

Nouvelle donne pour le cristallin:

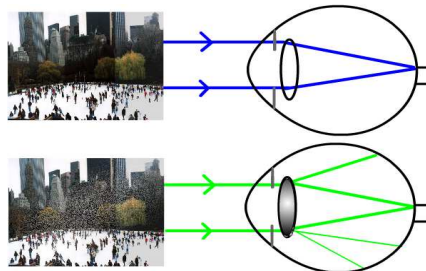
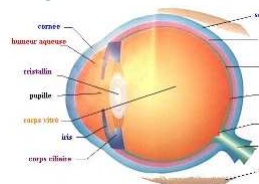
Aspects scientifiques

Sophie Jacob - Laboratoire d'Epidémiologie IRSN

GT - CIPR - 8 décembre 2011

Cataracte

➤ Opacification du cristallin



Cataracte

➤ Première cause de cécité dans le monde

Majoritairement observée chez la personne âgée dans les pays développés

➤ Différents types

Corticale

Nucléaire

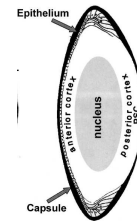
Sous capsulaire postérieure (SCP)

➤ Différentes causes

Age +++

Caractère héréditaire (cataracte congénitale)

Exposition aux UV, consommation de tabac, d'alcool, diabète, corticothérapie prolongée, rayonnements ionisants (fortes doses)



IRSN

Cataracte

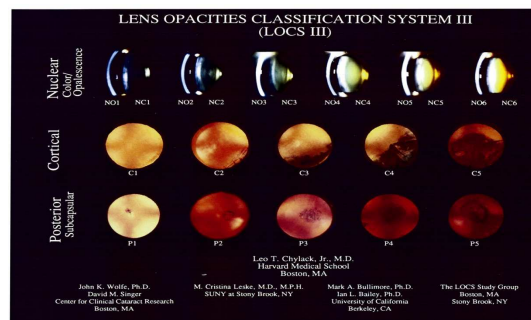
➤ Diagnostic

Au cours d'un examen ophtalmologique

Lampe à fente + dilatation pupillaire

Cotation de la cataracte selon le type et le stade

⚠ il existe plusieurs classifications (Merriam-Focht, LOCS, OMS, ...)



IRSN

Cataracte radio-induite

➔ Cristallin : un organe radiosensible

➔ « Effet déterministe »

■ Apparition d'opacités après une dose seuil

- Historique de l'évolution des seuils CIPR : 1977-1990

ICRP	Terminology	Threshold dose (protracted)	Working lifetime (years)	Occupational dose limit (mSv.y ⁻¹)	Incidence	Non-Occupational dose limit (mSv.y ⁻¹)
26 (1977)	Non stochastic	15 Gy	50	300	-	-
41 (1984)	Non stochastic	8 Gy	50	150	1 to 5% of exposed individuals	-
60 (1990)	Deterministic	8 Gy	50	150		15

IRSN

Cataracte radio-induite en 2007

➔ CIPR 2007 pub103

ICRP	Terminology	Threshold dose (protracted)	Working lifetime (years)	Occupational dose limit (mSv.y ⁻¹)	Incidence	Non-Occupational dose limit (mSv.y ⁻¹)
103 (2007)	Deterministic	8 Gy	50	150	1% of exposed individuals	15

■ Seuils:

0.5-2 Gy en une seule exposition
5 Gy pour une exposition chronique
>8 Gy pour une exposition fractionnée

En milieu professionnel:
DIRECTIVE 96/29/EURATOM DU CONSEIL
 du 13 mai 1996

Article 9
<p>Limites de dose pour les travailleurs exposés</p> <p>1. La dose efficace pour les travailleurs exposés est limitée à 100 mSv sur cinq années consécutives, à condition que la dose efficace ne dépasse pas 50 mSv au cours d'une année quelconque. Les États membres peuvent fixer une dose annuelle.</p> <p>2. Sans préjudice du paragraphe 1 :</p> <p>a) la limite de dose équivalente pour le cristallin est de 150 mSv par an ;</p>

■ Mais... ICRP (2007) states that "recent studies have suggested that the lens of the eye may be more radiosensitive than previously considered. However, new data on the radiosensitivity of the eye with regard to visual impairment are expected."

