur des expositions professionnelles, médicales et environnementales. La qualité de chaque étude et son degré d'adéquation avec une relation linéaire sans seuil ont été évalués. Au total, le rapport a conclu que la majorité des études évaluées, dont celles ayant les plus hauts niveaux de qualité, présente une bonne cohérence avec l'hypothèse d'une absence de seuil pour les cancers solides et pour la leucémie (NCRP 2018 ; Shore et al. 2018).

Un rapport de l'Office Fédéral de Santé Publique de Suisse a également fait le point en 2018 sur l'état des connaissances concernant les risques des expositions aux rayonnements ionisants aux faibles doses. Sur la base de cette synthèse, les auteurs ont conclu que les résultats récents confortent l'existence d'un risque de cancer associé à des expositions aux rayonnements ionisants aux faibles doses et l'absence de seuil de dose en-dessous duquel l'innocuité d'une exposition, aussi faible soit-elle, serait démontré (Conseil Fédéral 2018).

L'Institut National du Cancer aux Etats-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 transfert d'énergie linéique (Berrington de Gonzales et al. 2020). Les analyses ont porté sur 22 études avec des doses moyennes inférieures à 100 mSv. Le premier objectif était de procéder à une évaluation de l'impact potentiel des facteurs de confusion et des biais (voir glossaire) aux faibles doses (Schubauer-Berigan et al. 2020 ; Gilbert et al. 2020). Cette analyse systématique a montré que si les études épidémiologiques récentes sont caractérisées par plusieurs limites méthodologiques, seules quelques-unes peuvent être biaisées vers une surestimation du risque. Une relation dose-réponse positive persiste après exclusion de ces études (Hauptmann et al. 2020). Le second objectif était de réaliser une méta-analyse. Les auteurs ont conclu que les études épidémiologiques récentes confirment directement l'existence d'excès de risque de cancer dus à de faibles doses de rayonnements ionisants (Hauptmann et al. 2020).

L'UNSCEAR a réalisé une évaluation des incertitudes associées aux projections de risque pour différents cancers liés à l'exposition aux rayonnements ionisants, en particulier les risques de leucémie, de cancers solides et plus spécifiquement de cancer de la thyroïde, sur la base de scénarios d'exposition réalistes (UNSCEAR 2020). Une approche de propagation des incertitudes a été appliquée pour calculer les intervalles de crédibilité, reflétant à la fois l'incertitude statistique et l'impact potentiel de sources d'incertitudes supplémentaires (populations sélectionnées, évaluation de l'exposition, évaluation des résultats sanitaires, conception de l'étude, facteurs de confusion, etc.). Les résultats ont montré que les incertitudes estimées étaient généralement faibles (moins d'un facteur 1,5) et rarement supérieures à un facteur 2 (UNSCEAR 2020).

Rühm et al. (2022) ont réalisé une synthèse des données épidémiologiques récentes sur les risques de cancer liés à de faibles doses de rayonnements. Les auteurs ont souligné que globalement, les résultats aujourd'hui disponibles sont basés sur des études incluant plusieurs millions d'individus, dont beaucoup ont été suivis pendant plus d'un demi-siècle. Ils ont conclu que ces résultats confirment l'existence d'un accroissement du risque de cancers associé à l'exposition aux rayonnements ionisants à des doses supérieures à 100 mGy et renforcent l'hypothèse de la persistance d'une relation dose-réponse à des doses inférieures à 100 mGy. Les résultats obtenus après des expositions prolongées (par exemple chez les travailleurs du nucléaire) démontrent que de faibles doses cumulées pendant de nombreuses années à de faibles débits de dose peuvent avoir des effets sur la santé (Rühm et al. 2022).

Enfin, l'IRSN a récemment publié un article de position sur le modèle linéaire sans seuil. La synthèse des résultats scientifiques des deux dernières décennies en radiobiologie ou en épidémiologie ne démontre pas l'existence d'un seuil de dose en-dessous duquel le risque de cancer associé aux rayonnements serait nul. Des incertitudes persistent mais un tel seuil de dose, s'il existe, ne peut être supérieur à quelques dizaines de mGy. L'IRSN conclut que les connaissances scientifiques actuellement disponibles ne remettent pas en cause l'utilisation du modèle linéaire sans seuil 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 (Laurier et al. 2023b).

2.2. Résultats récents sur les risques de pathologies non cancéreuses à faibles doses

Les résultats des études épidémiologiques sur les pathologies autres que le cancer étant nettement moins nombreux, cette section est structurée par type de pathologies et non selon la nature des expositions.

Les pathologies autres que le cancer ont longtemps été considérées comme des effets dus à de fortes doses, avec un seuil de dose en-dessous duquel ce type d'effet ne peut survenir. Néanmoins, durant les dernières années, plusieurs études suggèrent l'existence de tels effets également à des doses plus faibles, c'est à dire à des niveaux de dose modérés ou faibles (voir tableau 1).

2.2.1 Maladies du système circulatoire

Les maladies du système circulatoire représentent une charge sanitaire et une cause de décès majeures dans de nombreux pays. Il est aujourd'hui largement établi que de fortes doses de rayonnements ionisants provoquent des lésions du cœur et des vaisseaux sanguins et induisent une augmentation de l'incidence de maladies du système circulatoire chez les personnes exposées, une ou deux décennies après l'exposition. A des fins de protection radiologique, la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) a proposé un seuil de dose de 500 mGy au cœur ou au cerveau pour les maladies du système circulatoire (ICRP 2012).

Une analyse du risque sur la vie entière de décès par maladie du système circulatoire a été réalisée sur la base des dernières données des survivants des bombardements atomiques japonais (dosimétrie révisée de 2022, mortalité suivie jusqu'en 2003). Les auteurs ont utilisé différents modèles de relation dose-réponse et des techniques pour ajuster les erreurs dans les estimations de dose. Les calculs ont été réalisés pour une dose de 100 mGy, en utilisant des taux de base des maladies issus de la population britannique. Pour comparaison, la même approche a été appliquée aux cancers solides. Selon ces calculs, le risque attribuable aux maladies du système circulatoire serait de l'ordre de 40 % à 60 % de celui estimé pour les cancers solides (Little et al. 2020).

