

ICRP Task Group 91

“Inférence du risque associé à une exposition aux rayonnements ionisants à faible dose et à faible débit de dose à des fins de radioprotection : Utilisation des facteurs d'efficacité de la dose et du débit de dose”

GT CIPR

Montrouge

27 Septembre 2022

Dominique Laurier

(adapté sur la base d'une présentation de Werner Rühm)

TG 91 : composition

TaskGroup

“Radiation Risk Inference at Low-dose and Low-dose Rate Exposure for Radiological Protection Purposes: Use of Dose and Dose Rate Effectiveness Factors”

- Groupe de Travail du Comité 1
- Présidence: Werner Rühm
- Lancement: 2013

Membres

W Rühm (Chair) (C1, Germany),
T Azizova (C1, Russia),
S Bouffler (C1, UK),
M Little (USA)
R Shore (USA),
L Walsh (Switzerland)
G Woloschak (USA)

Membres Correspondants

B Grosche (Germany),
M Kai (MC; Japan),
K Ozasa (C1; Japan),
K Sakai (C1; Japan),
Q Sun (C1; China),
A Gonzales (Argentina, consultant)

TG 91 : Contexte

- La CIPR utilise des **modèles de risque de cancer** provenant d'une étude portant sur une exposition à **débits de dose élevés** (survivants de la bombe atomique)
- La CIPR applique un **facteur d'efficacité de la dose et du débit de dose (DDREF)** pour estimer les risques dans le calcul du détriment radiologique
- Une valeur de **DDREF de 2** a été établie par la CIPR en 1991, principalement sur la base de données de radiobiologie
- Fenêtre d'application : **doses < 0,2 Gy ou débit de dose < 0,1 Gy/h**
- L'utilisation d'un DDREF de 2 dans le calcul du détriment n'a **pas été révisée depuis 1991**

Calcul du Détriment

Population générale	Coefficient de risque nominal	Fraction de létalité	Poids des cancers non-fatals	Durée de vie perdue relative	Détriment
	R	k	q	l	D
Œsophage	15	0,93	0,935	0,87	13
Estomac	79	0,83	0,846	0,88	68
Colon	65	0,48	0,530	0,97	48
Foie	30	0,95	0,959	0,88	27
Poumon	114	0,89	0,901	0,80	90
Os	7	0,45	0,505	1,00	5
Peau	1000	0,002	0,002	1,00	4
Sein	112	0,29	0,365	1,29	80
Ovaire	11	0,57	0,609	1,12	10
Vessie	43	0,29	0,357	0,71	17
Thyroïde	33	0,07	0,253	1,29	13
Moelle osseuse	42	0,67	0,702	1,63	61
Autres cancers solides	144	0,49	0,541	1,03	113
Gonades (effets héréditaires)	20	0,80	0,820	1,32	25
Total	1715				574