IRSN

Cataracte radio-induite en 2011

- Revision recente des seuils, compte tenu d'un faisceau d'arguments à partir d'études épidémiologiques



Approved by the Commission on April 21, 2011

0.5 Gy au lieu de 2 Gy

(2) The Commission has now reviewed recent epidemiological evidence suggesting that there are some tissue reaction effects, particularly those with very late manifestation, where threshold doses are or might be lower than previously considered. For the lens of the eye, the threshold in absorbed dose is now considered to be 0.5 Gy.

20 mSv/an au lieu de 150 mSv/an

(3) For occupational exposure in planned exposure situations the Commission now recommends an equivalent dose limit for the lens of the eye of 20 mSv in a year, averaged over defined periods of 5 years, with no single year exceeding 50 mSv.

ICRP	Terminology	Threshold dose (protracted)	Working lifetime (years)	Occupational dose limit (mSv.y ⁻¹)	Incidence	Non-Occupational dose limit (mSv.y ⁻¹)
TG63 (2011)	Tissue reaction	0,5 Gy	25	20	1% of exposed individuals	15

Plan

- Revue de la littérature
 - Exposition environnementale
 - Hiroshima/Nagasaki
 - Enfants autour de Tchernobyl
 - Bâtiments contaminés à Taiwan
 - Exposition médicale
 - Diagnostique
 - Thérapeutique
 - Exposition professionnelle
 - Liquidateurs de Tchernobyl
 - Pilotes/Astronautes
 - Professionnels de santé
- Présentation et premiers résultats de l'étude O'CLOC

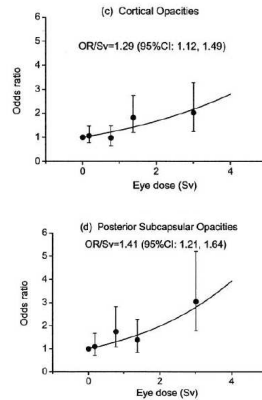
Exposition environnementale

➔ Hiroshima Nagasaki

Minamoto et al 2004:

- Classification opacités : LOCS2

Nb de sujets	873 (143 exposés in utero)
Age moyen à l'exposition	8,8 ans
Age moyen à l'examen	64,8 ans
Délai	55 ans
Dose au cristallin	< 0,05 Sv à > 2 Sv (84% < 1 Sv)
Résultats	OR/1 Sv = 1,41 [1,21 ; 1,64] (PS) OR/1 Sv = 1,29 [1,12 ; 1,49] (CC) NS pour les autres
Limites	Analyse des sujets in utero non séparée, faible taux de participation (33%)



IRSN

➔ Hiroshima Nagasaki

Nakashima et al 2005:

- Classification opacités : LOCS2

Nb de sujets	730
Age moyen à l'exposition	10,5 ans (médiane)
Age moyen à l'examen	66,6 ans (médiane)
Délai	55 ans
Dose au cristallin	79% < 1 Sv
Résultats	OR/1 Sv = 1,44 (PS) OR/1 Sv = 1,3 (CC) Seuil = 0,7 (PS) et 0,6 Sv (CC); non différents de 0 Risque de PS diminue quand l'âge à l'exposition augmente

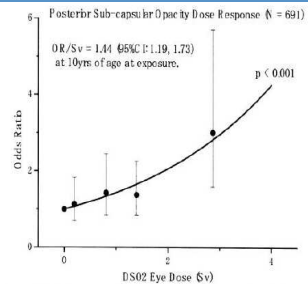


Fig. 4. Dose response of posterior sub-capsular opacity (PS).