Little et al. (2021) ont effectué une analyse de l'ensemble des données disponibles sur les risques de maladie du système circulatoire aux doses faibles à modérées. Les auteurs ont globalement confirmé leurs résultats antérieurs, en mettant en évidence un excès de risque statistiquement significatif pour les principaux types de maladies du système circulatoire, en particulier les cardiopathies ischémiques et les accidents vasculaires cérébraux. Néanmoins, les auteurs ont souligné la difficulté d'interprétation des résultats, du fait en particulier d'hétérogénéités et d'incohérences dans ces résultats, ainsi que d'indications de non-linéarité de la relation dose-réponse pour les accidents vasculaires cérébraux (Little et al. 2021). En 2023, les auteurs ont étendu leur méta-analyse à 93 études pertinentes. Les résultats ont montré une relation statistiquement significative avec la dose pour toutes les maladies cardiovasculaires et pour les quatre principaux sous-types de maladies cardiovasculaires (cardiopathies ischémiques, autres cardiopathies, maladies cérébrovasculaires, toutes les autres maladies cardiovasculaires). Une hétérogénéité entre les études a été observée, mais celle-ci est nettement réduite lorsque l'analyse est limitée aux études de meilleure qualité ou à celles portant sur des doses modérées (< 500 mGy) ou de faibles débits de dose (< 5 mGy/h) (Little et al. 2023).

Au cours de la dernière décennie, des résultats indiquant une augmentation des risques à des niveaux de doses et de débits de dose plus faibles se sont accumulés. Cependant, les incertitudes relatives à la forme de la dose-réponse, au seuil de dose (s'il existe) et à la contribution d'autres facteurs de risque de maladies du système circulatoire sont considérables aux faibles doses. Les données épidémiologiques actuellement disponibles doivent donc être considérées avec précaution (Wakeford 2022b). Il apparaît important d'identifier les facteurs potentiels (par exemple, le sexe, l'âge, le mode de vie, les coexpositions, les comorbidités, la génétique et l'épigénétique) qui peuvent modifier le risque. Plusieurs auteurs ont souligné les lacunes existant dans les connaissances disponibles et ont proposé des orientations futures de recherche (Tapio et al. 2021 ; Hamada 2023).

2.2.2 Maladies du système nerveux central

Au cours des dernières années, les questions sur des effets possibles d'une exposition aux rayonnements ionisants à des doses faibles à modérées sur les fonctions cognitives se sont renforcées. Un groupe d'experts, réunis dans le cadre de la plateforme européenne MELODI, a fait une synthèse de l'état des connaissances sur le sujet. Si à fortes doses (au-delà de 500 mGy), les rayonnements ionisants sont un facteur de risque établi de troubles cognitifs, les résultats sur les risques aux doses faibles à modérées restent parcellaires. Une meilleure caractérisation des effets considérés est nécessaire, ainsi qu'une meilleure prise en compte des variations du risque en fonction de l'âge. De plus, les mécanismes à l'origine des effets cognitifs induits par les rayonnements

ne sont pas clairs et sont susceptibles d'impliquer plusieurs voies biologiques et différents types de cellules. Les auteurs ont conclu que des recherches bien menées sur de grandes cohortes épidémiologiques et des études expérimentales sur des modèles animaux appropriés sont nécessaires pour améliorer la compréhension des effets cognitifs induits par les rayonnements (Pasqual et al. 2021).

Lopes et al. (2022) ont réalisé une analyse systématique de la littérature épidémiologique pertinente publiée entre 2000 et 2022. Au total, 45 publications ont été identifiées, portant sur des situations d'exposition diverses (bombe atomique, expositions professionnelles, environnementales et médicales). La méta-analyse a montré des relations dose-réponse significatives pour les maladies cérébrovasculaires et pour la maladie de Parkinson. Les auteurs ont conclu qu'une exposition aux rayonnements ionisants à doses faibles à modérées chez l'adulte pouvait avoir des effets sur les maladies non cancéreuses du système nerveux central (Lopes et al. 2022).

Une autre méta-analyse de 18 études publiées au cours des 20 dernières années a été réalisée. Un risque relatif significativement augmenté a été observé pour la démence et pour l'incidence de la maladie de Parkinson en comparant les individus ayant reçu 100 mSv à ceux n'ayant pas été exposés aux rayonnements. Les auteurs ont conclu que leurs résultats indiquent que l'exposition aux rayonnements ionisants augmente le risque de démence, mais qu'ils doivent être interprétés avec prudence en raison du petit nombre d'études disponibles (Srivastava et al. 2023).

Une méta-analyse a également été réalisée aux Etats-Unis sur six cohortes du projet *Million Person Study* (personnel médical, radiographes industriels, travailleurs des centrales nucléaires, vétérans des essais nucléaires et travailleurs du projet Manhattan). Les résultats ont montré un excès de risque relatif significatif de mortalité par maladie de Parkinson pour une dose de 100 mGy au cerveau. Les auteurs ont conclu qu'il existe des preuves cohérentes que la maladie de Parkinson est associée à la dose de rayonnements au cerveau (Dauer et al. 2023).

Néanmoins, la plupart de ces résultats sont très récents et leur interprétation nécessite une consolidation des connaissances dans les années à venir.

2.2.3 Opacités cristalliniennes

En 2012, la CIPR a réduit le seuil de dose proposé pour la radioprotection des cataractes à 500 mGy au cristallin. La CIPR a indiqué que ce changement était principalement basé sur des résultats épidémiologiques (ICRP 2012).

Une synthèse des connaissances sur les cataractes radio-induites a récemment été réalisée par un groupe d'experts réunis dans le cadre de la plateforme européenne MELODI (pour *Multidisciplinary European Low Dose Initiative*) dédiée à la recherche sur les risques associés aux faibles doses de rayonnements ionisants. L'objectif était de discuter des études épidémiologiques et cliniques récentes, des techniques d'examen ophtalmologique, des connaissances biologiques et mécanistiques, et d'identifier les besoins en termes de recherche. Les auteurs recommandent en particulier d'étudier l'effet des rayonnements ionisants sur le cristallin dans le contexte des effets systémiques plus larges, y compris sur la rétine, le cerveau et d'autres organes (Ainsbury et al. 2021).

Une analyse des données épidémiologiques récentes sur le risque de cataracte montre des excès de risque de cataractes corticales et sous-capsulaires postérieures à des doses faibles à modérées (Little et al. 2021). Par ailleurs, les autres facteurs de risque connus de cataracte, tels que l'exposition aux UV solaires, le diabète, le surpoids, le tabagisme, les corticostéroïdes et les traumatismes oculaires n'apparaissent pas comme des facteurs de confusion de la relation dose-réponse aux rayonnements (Little et al. 2021).