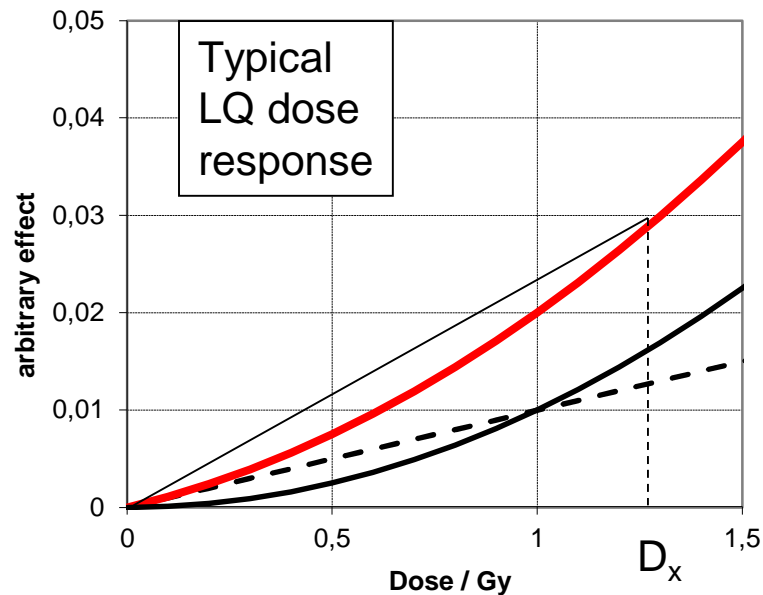
Application d'un DDREF de 2

D s'exprime en nombre de cas pour 10 000 personnes par Sv

TG 91 : Objectifs

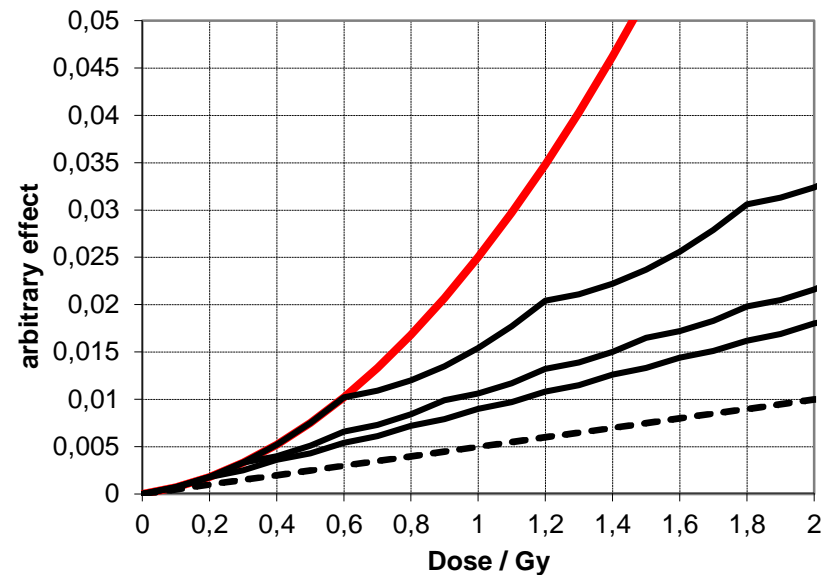
- Réaliser une **revue de la littérature scientifique** sur l'effet des faibles doses et des faibles débits de dose sur les risques radioinduits
- Considérer les résultats de **recherche *in vitro*, d'expérimentation animale *in vivo*, d'épidémiologie des cancers**
- Analyser les 2 composantes du DDREF
 - facteur d'efficacité de la **faible dose** (LDEF)
 - facteur d'efficacité du **débit de dose** (DREF)
- Domaine de dose considéré
 - Faibles **doses < 100 mGy**
 - Faibles **débits de dose < 0,1 mGy / minute** (moyenné sur 1 heure)

LDEF – Définition



- Relation dose-effet : $E(D)$
- Relation LQ : $E(D) = \alpha D + \beta D^2$
- Pente de l'extrapolation linéaire à partir de D_x : $(\alpha D_x + \beta D_x^2) / D_x$
- Pente de la composante linéaire : α (pointillés)
- **LDEF: ratio des 2 pentes**

DREF – Définition



- Courbe rouge : exposition unique (aigue)
- Courbe noire : exposition en 3 fractions
- Courbe pointillée : exposition chronique
- **Pour les expo chroniques : DREF ~ LDEF**
- **Ok si la composante α ne dépend pas du débit de dose**

>> La CIPR combine les 2 composantes dans le DDREF

Historique du DDREF – Evolution dans le temps

UNSCEAR 1958

- La distribution de l'exposition aux rayonnements dans le temps est un facteur important.
- "Les opinions sur les effets possibles de faibles niveaux de rayonnement ne doivent être basées que sur des **extrapolations de l'expérience acquise avec des doses et des débits de dose élevés.**"

UNSCEAR 1962

- Les informations provenant des survivants des bombes atomiques sont encore limitées.
- Les expériences sur les animaux sont considérées comme importantes. Toutefois, leur utilité est jugée limitée "par la **difficulté de faire des extrapolations valables ... à l'homme à partir des animaux ...**".