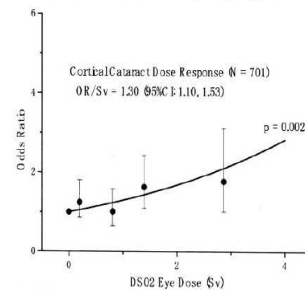


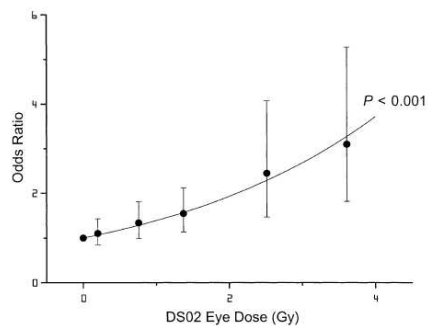
Fig. 3. Dose response of cortical cataract (CC).

IRSN

➤ Hiroshima Nagasaki

Neriishi et al 2007:

- 3800 personnes; age à l'exposition de 0 à 37.9;
- Cataractes opérées
- OR/Gy 1.39 (95% CI, 1.24-1.55)
- dose seuil=0.1Gy, mini <0 Gy, maxi <0.8 Gy



IRSN

➤ Enfants en territoire contaminé/Tchernobyl

Day et al. 1995:

- Classification opacités: LOCS 3

Nb de patients	E = 996 ; NE = 791
Age moyen à l'examen	5 - 17 ans
Dose cumulée	
Résultats	3,6 % de modifications PS chez E vs. 1,1% chez NE (p < 0,0005) Garçons 12-17 ans ++, consommation de légumes produits localement

IRSN

➤ Bâtiments contaminés / Taiwan

Chen et al. 2001:

- Classification opacités: LOCS III et Focal Lens Defect System (nucléaire et corticale)

Nb de patients	114
Age moyen à l'examen	24,8 ans
Dose cumulée	161,9 mSv
Résultats	Augmentation significative des OC de façon dose-dépendante chez les moins de 20 ans ($p = 0.027$)
Limites	Peu de sujets, ne prennent pas en compte les opacités PS, incertitudes dose

IRSN

Exposition médicale / patients

➤ Examens à visée diagnostique

Klein et al. 1993.

- Beaver Dam Eye Study; 4,926 adultes
 - Age à l'examen ophtalmologique : 43 à 84 ans
 - Questionnaire sur exposition aux RI à visée diagnostique
 - Résultats : association significative après ajustement sur l'âge et le sexe entre :
 - Opacités sous-capsulaires postérieures et antécédent de scanner cérébral : OR = 1.45 (IC95% = [1.08 ; 1.95])
 - Opacités nucléaires et scanner cérébral : OR = 1.28 [1.02 ; 1.61]
- Limites : facteur de confusion non pris en compte, pas de dose.

X-ray Type	Posterior Subcapsular Opacity		Nuclear Sclerotic Opacity		Cortical Opacity	
	OR	95% CI	OR	95% CI	OR	95% CI
Abdomen	1.18	0.89, 1.55	1.04	0.85, 1.28	1.04	0.84, 1.29
Chest	1.74	0.74, 4.07	1.38	0.77, 2.42	1.16	0.92, 2.19
Head	1.27	0.98, 1.68	1.10	0.93, 1.38	0.87	0.71, 1.07
CAT scan	1.45	1.08, 1.95	1.28	1.02, 1.61	1.17	0.88, 1.55
Other	1.20	0.93, 1.55	0.98	0.81, 1.19	0.94	0.76, 1.15

Note: Odds ratios (ORs) are from multivariate logistic regression with age and sex included in the models. CI = confidence interval; CAT = computerized axial tomography.

IRSN

➤ Examens à visée thérapeutique

2 études chez des enfants traités par radiothérapie pour un hémangiome de la face ou de l'orbite.