Un projet de recherche européen sur les cataractes radio-induites a fourni des résultats sur les mécanismes d'induction des cataractes par les rayonnements et sur les effets de l'âge et du débit de dose. Par ailleurs, les résultats suggèrent que les lésions précoces induites par les rayonnements ionisants sont mieux représentées par un modèle à seuil, tandis que les manifestations tardives sont mieux décrites par un modèle sans seuil de dose (Ainsbury et al. 2022).

Hamada (2023) a réalisé une synthèse des connaissances sur le risque de cataracte et les rayonnements ionisants. Il souligne que dans les années récentes, des risques accrus de cataracte ont été signalés dans plusieurs cohortes pour des doses inférieures à 500 mGy, y compris chez les personnes exposées de manière prolongée ou chronique. L'existence d'un seuil de dose pour l'induction de cataractes par les rayonnements ionisants apparaît moins évidente avec un suivi plus long. Par ailleurs, de nouveaux résultats suggèrent un lien avec un risque de glaucome et de rétinopathie diabétique (Hamada 2023).

2.2.4 Effets héréditaires

Si des preuves d'effets héréditaires (c'est à dire des effets sur la descendance d'individus exposés) ont été observés expérimentalement sur des animaux (rongeurs), l'existence d'effets héréditaires attribuables à l'exposition des parents aux rayonnements ionisants avant la conception n'a jamais été confirmée chez l'humain (ICRP 2007).

Des chercheurs ont analysé des données anciennes collectées entre 1948 et 1954 sur l'issue des grossesses chez des femmes ayant survécu aux bombardements atomiques japonais (Yamada et al. 2021). Des rapports antérieurs (1956, 1981 et 1990) n'avaient pas identifié d'augmentation d'effets indésirables avec la dose. Dans ces nouvelles analyses, les auteurs ont examiné le risque de malformations congénitales majeures et de décès périnataux sur un effectif de plus de 71 000 enfants en utilisant des données de diagnostic consolidées, des estimations de doses aux gonades des parents plus précises et des méthodes d'analyse statistique plus robustes. Les analyses ont montré une association positive, mais non significative, entre l'exposition des parents aux rayonnements et un risque accru de malformations congénitales majeures et de décès périnataux. Les auteurs ont souligné les incertitudes importantes liées à leurs résultats et recommandent une grande précaution dans leur interprétation (Yamada et al. 2021).

Une étude familiale de « trio » (voir glossaire) a été réalisée en Ukraine chez des liquidateurs de Tchernobyl. Les auteurs ont cherché à savoir si les enfants nés de parents exposés à des rayonnements ionisants étaient nés avec davantage de « mutations *de novo* » (mutations présentes chez un enfant et absentes chez ses deux parents) (Bazyka et al. 2020). L'étude a porté sur 130 enfants nés entre 1987 et 2002 et leurs parents. Les doses moyennes aux gonades avant la conception étaient de 365 mGy (entre 0 et 4 080 mGy) et de 19 mGy (entre 0 et 550 mGy) respectivement chez les pères et chez les mères. Dans chaque famille, des prélèvements sanguins ont permis de réaliser un séquençage du génome entier chez les deux parents et un enfant. L'analyse n'a pas révélé de modifications des taux, des distributions ou des types de mutations germinales *de novo* en fonction de la dose. Les auteurs ont conclu que, pour ces niveaux d'exposition, il n'y a pas de preuve d'un effet substantiel sur les mutations germinales *de novo* chez l'humain, ce qui suggère un impact minimal sur la santé des générations suivantes (Yeager et al. 2021).

Une seconde étude familiale de « trio » a été réalisée en Grande-Bretagne chez des vétérans présents lors des essais nucléaires britanniques en Australie et dans le Pacifique Sud, afin d'étudier un éventuel effet transgénérationnel des rayonnements ionisants. Les mutations germinales ont été analysées dans 60 familles (30 familles témoins de militaires n'ayant pas participé aux essais et 30 familles de vétérans des essais nucléaires). L'étude n'a pas montré d'augmentation du nombre total de mutations simples *de novo*, de petites insertions et délétions, de variantes structurelles ni de mutations groupées chez les enfants des vétérans. Les auteurs ont conclu que leurs résultats n'apportent aucune preuve d'une augmentation des mutations dans la lignée germinale de ce groupe de vétérans britanniques des essais nucléaires (Rake et al. 2022 ; Moorhouse et al. 2022). Néanmoins, une limite majeure de l'étude est le manque de données dosimétriques fiables chez les vétérans. Une analyse cytogénétique a également été effectuée, qui n'a pas montré de preuve chromosomique de l'exposition des vétérans aux rayonnements ionisants (Lawrence et al. 2024).

Deux publications récentes fournissent une revue détaillée de la littérature scientifique sur les effets intergénérationnels des expositions aux rayonnements ionisants chez l'humain de 1988 à 2021 (Stephens et al. 2024 ; Amrenova et al. 2024). Après une recherche approfondie dans les bases de littérature scientifique, 136

études ont été sélectionnées comme pertinentes. L'éventail des effets sur la santé pris en compte était très large, incluant des études génétiques (mutations *de novo*), la survenue d'événements sanitaires à la naissance (modification du sexe ratio, faible poids à la naissance, malformations congénitales, mortalité périnatale, etc.), et d'autres effets de santé survenant plus tard dans la vie (détresse, cancer, etc.). Globalement, les résultats ne fournissent pas de preuve solide d'une association significative entre les effets chez les enfants non exposés et l'exposition des parents aux rayonnements avant la conception. Néanmoins, les auteurs soulignent la faible quantité de données disponibles et les fortes limites méthodologiques de certaines des études. Ces résultats ne doivent donc pas être considérés comme la preuve d'une absence d'effet, mais signifient que, si des effets néfastes sur la santé peuvent se produire chez les enfants de parents exposés, ces effets sont faibles et difficiles à mettre en évidence de manière reproductible (Stephens et al. 2024 ; Amrenova et al. 2024).

3. CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Les résultats obtenus en épidémiologie durant les dernières années renforcent clairement les connaissances sur les risques de cancer associés à de faibles doses de rayonnements ionisants. Les résultats montrent aujourd'hui des excès de risque de cancer à des niveaux de dose de l'ordre de ou inférieurs à 100 mGy, au moins pour l'ensemble des cancers et également pour certains types de cancers. Plusieurs synthèses ou analyses conjointes réalisées par des consortiums internationaux (CIPR, NCI, NCRP, UNSCEAR) concluent qu'il existe de plus en plus de preuves des risques de cancer associés aux rayonnements ionisants à faibles doses et que l'hypothèse de l'absence d'un seuil de dose en dessous duquel il n'existerait aucun risque semble pertinente et raisonnable.