UNSCEAR 1969

- "L'incidence des aberrations chromosomiques et celle des tumeurs augmentent toutes deux avec la dose, mais la **relation entre ces deux effets est complexe.**"

UNSCEAR 1977

- Des **facteurs de réduction compris entre 2 et 20** sont rapportés à partir de données animales.
- Les estimations des effets nocifs chez l'homme doivent **utiliser des données provenant de populations humaines.**

NCRP 1980

- Introduction du "facteur d'efficacité du débit de dose (DREF)".
- Des valeurs comprises entre 2 et 10 ont été observées pour une série de paramètres dans des modèles animaux.

UNSCEAR 1988

- "... un tel facteur varie certainement très largement en fonction du type de tumeur (humaine) et de la gamme de débits de dose. Cependant, une fourchette appropriée à appliquer... devrait se situer entre 2 et 10".

ICRP 1991

- Introduit le "facteur d'efficacité de la dose et du dosage (DDREF)" avec une valeur de 2
- Reconnaît que la valeur choisie de 2 est arbitraire, et il est estimé qu'elle pourrait être conservative.

UNSCEAR 1993

- Suggère une valeur d'environ 2 pour le DDREF, sur la base d'informations radiobiologiques, de données animales et de données humaines provenant d'études épidémiologiques.
- Souligne les incertitudes substantielles liées à cette valeur.

UNSCEAR 2006

- Ajustement des données LSS à l'aide d'un **modèle dose-réponse incluant une composante quadratique**.
- De cette manière, un **DDREF a été implicitement pris en compte**.
- Des **valeurs de DDREF d'environ 2 sont cohérentes** avec cette approche.

BEIR VII 2006 (USA)

- Une analyse Bayésienne fournit une **fourchette de valeurs de 1,1 à 2,3**, avec une estimation ponctuelle de 1,5.

WHO 2013 (Rapport sur Fukushima)

- N'utilise **pas de DDREF**

SSK 2014 (Allemagne)

- Suggère un **DDREF de 1**

Rapport SENES 2017 (dans un cadre de demandes de compensation aux USA)

- Suggère un **DDREF de 1.3 (50%)** et une **fourchette de 0.47 – 3.46 (5% – 95%)**

Revue publiée ✓

Rühm, W., Woloschak, G. E., Shore, et al. (2015) Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. **Radiat Environ Biophys** 54: 379-401

Commentaire sur le rapport Senes ✓

Wakeford R, Azizova T, Dörr W, Garnier-Laplace J, Hauptmann M, Ozasa K, Rajaraman P, Sakai K, Salomaa S, Sokolnikov M, Stram D, Sun Q, Wojcik A, Woloschak G, Bouffler S, Grosche B, Kai M, Little MP, Shore RE, Walsh L, Rühm W. (2019). The Dose and Dose Rate Effectiveness Factor (DDREF). **Health Phys** 117(2):224-225

Débits de dose et doses typiques dans les études radiobiologiques et épidémiologiques (exemples)

- Cohortes épidémiologiques – **exemples**

Population générale : 0.3 (0.1 – 1) $\mu\text{Sv/h}$
Personnel navigant : 2 (< 6) $\mu\text{Sv/h}$
Astronautes : $\sim 18 \mu\text{Gy/h}$
Travailleurs de Mayak : <150 $\mu\text{Gy/h}$
Liquidateurs de Tchernobyl : 320 $\mu\text{Gy/h}$ (1986)

- **Pour comparaison – LSS Hiroshima**

Distance de 1 000 m
immédiat γ : **6.9 Gy/s** **1.38 Gy**
retardé γ : **0.3 Gy/s** **2.77 Gy**

- Etudes **Cellulaires**

1,000 – 60,000 $\mu\text{Gy/h}$

- **Etudes animales**

780 $\mu\text{Gy/h}$ – 22.6 Gy/h (US database)
1,350 $\mu\text{Gy/h}$ – 240 Gy/h (EC database)
2, 42, 830 $\mu\text{Gy/h}$ (IES Japan)

Revue publiée ✓

Rühm., W., Azizova, T., Bouffler, S., Cullings, H., Grosche, B., Little, M.P., Shore, R., Walsh, L., Woloschak, G. (2018) Typical Doses and Dose Rates in Studies Pertinent to Radiation Risk Inference at Low Doses and Low Dose Rates. **J. Radiat Res** 59 (S2): ii1-ii10