	Wilde et al., 1997	Hall et al., 1999
Nb de patients	20	E = 484 ; NE = 89
Age médian à l'exposition	6 mois	< 18 mois
Age moyen à l'examen	31 - 46 ans	E = 46 ans ; NE = 42 ans
Dose au cristallin	0,02 - 0,12 Gy (côté non traité)	0,4 Gy (90% < 1 Gy)
Résultats	13 cas d'opacités cristalliniennes, augmentation de la prévalence avec le dose	37% d'OC E vs. 20% NE OR/1 Gy = 1,49 [1,07 ; 2,08] (PSC) OR/1 Gy = 1,50 [1,15 ; 1,95] (cortical)
Limites	Peu de sujets, pas de groupe contrôle	Comparabilité des 2 groupes ?

IRSN

Exposition professionnelle

➤ Liquidateurs de Tchernobyl

Worgul et al 2007:

- Classification opacités : Merriam Focht

Nb de sujets	8.607
Age moyen à l'exposition	32,7 ans
Age moyen à l'examen	44,9 puis 47 ans
Délai entre exposition et examen	12 et 14 ans
Dose médiane au cristallin	123 mGy (94% < 400 mGy)
Résultats	OR/1 Gy = 1,70 [1,22 ; 2,38] (tous types confondus) OR/1Gy = 1,42 (PSC), NS CC Augmentation du risque > 0,5 Gy Seuil : 0,34 à 0,5 selon le type, bornes sup des IC < 0,7 Gy

TABLE 3
Adjusted Odds Ratios (OR) and (95% Confidence Intervals) by Dose Group and the Estimated OR at 1 Gy
for Outcome Variables Observed at Either Examination 1 or 2

Variable	OR at 1 Gy	Odds ratios for dose ranges					
		0-59 mGy (reference)	100-249 mGy	250-399 mGy	400-599 mGy	600-799 mGy	800+ mGy
Stage 1 superficial posterior cortical changes	1.51 (1.09-2.10)	1.0	0.89 (0.8-1.0)	1.00 (0.8-1.2)	1.07 (0.8-1.5)	1.42 (1.0-2.1)	1.59 (1.0-2.5)
Early posterior subcapsular changes	1.89 (1.25-2.84)	1.0	1.28 (1.1-1.5)	1.11 (0.9-1.4)	1.48 (1.0-2.2)	0.91 (0.5-1.6)	2.36 (1.3-4.1)
Stage 1 posterior subcapsular cataract	1.42 (1.01-2.00)	1.0	0.90 (0.8-1.0)	0.93 (0.7-1.2)	1.20 (0.9-1.7)	1.24 (0.8-1.8)	1.72 (1.1-2.7)
Mean dose (mGy)		54	149	298	490	689	1095
No. of Stage 1-5 non-nuclear cataracts/ no. of subjects		612/2829	898/4429	216/798	106/264	96/166	72/121

IRSN

➤ Astronautes

	Cucinotta et al., 2001	Chylack et al. 2009	Rastegar et al., 2005
Nb de sujets	295	171 (groupe contrôle = 247)	21 (groupe contrôle = 395)
Dose au cristallin	0,2 - 91 mSv	15,1 - 129,3 mSv	
Résultats	HR = 3,73 (p = 0,012) (fortes doses vs. faibles doses) pour cataracte PS, N ou mixte à 60 ans HR = 3,44 pour les NC seules à 65 ans	Augmentation sign des opacités C (p = 0,015)	Augmentation des opacités C et PS

IRSN

➤ Pilotes de ligne

Rafnsson et al 2005: (sous-groupe d'une cohorte de pilotes de ligne)

- Etude cas-témoins (71 nucléaires, 102 corticales, 69 polaires, 32 sous capsulaires postérieures / 374 témoins);
- age moyen des cas=75ans, témoins=66ans;
- doses de 0 à 48mSv
- Classification opacités : classification OMS
- Association avec cataractes nucléaires (dose effective >22mSv)

Table 2. Age-Adjusted Odds of Nuclear Cataract Risk According to Cumulative Radiation Dose Sustained Before the Age of 40 Years, Divided into Quartiles