La revue des résultats en radiobiologie n'était pas l'objet de la présente synthèse, mais il est intéressant de citer le rapport de l'UNSCEAR sur les mécanismes biologiques du cancer aux faibles doses et faibles débits de dose. Ce rapport visait à synthétiser les connaissances actuelles sur les mécanismes biologiques de l'action des rayonnements à des doses se situant pour la plupart dans la gamme des doses faibles à modérées, pertinentes pour le processus de cancérogenèse. Ce rapport a considéré les mécanismes mutationnels (liés à une modification de l'ADN), mais également les autres mécanismes biologiques pertinents (stimulation de la réparation de l'ADN, modifications de l'expression des gènes, réponse adaptative, effets de voisinage, etc.). S'il est clair que certains mécanismes non mutationnels ne suivent pas des relations linéaires avec la dose, le processus global de cancérogenèse radio-induite comporte une forte composante mutationnelle qui apparaît linéaire avec la dose et se manifeste à des doses de l'ordre de 10 mGy. Les auteurs concluent que l'existence d'un seuil global d'induction du cancer est peu probable et que l'utilisation d'un modèle sans seuil pour l'estimation du risque à des fins de radioprotection reste justifiée (UNSCEAR 2021).

L'ensemble des résultats actuellement disponible indique donc l'existence d'un risque de cancer associé à l'exposition aux rayonnements ionisants à faibles doses. Des incertitudes persistent mais un seuil de dose, s'il existe, ne peut être supérieur à quelques dizaines de mGy. Ces résultats démontrent également que de faibles doses de rayonnements ionisants entraînent de faibles augmentations du risque de cancer. Concernant les très faibles doses, le risque associé reste difficilement discernable. A ces niveaux de dose, il devient difficile d'un point de vue statistique de distinguer l'effet propre des rayonnements de l'effet d'autres facteurs de risque environnementaux concurrentiels.

Pour les pathologies non cancéreuses, de nombreux nouveaux résultats ont été obtenus ces dernières années. Si de plus en plus de résultats épidémiologiques semblent indiquer l'existence d'excès de risque aux doses faibles à modérées, en particulier pour les pathologies de l'appareil circulatoire et les opacités cristalliniennes, les incertitudes restent très importantes et l'hétérogénéité des résultats en fonction des études ou des effets considérés limite fortement la capacité de caractérisation des risques aux faibles doses. Les résultats actuellement disponibles ne fournissent pas de preuve d'un effet de l'exposition des parents aux rayonnements ionisants avant la conception chez leurs descendants.

Plusieurs expertises sont en cours de réalisation dans le cadre de travaux menés par l'UNSCEAR et la CIPR, que ce soit sur les risques de cancers ou de pathologies non cancéreuses (effets héréditaires, effets sur le système circulatoire, l'œil ou le système nerveux) après exposition aux rayonnements ionisants. Ces travaux devraient permettre de consolider les connaissances sur les effets des faibles doses dans les années à venir. Par ailleurs, la CIPR a récemment engagé un processus de mise à jour du système de radioprotection (Clement et al. 2022). Plusieurs groupes de travail ont été mis en place, par exemple sur l'amélioration de la classification des effets des rayonnements sur la santé, sur les facteurs de variation de la réponse individuelle à l'exposition aux rayonnements ou sur les risques de maladies du système circulatoire. Ces groupes de travail devraient également fournir de nouvelles synthèses sur les effets des faibles doses dans les années à venir.

Les résultats obtenus durant ces dernières années démontrent l'intérêt de poursuivre les études épidémiologiques en cours, afin d'augmenter la durée de suivi et permettre de considérer des effets pouvant s'exprimer plusieurs décennies après l'exposition. Ils illustrent aussi l'intérêt des études conjointes internationales, qui permettent d'améliorer la comparabilité des résultats et la capacité de détection des études pour des risques associés à des doses faibles à très faibles. Enfin, la diversification des situations d'expositions considérées par les différentes études mises en œuvre (variété de situations d'expositions professionnelles, environnementales ou médicales) permet indéniablement d'améliorer notre connaissance des risques associés aux expositions aux rayonnements ionisants.

La poursuite des recherches est nécessaire, en radiobiologie pour améliorer les connaissances des mécanismes biologiques et en épidémiologie pour améliorer la quantification des relations dose-réponse aux faibles doses (Laurier et al. 2021). Le développement d'approches multidisciplinaires impliquant la radiobiologie, l'épidémiologie et la modélisation, comme l'approche « *Adverse Outcome Pathway* (AOP) » (Chauhan et al. 2022) ou le développement de modèles mécanistiques, devraient permettre d'intégrer les résultats expérimentaux chez l'animal et observationnels chez l'être humain (NCRP 2020 ; UNSCEAR 2021). *In fine*, ces recherches devraient permettre d'améliorer la détermination des risques aux faibles doses.

GLOSSAIRE DES TERMES EPIDEMIOLOGIQUES

Biais : Un biais existe en épidémiologie lorsque la démarche d'une étude engendre des erreurs dans les résultats de cette étude. Les biais classiques en épidémiologie sont le biais de sélection (lorsque la population étudiée diffère de la population cible), le biais de classification (lorsque des erreurs existent dans l'estimation de l'exposition ou du statut relatif à la maladie étudiée), le biais de mémoire (lorsque la reconstitution des expositions passées dépend de témoignages), le biais de confusion (lorsque la relation entre la pathologie et le facteur étudié dépend d'un autre facteur), le biais de causalité inverse (lorsque l'exposition est due à la pathologie étudiée), le biais d'indication (lorsque l'exposition et la pathologie sont dues à un facteur de prédisposition individuel)...

Cohorte : Ensemble d'individus, partageant un certain nombre de caractéristiques communes, suivis dans le temps à l'échelle individuelle pendant quelques années ou sur la vie entière, afin d'identifier la survenue d'événements de santé en lien avec des facteurs de risque d'intérêt.

Epidémiologie : Science qui étudie la distribution, la fréquence et les déterminants des maladies au sein de populations humaines. L'épidémiologie tente de décrire les différents facteurs (biologiques, environnementaux, mode de vie, etc.) qui influencent la santé et étudie le lien entre l'exposition à ces facteurs de risque et la survenue des événements de santé. L'épidémiologie est une science d'observation qui considère l'humain dans son environnement.