Revue des études moléculaires et cellulaires

Type d'informations utilisées

- Induction et réparation des cassures double brin de l'ADN
- Études sur les mutations génétiques
- Études des aberrations chromosomiques
- Seuils d'activation des points de contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose

Conclusions

- Les données cellulaires confortent l'hypothèse d'un effet plus faible à faible dose et débits de dose
- Les études chromosomiques indiquent des valeurs de **DDREF** autour de 4
- Temps très long entre l'induction de ces changements et l'occurrence du cancer
- De nombreux processus pourraient avoir une influence significative sur l'ampleur de la DDREF

 **Les valeurs de DDREF déduites de ces données ne sont probablement pas représentatives de celles applicables aux risques chez les humains**

S. Bouffler in Rühm, W., Woloschak, G. E., Shore, et al. (2015) Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. **Radiat Environ Biophys** 54: 379-401

Article publié ✓

Analyse des données d'experimentation animale: mortalité toutes causes

Rapport BEIR VII (2006) :

- basé essentiellement sur les données animales de Oak Ridge

TG91 :

- Utilisation pour la première fois des grandes bases de données animales disponibles
- Bases de données US, Japonaises (JANUS) et européennes (ERA)
- « Les études animales suggèrent que les effets de l'exposition dépendent beaucoup du génotype et de l'état de santé des animaux ».

Haley, B., Paunesku, T., Grdina, D.J., Woloschak, G.E. (2015) Animal Mortality Risk Increase Following Low-LET Radiation Exposure is not Linear-Quadratic with Dose. **PLOS One**, 10(12): e0140989

Paunesku T, Stevanović A, Popović J, Woloschak GE. Effects of low dose and low dose rate low linear energy transfer radiation on animals - review of recent studies relevant for carcinogenesis. **Int J Radiat Biol**. 2021;97(6):757-768.

Articles

publiés ✓

- **Analyse conjointe des données sur la durée de vie (modèle linéaire)**

Data	DREF _{LSS} estimate	Effect of age at exposure per 13% increase in age
Primary analysis 0 – 4 Sv	2.1 (1.7, 2.7)	0.80 (0.55, 1.01)
Sensitivity analysis 0 – 3 Sv	2.6 (1.8, 4.4)	0.78 (0.29, 1.13)

Article en préparation

Analyse des données d'expérimentation animale: mortalité par cancer

- Analyse conjointe de la mortalité
- Données de souris de JANUS
- Différents critères d'évaluation pris en compte (y compris la mortalité due au cancer et à d'autres causes)
- Expositions aux photons et aux neutrons
- Effets de dose et de débit de dose

Exposition gamma, toutes tumeurs combinées

- **LDEF: 0.86** (0.65; 1.24) – **1.06** (0.99 – 1.14) selon le débit de dose
- **DREF: 1.19** (0.86 – 1.72)

Article publié ✓

Tran., V., Little, M.P. (2017) Dose and dose rate extrapolation factors for malignant and non-malignant health endpoints after exposure to gamma and neutron radiation.
Radiat Environ Biophys 56, 299-328

Méta-analyse du risque de cancer solide dans les études épidémiologiques à faible débit de dose

- Méta-analyse de 22 études épidémiologiques à faible débit de dose publiées depuis 2007
- Total ~ 900 000 individus, 32 000 décès par cancer solide
- Estimation du risque de cancer dans chaque cohorte
- Calcul du risque de cancer correspondant dans la sous-cohorte des survivants des bombardements atomiques ayant la même distributions de sexe, d'âge à l'exposition et de durée du suivi
- Estimation du LDEF a partir du ratio des estimations de risque

Résultats :

- Toutes les cohortes ensemble: **DREF de 2 à 3**
- Cohortes dont la dose moyenne < 100 mGy (exclusion des travailleurs de Mayak) :
 - **DREF ~ 1.3** (mortalité + incidence)
 - **DREF ~ 0.9** (mortalité)

Shore, R., Walsh, L., Azizova, T., Rühm, W. (2017) Risk of Solid Cancer in Low-dose and Low Dose-Rate Radiation Epidemiological Studies and the Dose Rate Effectiveness Factor. *Int J Radiat Biol* 93, 1064-1078