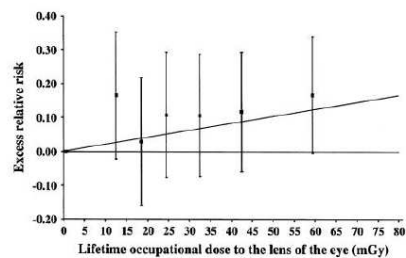
Variable	Controls (n = 374)*	Cases (n = 71)*	Odds Ratio (95% Confidence Interval)
Age, y	NA	NA	1.16 (1.11-1.21)
Cumulative radiation dose			
Not exposed†	310	56	1.00
First quartile (1-7 mSv)	13	6	2.82 (0.95-8.41)
Second quartile (8-15 mSv)	18	3	2.60 (0.67-10.11)
Third quartile (16-21 mSv)	18	3	2.48 (0.64-9.70)
Fourth quartile (22-48 mSv)	15	3	4.19 (1.04-16.86)

IRSN

➤ Personnel médical: Manipulateurs radio

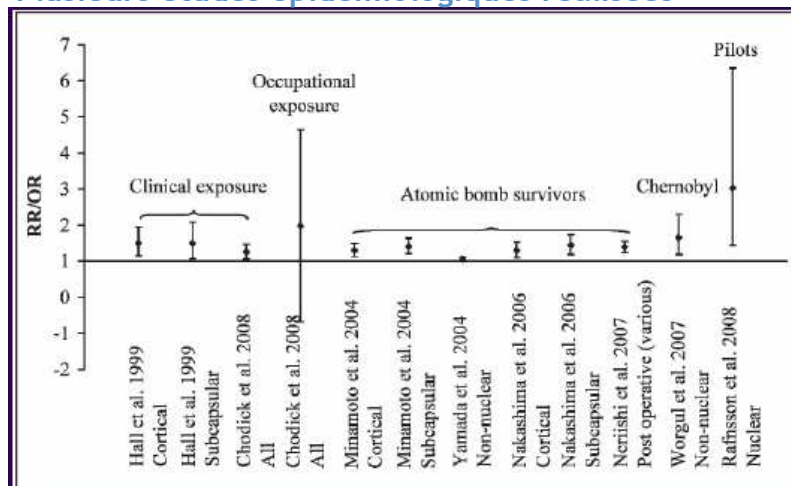
Chodick et al 2008: (Cohorte US de manipulateurs radio)

- 35705 manip. radio sans cataractes, age 24-44 ans, suivi 20 ans;
- Doses yeux: basé sur lecture badges et données littérature en fonction des procédures, dose médiane= 28.7 mGy
- Classification opacités : basé sur auto-questionnaire, cataracte oui/non
- RR (60mGy vs 5mGy)=1.18;
- ERR/Gy=1.98, p=0.15;
- limité aux cataractes survenues avant 50 ans: ERR/Gy=3.29 (p>0.05)



IRSN

➤ Plusieurs études épidémiologiques réalisées



Extrait de Ainsbury et al. 2009

➤ niveau de doses yeux < 1 Gy

IRSN

➤ Personnel médical: Cardiologues interventionnels

Etudes de prévalence chez les cardiologues :
opacités au niveau sous capsulaire postérieur uniquement

Pays, Année	Groupe exposé	Observations	Groupe non exposé	Observations	Chi ²
Amérique du Nord, 2004 <i>Junk et al. 2004</i>	59 radiologues et cardiologues interventionnels	- 37,3% d'opacités - 8% de cataractes	Aucun	-	-
Bogota, Colombie + Montevideo, Uruguay, 2008/2009, <i>Vano et al. 2010</i>	58 cardiologues interventionnels (42+16)	- 38% d'opacités	93 personnels non médicaux non exposés	- 12% d'opacités	RR=3.2, P<0.005
Malaisie, 2010 <i>Ciraj Bjelac et al. 2010</i>	56 cardiologues interventionnels	- 52% d'opacités	22 personnes non exposées	- 9% d'opacités	RR=5.7, P<0.005