Etude cas-témoins : Etude épidémiologique dans laquelle la fréquence de l'exposition à un facteur de risque dans un groupe de malades (= cas) est comparée à celle d'un groupe de non-malades (= témoins).

Etude de cohorte : Etude épidémiologique dans laquelle la fréquence de survenue d'une maladie dans un groupe de sujets exposés à un facteur de risque est comparée à celle d'un groupe de sujets non exposés à ce même facteur de risque.

Etude de Trio : Protocole d'étude familiale utilisé pour l'analyse des risques héréditaires, reposant sur l'analyse du génome de parents et de leurs enfants, et la recherche de liens entre l'exposition des parents et l'apparition d'indicateurs spécifiques chez les descendants.

Etude écologique : Etude épidémiologique dans laquelle les maladies et les facteurs de risque sont analysés au niveau de groupes d'individus plutôt que sur des données individuelles.

Méta-analyse : synthèse consistant à agréger, selon un protocole reproductible, les résultats de plusieurs études indépendantes identifiées à partir d'une revue systématique de la littérature scientifique, pour produire un indicateur global et robuste car reposant sur un grand nombre de cas étudiés.

RÉFÉRENCES

- Ainsbury EA, Dalke C, Hamada N, Benadjaoud MA, Chumak V, Ginjaume M, Kok JL, Mancuso M, Sabatier L, Struelens L, Thariat J, Jourdain JR. Radiation-induced lens opacities: Epidemiological, clinical and experimental evidence, methodological issues, research gaps and strategy. *Environ Int.* 2021; 146: 106213.
- Ainsbury EA, Dalke C, Mancuso M, Kadhim M, Quinlan RA, Azizova T, Dauer LT, Dynlacht JR, Tanner R, Hamada N. Introduction to the Special LDLensRad Focus Issue. *Radiat Res.* 2022; 197(1): 1-6.
- Amrenova A, Baudin C, Ostroumova E, Stephens J, Anderson R, Laurier D. Intergenerational effects of ionizing radiation: review of recent studies from human data (2018-2021). *Int J Radiat Biol.* 2024; 1-11.
- Bazyka D, Hatch M, Gudzenko N, Cahoon EK, Drozdovitch V, Little MP, Chumak V, Bakhanova E, Belyi D, Kryuchkov V, Golovanov I, Mabuchi K, Illienko I, Belayev Y, Bodelon C, Machiela MJ, Hutchinson A, Yeager M, Berrington de González A, Chanock SJ. Field Study of the Possible Effect of Parental Irradiation on the Germline of Children Born to Cleanup Workers and Evacuees of the Chernobyl Nuclear Accident. *Am J Epidemiol.* 2020; 189(12): 1451-1460.
- Berlivet J, Hémon D, Cléro E, Ielsch G, Laurier D, Guissou S, Lacour B, Clavel J, Goujon S. Ecological association between residential natural background radiation exposure and the incidence rate of childhood central nervous system tumors in France, 2000-2012. *J Environ Radioact.* 2020; 211: 106071.
- Berlivet J, Hémon D, Cléro E, Ielsch G, Laurier D, Faure L, Clavel J, Goujon S. Residential exposure to natural background radiation at birth and risk of childhood acute leukemia in France 1990-2009. *J Environ Radioact.* 2021; 233: 106613.
- Berrington de Gonzalez A, Daniels RD, Cardis E, Cullings H, Gilbert E, Hauptmann M, Kendall G, Laurier D, Linet M, Little M, Lubin JH, Preston D, Richardson DB, Stram D, Thierry-Chef I, Schubauer-Berigan MK. Epidemiological Studies of the Low-dose Ionizing Radiation and Cancer: Rationale and Framework for the Monograph and Overview of Eligible Studies. *JNCI Monographs* 2020; 2020(56): 97-113.
- Bithell JF, Murphy MFG, Stiller CA, Toumpakari E, Vincent T, Wakeford R. Leukaemia in young children in the vicinity of British nuclear power plants: a case-control study. *Br J Cancer.* 2013; 109(11):2880-85.
- Boice JD Jr, Cohen SS, Mumma MT, Golden AP, Howard SC, Girardi DJ, Ellis ED, Bellamy MB, Dauer LT, Samuels C, Eckerman KF, Leggett RW. Mortality among workers at the Los Alamos National Laboratory, 1943-2017. *Int J Radiat Biol.* 2022a; 98(4): 722-749.
- Boice JD Jr, Cohen SS, Mumma MT, Hagemeyer DA, Chen H, Golden AP, Yoder RC, Dauer LT. Mortality from leukemia, cancer and heart disease among U.S. nuclear power plant workers, 1957-2011. *Int J Radiat Biol.* 2022b; 98(4): 657-678.
- Boice JD Jr, Cohen SS, Mumma MT, Howard SC, Yoder RC, Dauer LT. Mortality among medical radiation workers in the United States, 1965-2016. *Int J Radiat Biol.* 2023; 99(2): 183-207.
- Bosch de Basea M, Thierry-Chef I, Harbron R et al. Risk of haematological malignancies from CT radiation exposure in children, adolescents and young adults. *Nat Med.* 2023; 29: 3111-3119
- 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. Incidence of breast cancer in the life span study of atomic bomb survivors: 1958-2009. *Radiat Res.* 2018; 190(4): 433-444.
- Brenner AV, Sugiyama H, Preston DL, Sakata R, French B, Sadakane A, Cahoon EK, Utada M, Mabuchi K, Ozasa K. Radiation risk of central nervous system tumors in the Life Span Study of atomic bomb survivors, 1958-2009. *Eur J Epidemiol.* 2020; 35(6): 591-600.
- Brenner AV, Preston DL, Sakata R, Cologne J, Sugiyama H, Utada M, Cahoon EK, Grant E, Mabuchi K, Ozasa K. Comparison of All Solid Cancer Mortality and Incidence Dose-Response in the Life Span Study of Atomic Bomb Survivors, 1958-2009. *Radiat Res.* 2022; 197(5): 491-508.

Chartier H, Fassier P, Leuraud K, Jacob S, Roy L, Baudin C, Laurier D, Bernier MO. Occupational low-dose irradiation and cancer risk among medical radiation workers. *Occup Med. (Lond)*. 2020; 70(7): 476-484.

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. Adverse outcome pathway: a path toward better data consolidation and global co-ordination of radiation research. *Int J Radiat Biol*. 2022 ; 1-10.