Article publié ✓

(Résultats cohérents avec D. Hoel **IJRB** 2018)

Analyse du LDEF sur les données de mortalité des survivants des bombardements atomiques

- Mise à jour de l'approche UNSCEAR 2006
- Utilisation des données de la LSS les plus récentes (Suivi de mortalité de 2000 à 2003, dosimétrie DS02R1)
- Modèles de risque en ERR et EAR
- Prise en compte des erreurs de dose

Résultats

- Excès de risque par unité de dose pour les cancers solides presque doublé entre 0,01 et 1,0 Gy
- La majeure partie de la courbure se situe entre 0,1 et 1,0 Gy
- Pour le cancer du poumon, de l'estomac et du sein, aucune courbure significative n'a été constatée

Conclusion

- Courbure substantielle de la relation dose-réponse pour les cancers solides
- **LDEF pour le cancer serait d'environ 2**

Little MP, Pawel D, Misumi M; Hamada N; Cullings HM; Wakeford R; Ozasa K (2020) 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 194(3): 259–276

Article publié ✓

Analyse du LDEF sur les données de mortalité et d'incidence des survivants des bombardements atomiques

- Modèles de risque relatif linéaires ou linéaires-quadratiques
- Données les plus récentes de la LSS (suivi de 1950 à 2003)
- Prise en compte des incertitudes
- Analyse limitée aux doses < 3 Gy.

Résultats (LDEF + IC95%)

Données de mortalité

- Cancers solides : **1,273** (0,913, 2,182)
- Tous - poumon, estomac et sein : 2,183 (1,090, >100)
- Leucémie : 11,447 (2,390, >100)
- Cancer de l'estomac: 1,077 (0,526, >100)
- Cancer du poumon, sein (femme) : LDEF < 1

Données d'incidence

- Cancers solides : **1,186** (0,942, 1,626)
- Cancer du poumon : 0,842 (0,344, >100)

Conclusions

- Preuves significatives mais modestes de courbure
- **LDEF pour les cancers de l'ordre de 1.2 en mortalité et en incidence**

Article à paraître ✓

Little, M.P., Hamada, N. Low dose extrapolation factors implied by mortality and incidence data from the Japanese atomic bomb survivor Life Span Study data.

Radiat.Res. In press

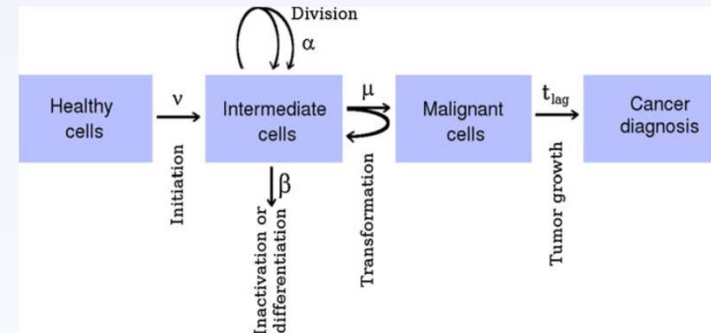
16

Modèles mécanistiques basés sur la biologie pour décrire les données épidémiologiques

Le modèle “Two-Stage Clonal Expansion (TSCE)”

Revue du TG91

- 14 études “low-LET”, 14 études “high-LET”
- 5 cohortes “low-LET”, 12 cohortes “high-LET”
- Principalement des modèles TSCE, mais quelques modèles récents plus sophistiqués



Conclusions

- Incertitudes considérables, probablement parce que le processus de cancérogenèse est compliqué et difficile à décrire par de simples approches mathématiques.
- « Les hypothèses actuelles en matière de radioprotection (y compris le modèle LNT) ne sont pas en contradiction avec ce que l'on sait actuellement du processus de développement du cancer »

Rühm, W., Eidemüller, M., Kaiser, J.C. (2017) Application of Biologically-Based Models of Radiation-Induced Carcinogenesis to Epidemiological Data. *Int J Radiat Biol* 93, 1093-1117

Article publié ✓

TG 91 : synthèse des résultats (provisoire)