IRSN

Bilan

- 16 études
 - Sur les 13 évaluant le risque de PSC : 10+ vs. 3-
 - Sur les 10 évaluant le risque de CC : 6+ vs. 4-
 - Sur les 9 évaluant le risque de NC : 3+ vs. 6-
 - OR/1 Sv ~ 1.40 pour les PSC (4 études)
 - Seuil : 0.35 et 0.7 (PS) ; 0.34 et 0.6 (C)
 - Cardiologues interventionnels: risque très élevé

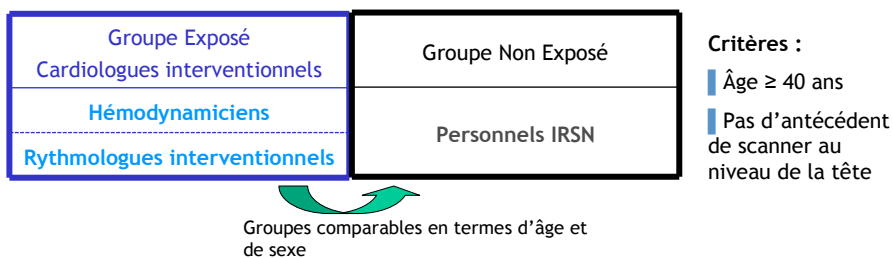
IRSN

Etude O'CLOC en France

➤ Objectifs

- Mise en place d'un **protocole épidémiologique** encadré
- Tester l'existence d'un **risque accru de cataractes chez les cardiologues interventionnels** par rapport à un groupe non exposé de référence.

➤ Design de l'étude : Etude transversale exposé/non exposé



IRSN

➤ Données collectées

■ Questionnaire médical (pour tous les participants)

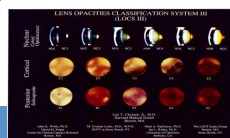
- Informations individuelles et facteurs de risques de cataracte: Age, sexe, poids, taille, statut tabagique, myopie, antécédents de diabète, prise de corticoïdes

■ Questionnaire professionnel (pour les cardiologues interventionnels)

- Historique de carrière en cardiologie interventionnelle (centres, périodes)
- Pour chaque centre/période, description activité:
 - **procédures d'hémo**: Coronarographie, Angioplastie
 - **procédures de rythme**: Implantation de PM/DF, Resynchronisation, Ablation par RF (hors FA ou FA)
 - Utilisation de moyens de protection contre rayons-X au niveau des yeux

■ Examen ophtalmologique (pour tous les participants)

- Lampe à fente, cotation de la cataracte ou des opacités cristalliniennes selon classification internationale (LOCS III)



IRSN

➤ Description de la population

	Cardiologues interventionnels N=106 (76 hémo, 30 rythmo)	Groupe non exposé IRSN N=99	p-value
Age (années)	51.1 ± 7.3	49.6 ± 6.7	0.20
Hommes	99 (93%)	86 (87%)	0.11
Durée de l'activité cath'lab (années)	21.9 ± 8.7	-	-
Indice de masse corporelle	23.7 ± 2.6	24.5 ± 3.1	0.13
Fumeurs (ex ou actuel)	40 (38%)	44 (44%)	0.39
Diabète	1 (1%)	0 (0%)	1.00
Myopie	55 (52%)	58 (59%)	0.40
Acuité visuelle corrigée	0.97 ± 0.09	0.98 ± 0.06	0.24
Prise prolongée de corticoïdes	1 (1%)	3 (3%)	0.35

IRSN

➤ Description des opacités cristalliniennes (stade LOCSIII ≥ 1 à au moins un des 2 yeux)