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. Maintenir les recommandations de la CIPR adaptées aux besoins. *Radioprotection* 2022; 57(2): 93–106.

Cléro E, Leuraud K, Laurier D, Tsubokura M. Conséquences sanitaires 35 ans et 10 ans après les accidents nucléaires de Tchernobyl et de Fukushima. *Environ Risque Santé* 2021; 20: 525-534.

Cologne J, Kim J, Sugiyama H, French B, Cullings H, Preston D, Mabuchi K, Ozasa K. Effect of heterogeneity in background incidence on inference about the solid-cancer radiation dose response in atomic bomb survivors. *Radiat Res*. 2019; 192: 388-398.

Conseil Fédéral. Etat des connaissances sur les risques des radiations ionisantes aux faibles doses. Rapport du Conseil Fédéral donnant suite au postulat 08.3475, Fehr Hans-Jürg du 17 septembre 2008. Conseil Fédéral de la Confédération Suisse, Berne, 2 mars 2018.

Dauer LT, Walsh L, Mumma MT, Cohen SS, Golden AP, Howard SC, Roemer GE, Boice JD Jr. Moon, Mars and Minds: Evaluating Parkinson's disease mortality among U.S. radiation workers and veterans in the million person study of low-dose effects. *Z Med Phys*. 2023; S0939-3889(23)00084-3.

Demoury C, Marquant F, Ielsch G, Goujon S, Debayle C, Faure L, Coste A, Laurent O, Guillevic J, Laurier D, Hémon D, Clavel J. Residential exposure to natural background radiation and risk of childhood leukemia in France, 1990–2009. *Environ Health Perspect* 2017; 125(4):714-20.

Demoury C, Faes C, De Schutter H, Carboneille S, Roskamp M, Francart J, Van Damme N, Van Bladel L, Van Nieuwenhuysse A, De Clercq EM. Childhood leukemia near nuclear sites in Belgium: An ecological study at small geographical level. *Cancer Epidemiol*. 2021; 72:101910.

Foucault A, Ancelet S, Dreuil S, Caër-Lorho S, Ducou Le Pointe H, Brisse H, Chateil JF, Lee C, Leuraud K, Bernier MO. Childhood cancer risks estimates following CT scans: an update of the French CT cohort study. *Eur Radiol*. 2022; 32(8): 5491-5498.

French B, Sadakane A, Cologne J, Mabuchi K, Ozasa K, Preston DL. Misclassification of primary liver cancer in the Life Span Study of atomic bomb survivors. *Int J Cancer* 2020; 147(5): 1294-1299.

Gilbert ES, Little MP, Preston DL, Stram DO. Issues in Interpreting Epidemiologic Studies of Populations Exposed to Low-Dose, High-Energy Photon Radiation. *JNCI Monographs* 2020; 2020(56): 176-187.

Gillies M, Haylock R, Hunter N, Zhang W. Risk of Leukemia Associated with Protracted Low-Dose Radiation Exposure: Updated Results from the National Registry for Radiation Workers Study. *Radiat Res*. 2019; 192(5): 527-537.

Grant EJ, Yamamura M, Brenner AV, Preston DL, Utada M, Sugiyama H, Sakata R, Mabuchi K, Ozasa K. Radiation risks for the incidence of kidney, bladder and other urinary tract cancers: 1958-2009. *Radiat Res*. 2021; 195(2): 140-148.

Hamada N. Noncancer Effects of Ionizing Radiation Exposure on the Eye, the Circulatory System and beyond: Developments made since the 2011 ICRP Statement on Tissue Reactions. *Radiat Res*. 2023; 200(2): 188-216.

Hauptmann M, Daniels RD, Cardis E, Cullings H, Kendall G, Laurier D, Linet M, Little M, Lubin JH, Preston D, Richardson DB, Stram D, Thierrychef I, Schubauer-Berigan MK, Gilbert E, Berrington de Gonzalez A. Epidemiological Studies of Low-dose Ionizing Radiation and Cancer: Summary Bias Assessment and Meta-Analysis. *JNCI Monographs* 2020; 2020(56): 188-200.

Hauptmann M, Byrnes G, Cardis E, et al. Brain cancer after radiation exposure from CT examinations of children and young adults: results from the EPI-CT cohort study. *Lancet Oncol* 2023; 24: 45-53.

Haylock RGE, Gillies M, Hunter N, Zhang W, Phillipson M. Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers. *Br J Cancer* 2018; 119(5): 631-637.

Heinavaara S, Toikkanen S, Pasanen K, Pia K. Verkasalo, Kurttio P, Auvinen A. Cancer incidence in the vicinity of Finnish nuclear power plants: an emphasis on childhood leukemia. *Cancer Causes Control*. 2010; 21(4): 587-95.

Hunter N, Haylock RGE, Gillies M, Zhang W. Extended analysis of solid cancer incidence among the Nuclear Industry Workers in the UK: 1955-2011. *Radiat Res*. 2022a; 198(1): 1-17.

Hunter N, Haylock R. Radiation risks of lymphoma and multiple myeloma incidence in the updated NRRW-3 cohort in the UK: 1955-2011. *J Radiol Prot*. 2022b; 42(1).

International Commission on Radiological Protection (ICRP). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. *Ann. ICRP* 2007, 37(2-4), 1-332.

International Commission on Radiological Protection (ICRP). ICRP Statement on Tissue Reactions / Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context. ICRP Publication 118. *Ann ICRP* 2012; 41(1/2).

Jayalekshmi PA, Nair RA, Nair RRK, Hoel DG, Akiba S, Nakamura S, Endo K. Background Radiation and Cancer Excluding Leukemia in Kerala, India –Karunagappally Cohort Study. *Radiat Environ Med*. 2021; 10(2): 74–81.

Kaatsch P, Spix C, Jung I, Blettner M. Childhood leukemia in the vicinity of nuclear power plants in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2008; 105(42): 725-732.

Kendall GM, Little MP, Wakeford R. A review of studies of childhood cancer and natural background radiation. *Int J Radiat Biol*. 2021; 97(6): 769-781.

Lane R, Dagher E, Burt J, Thompson PA. Radiation exposure and cancer incidence (1990 to 2008) around nuclear power plants in Ontario, Canada. *J Environ Prot*. 2013; 4(9): 888-913.

Laurent O, Samson E, Caër-Lorho S, Fournier L, Laurier D, Leuraud K. Updated mortality analysis of SELTINE, the French cohort of nuclear workers, 1968-2014. *Cancers* 2022; 15(1): 79.