	Cardiologues interventionnels N=106	Groupe non exposé IRSN N=99	p-value
Nucléaires	63 (61%)	69 (69%)	0.23
Corticales	24 (17%)	29 (29%)	0.29
Sous capsulaires postérieures	18 (17%)	5 (5%)	0.006

IRSN

➔ Estimation du risque d'opacités

cardio interventionnels (n=106) vs. personnels non exposés IRSN (n=99)

Odds Ratio - OR (IC 95%) p-value	Sans ajustement	Ajustement sur âge, sexe, imc, tabac, myopie diabète, corticoïde
Nucléaires	0.70 (0.39 - 1.25) p=0.23	0.60 (0.32 - 1.14) p=0.12
Corticales	0.72 (0.38 - 1.34) p=0.29	0.58 (0.29 - 1.17) p=0.13
Sous capsulaires postérieures	3.89 (1.39 - 10.93) p=0.0099	3.85 (1.30 - 11.40) p=0.015

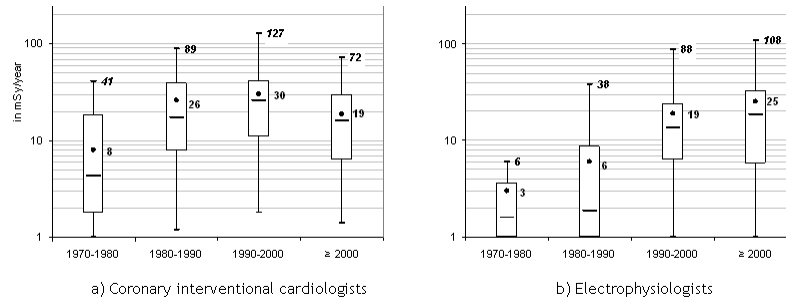
IRSN

1ère conclusion de l'étude O'CLOC

➔ Risque significatif d'opacités cristalliniennes au niveau **sous capsulaire postérieur** dans la population des cardiologues interventionnels français par rapport à des travailleurs non exposés

IRSN

➤ Evolution de la moyenne annuelle estimée des doses yeux



➤ Doses à l'œil cumulée sur toute la carrière retracée dans O'CLOC

	Mean ± SD	Min	médiane	Max	p-value
Tous CI	419 ± 357	25	301	1658	p=0.10
Hémodynamiciens	449 ± 372	29	362	1658	
Rythmologues	342 ± 307	25	235	1475	

Séminaire ED 420 - 06/12/2011

IRSN

2nde conclusion de l'étude O'CLOC

Basée sur une évaluation rétrospective des doses à l'œil:

- Etendue des doses de 25mSv à 1600 mSv:
 - Hémodynamiciens ET rythmologues
- ❑ Après une durée moyenne d'activité de 20 ans, plus de **28%** des hémodynamiciens et **19%** des rythmologues ont déjà dépassé le nouveau seuil CIPR de **0.5 Sv** pour les opacités cristalliniennes radio-induites
- ❑ **60%** des cardiologues ont été exposés à l'œil à plus de **20 mSv/an** (dose annuelle limite recommandée par la CIPR) au moins une fois depuis 2000
 - Avec l'ancienne limite de 150 mSv/an, un seul cardiologue était au dessus

Ces résultats sont concordants avec le risque d'opacités cristalliniennes sous capsulaire postérieur observé dans l'étude O'CLOC

IRSN

Conclusion

➤ Abaissement du seuil CIPR

- ▮ Parait justifier, mais pourquoi 0.5 Gy ?
- ▮ Hypothèse stochastique ?
- ▮ Quel type de cataracte ? Uniquement sous capsulaire postérieure?
- ▮ Limite de dose annuelle: 25 an ? impact en milieu professionnel ?

➤ Perspectives

- ▮ Poursuite des études épidémiologiques pour mieux quantifier la relation dose/réponse:
 - ▮ Affiner la dosimétrie; Affiner le diagnostic; Prise en compte des facteurs de risque; quelles populations ?
- ▮ Mécanismes biologiques

Merci de votre attention