Laurier D, Jacob S, Bernier MO, Leuraud K, Metz C, Samson E, Laloi P. Epidemiological studies of leukaemia in children and young adults around nuclear facilities: a critical review. *Radiat Prot Dosimetry* 2008; 132: 182–190.

Laurier D, Rühm W, Paquet F, Applegate K, Cool D, Clement C; International Commission on Radiological Protection (ICRP). Areas of research to support the system of radiological protection. *Radiat Environ Biophys*. 2021; 60(4): 519-530.

Laurier D, Cléro E, Demoury C, Lauzon A, Lecomte J. Chapitre 31 - Rayonnements ionisants. Dans : Isabelle Goupil-Sormany éd. *Environnement et santé publique : Fondements et pratiques*. 2023a; 829-849. Rennes: Presses de l'EHESP. <https://doi.org/10.3917/ehesp.goupi.2023.01.0829>

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

Lawrence KJ, Scholze M, Seixo J, Daley F, Al-Haddad E, Craenen K, Gillham C, Rake C, Peto J, Anderson R. M-FISH evaluation of chromosome aberrations to examine for historical exposure to ionising radiation due to participation at British nuclear test sites. *J Radiol Prot*. 2024; 44(1).

Lee WJ, Ko S, Bang YJ, Choe S-A, Choi Y, Preston DL. Occupational radiation exposure and cancer incidence in a cohort of diagnostic medical radiation workers in South Korea. *Occ Environ Med*. 2021; 78(12): 876-883.

Lee S, Kim HY, Lee KH et al. Risk of hematologic malignant neoplasms from head CT radiation in children and adolescents presenting with minor head trauma: a nationwide population-based cohort study. *Eur Radiol* 2024. <https://doi.org/10.1007/s00330-024-10646-2>

Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, O'Hagan JA, Hamra GB, Haylock R, Laurier D, Moissonnier M, Schubauer-Berigan M, Thierry-Chef I, Kesminiene A. Ionizing Radiation and Leukemia and Lymphoma: Findings from an international cohort study of radiation-monitored workers. *Lancet Haematol* 2015; 2(7): e276-e281.

Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, Gillies M, Haylock R, Moissonnier M, Schubauer-Berigan M, Thierry-Chef I, Kesminiene A, Laurier D. 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*. 2021; 60(1): 23-39.

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 González A. 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*. 2018; 5(8): e346-e358.

Little MP, Pawel D, Misumi M, Hamada N, Cullings HM, Wakeford R, Ozasa K. Lifetime Mortality Risk from Cancer and Circulatory Disease Predicted from the Japanese Atomic Bomb Survivor Life Span Study Data Taking Account of Dose Measurement Error. *Radiat Res*. 2020; 194(3): 259-276. Erratum in: *Radiat Res*. 2020; 194(5): 566.

Little MP, Azizova TV, Hamada N. Low- and moderate-dose non-cancer effects of ionizing radiation in directly exposed individuals, especially circulatory and ocular diseases: a review of the epidemiology. *Int J Radiat Biol*. 2021; 97(6): 782-803.

Little MP, Wakeford R, Bouffler SD, Abalo K, Hauptmann M, Hamada N, Kendall GM. 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*. 2022; 159: 106983.

Little MP, Hamada N. Low-Dose Extrapolation Factors Implied by Mortality and Incidence Data from the Japanese Atomic Bomb Survivor Life Span Study Data. *Radiat Res*. 2022; 198(6): 582-589.

Little MP, Azizova TV, Richardson DB, Tapio S, Bernier MO, Kreuzer M, Cucinotta FA, Bazyka D, Chumak V, Ivanov VK, Veiga LHS, Livinski A, Abalo K, Zablotska LB, Einstein AJ, Hamada N. Ionising radiation and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2023;380: e072924.

Lopes J, Leuraud K, Klovov D, Durand C, Bernier MO, Baudin C. Risk of Developing Non-Cancerous Central Nervous System Diseases Due to Ionizing Radiation Exposure during Adulthood: Systematic Review and Meta-Analyses. *Brain Sci*. 2022; 12(8): 984.

Luan FJ, Wan Y, Mak KC, Ma CJ, Wang HQ. Cancer and mortality risks of patients with scoliosis from radiation exposure: a systematic review and meta- analysis. *Eur Spine J*. 2020; 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. Thyroid cancer following childhood low-dose radiation exposure: a pooled analysis of nine cohorts. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 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. Risk of prostate cancer incidence among atomic bomb survivors: 1958-2009. *Radiat Res*. 2021; 195(1): 66-76.

Mazzei-Abba A, Folly CL, Coste A, Wakeford R, Little MP, Raaschou-Nielsen O, Kendall G, Hémon D, Nikkilä A, Spix C, Auvinen A, Spycher BD. Epidemiological studies of natural sources of radiation and childhood cancer: current challenges and future perspectives. *J Radiol Prot*. 2020; 40(1): R1-R23.

Mazzei-Abba A, Folly CL, Kreis C, Ammann RA, Adam C, Brack E, Egger M, Kuehni CE, Spycher BD. External background ionizing radiation and childhood cancer: Update of a nationwide cohort analysis. *J Environ Radioact*. 2021; 238-239: 106734.

Moorhouse AJ, Scholze M, Sylvius N, Gillham C, Rake C, Peto J, Anderson R, Dubrova YE. No evidence of increased mutations in the germline of a group of British nuclear test veterans. *Sci Rep*. 2022; 12(1): 10830.

National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). Implications of recent epidemiologic studies for the linear-nonthreshold model and radiation protection. NCRP Commentary No. 27. NCRP, Bethesda MD, 2018.

National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). Approaches for integrating information from radiation biology and epidemiology to enhance low-dose health risk assessment. NCRP Report No. 186. NCRP, Bethesda, MD: 2020.

Pasqual E, Boussin F, Bazyka D, Nordenskjold A, Yamada M, Ozasa K, Pazzaglia S, Roy L, Thierry-Chef I, de Vathaire F, Benotmane MA, Cardis E. Cognitive effects of low dose of ionizing radiation - Lessons learned and research gaps from epidemiological and biological studies. *Environ Int*. 2021; 147: 106295.

Plan national de gestion des matières et déchets radioactifs 2022-2026. Ministère de la transition énergétique. 2022. https://www.ecologie.gouv.fr/sites/default/files/PNGMDR_2022.pdf

Rake C, Gilham C, Scholze M, Bukasa L, Stephens J, Simpson J, Peto J, Anderson R. British nuclear test veteran family trios for the study of genetic risk. *J Radiol Prot*. 2022; 42(2).

Richardson DB, Leuraud K, Laurier D, Gillies M, Haylock R, Kelly-Reif K, Berke S, Daniels RD, Thierry-Chef I, Moissonnier M, Kesminiene A, Schubauer-Berigan MK. Low dose exposure to ionizing radiation and cancer: Updated findings from the International Nuclear Workers Study (INWORKS). *BMJ* 2023; 382: e074520.

Rühm W, Laurier D, Wakeford R. Cancer risk following low doses of ionizing radiation - Current epidemiological evidence and implications for radiological protection. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen*. 2022; 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. Radiation-Related Risk of Cancers of the Upper Digestive Tract among Japanese Atomic Bomb Survivors. *Radiat Res*. 2019; 192 (3): 331-344.

Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S, Chartier M, Guyot-Goubin A, Rudant J, Hémon D, Clavel J. Childhood leukemia around French nuclear power plants – the Geocap study, 2002-2007. *Int J Cancer* 2012; 131: E769–80.

Schubauer-Berigan MK, Berrington de Gonzalez A, Cardis E, Laurier D, Lubin JH, Hauptmann M, Richardson DB. Evaluation of confounding and selection bias in epidemiologic studies of populations exposed to low-dose, high-energy photon radiation. *JNCI Monographs* 2020; 2020(56): 133-53.

Shore R, Walsh L, Azizova T, Rühm W. Risk of solid cancer in low dose-rate radiation epidemiological studies and the dose-rate effectiveness factor. *Int J Radiat Biol*. 2017; 93: 1064-1078.

Shore RE, Beck HL, Boice JD, Caffrey EA, Davis S, Grogan HA, Mettler FA, Preston RJ, Till JE, Wakeford R, Walsh L, Dauer LT. Implications of recent epidemiologic studies for the linear nonthreshold model and radiation protection. *J Radiol Prot*. 2018; 38(3): 1217-1233.

Spycher BD, Feller M, Zwahlen M, Rösli M, von der Weid NX, Hengartner H, Egger M, Kuehni CE; Swiss Paediatric Oncology Group; Swiss National Cohort Study Group. Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study. *Int J Epidemiol*. 2011; 40(5): 1247-60.

Srivastava T, Chirikova E, Birk S, Xiong F, Benzouak T, Liu JY, Villeneuve PJ, Zablotska LB. Exposure to Ionizing Radiation and Risk of Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiat Res*. 2023;199(5):490-505.

Stephens J, Moorhouse AJ, Craenen K, Schroeder E, Drenos F, Anderson R. A systematic review of human evidence for the intergenerational effects of exposure to ionizing radiation. *Int J Radiat Biol*. 2024:1-34.

Sugiyama H, Misumi M, Brenner A, Grant EJ, Sakata R, Sadakane A, Utada M, Preston DL, Mabuchi K, Ozasa K. Radiation risk of incident colorectal cancer by anatomical site among atomic bomb survivors: 1958–2009. *Int J Cancer* 2020; 146(3): 635-645.

Sugiyama H, Misumi M, Sakata R, Brenner AV, Utada M, Ozasa K. Mortality among individuals exposed to atomic bomb radiation in utero: 1950-2012. *Eur J Epidemiol.* 2021; 36(4): 415-428.

Tapio S, Little MP, Kaiser JC, Impens N, Hamada N, Georgakilas AG, Simar D, Salomaa S. Ionizing radiation-induced circulatory and metabolic diseases. *Environ Int.* 2021; 146: 106235.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). 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. United Nations, New York, 2015.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2019 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. Annex 1: Evaluation of Selected Health Effects and Inference of Risk due to Radiation Exposure, United Nations, New York, 2020.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR). 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. United Nations, New York, 2021.

Utada M, Chernyavskiy P, Lee WJ, Franceschi S, Sauvaget C, de Gonzalez AB, Withrow DR. 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* 2019; 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. Radiation risk of ovarian cancer in atomic bomb survivors: 1958-2009. *Radiat Res.* 2021; 195(1): 60-65.

Wakeford R. The growing importance of radiation worker studies. *Br J Cancer* 2018; 119(5): 527-529.

Wakeford R, Bithell JF. A review of the types of childhood cancer associated with a medical X-ray examination of the pregnant mother. *Int J Radiat Biol.* 2021; 97(5): 571-592.

Wakeford R. Overview of epidemiological studies of nuclear workers: opportunities, expectations, and limitations. *J Radiol Prot.* 2021; 41(4).

Wakeford R. Radiation in the workplace - an opportunity for substantial epidemiological evidence. *Int J Radiat Biol.* 2022a; 98(4): 533-536.

Wakeford R. Risk of diseases of the circulatory system after low-level radiation exposure-an assessment of evidence from occupational exposures. *J Radiol Prot.* 2022b; 42(2).

Yamada M, Furukawa K, Tatsukawa Y, Marumo K, Funamoto S, Sakata R, Ozasa K, Cullings HM, Preston DL, Kurtzio P. Congenital Malformations and Perinatal Deaths Among the Children of Atomic Bomb Survivors: A Reappraisal. *Am J Epidemiol.* 2021; 190(11): 2323-2333.

Yeager M, Machiela MJ, Kothiyal P, Dean M, Bodelon C, Suman S, Wang M, Mirabello L, Nelson CW, Zhou W, Palmer C, Ballew B, Colli LM, Freedman ND, Dagnall C, Hutchinson A, Vij V, Maruvka Y, Hatch M, Illienko I, Belayev Y, Nakamura N, Chumak V, Bakhanova E, Belyi D, Kryuchkov V, Golovanov I, Gudzenko N, Cahoon EK, Albert P, Drozdovitch V, Little MP, Mabuchi K, Stewart C, Getz G, Bazyka D, Berrington de Gonzalez A, Chanock SJ. Lack of transgenerational effects of ionizing radiation exposure from the Chernobyl accident. *Science* 2021; 372(6543): 725-729.



31 av. de la division Leclerc
92260 Fontenay-aux-Roses
RCS Nanterre B 440 546 018

COURRIER

B.P 17 - 92262 Fontenay-aux-Roses

TÉLÉPHONE

+33 (0)1 58 35 88 88

SITE INTERNET

www.irsn.fr

MEMBRE DE
ETSON