- **Revue effectuée:** Historique, Dose et Débit de dose, modèles mécanistiques
- **Données Moléculaires et Cellulaires :** DDREF ~ 4
- **Données animales, perte de durée de vie :** DREF ~ 2.1 – 2.6
(Janus + ERA)
- **Données animales, mortalité par cancer :** LDEF ~ 0.9 – 1.1, DREF ~ 1.2
(Janus)
- **Meta analyse des données épidémiologiques :**
 - Toutes les cohortes : DREF ~ 2-3
 - Hors travailleurs de Mayak : DREF ~ 0.9 – 1.3
- **Données épidémiologies de la Cohorte LSS :**
 - mortalité par cancer : LDEF ~ 1,2 à 2
 - incidence de cancer : LDEF ~ 1,2

TG 91 : conclusions (provisoire)

- **Sur la base des données scientifiques actuelles, une valeur de DDREF beaucoup plus grande que 2 est peu probable, de même qu'une valeur DDREF inférieure à 1**
- **Le travail du TG conforte la pratique actuelle en matière de radioprotection**
- **Compte tenu des incertitudes liées aux considérations présentées dans ce rapport, il n'est pas possible, sur la base des données scientifiques actuelles, de spécifier une valeur exacte pour le DDREF**

TG 91 : Publications sur le DDREF

- Rühm W, Woloschak GE, Shore RE, Azizova TV, Grosche B, Niwa O, Ono T, Suzuki K, Iwasaki T, Ban N, Kai M, Clement CH, Bouffler S, Toma H, Hamada N (2015) Dose and dose-rate effects of ionizing radiation: a discussion in the light of radiological protection. **Radiat Environ Biophys** 54: 379-401
- Haley B, Paunesku T, Grdina DJ, Woloschak GE (2015) Animal Mortality Risk Increase Following Low-LET Radiation Exposure is not Linear-Quadratic with Dose. **PLOS One**, 10(12): e0140989
- Rühm W, Azizova TV, Bouffler SD, Little MP, Shore RE, Walsh L, Woloschak GE (2016). Dose-rate effects in radiation biology and radiation protection. **Ann ICRP** 45(1S): 262-279
- Shore R, Walsh L, Azizova T, Rühm W (2017) Risk of Solid Cancer in Low-dose and Low Dose-Rate Radiation Epidemiological Studies and the Dose Rate Effectiveness Factor. **Int J Radiat Biol** 93: 1064-1078
- Rühm W, Eidemüller M, Kaiser JC (2017) Application of Biologically-Based Models of Radiation-Induced Carcinogenesis to Epidemiological Data. **Int J Radiat Biol** 93: 1093-1117
- Tran V, Little MP (2017) Dose and dose rate extrapolation factors for malignant and non-malignant health endpoints after exposure to gamma and neutron radiation. **Radiat Environ Biophys** 56: 299-328
- Rühm W, Azizova T, Bouffler S, Cullings H, Grosche B, Little MP, Shore R, Walsh L, Woloschak G (2017) Typical Doses and Dose Rates in Studies Pertinent to Radiation Risk Inference at Low Doses and Low Dose Rates. **J. Radiat Res** 59(Supl2): ii1-ii10
- Wakeford R, Azizova T, Dörr W, Garnier-Laplace J, Hauptmann M, Ozasa K, Rajaraman P, Sakai K, Salomaa S, Sokolnikov M, Stram D, Sun Q, Wojcik A, Woloschak G, Bouffler S, Grosche B, Kai M, Little MP, Shore RE, Walsh L, Rühm W. (2019). The Dose and Dose Rate Effectiveness Factor (DDREF). **Health Phys** 117(2): 224-225.
- Little MP, Pawel D, Misumi M, Hamada N, Cullings HM, Wakeford R, Ozasa K (2020) 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** 194(3): 259–276
- Paunesku T, Stevanović A, Popović J, Woloschak GE (2021). Effects of low dose and low dose rate low linear energy transfer radiation on animals - review of recent studies relevant for carcinogenesis. **Int J Radiat Biol**. 97(6):757-768.
- Little MP, Hamada N (2022). Low dose extrapolation factors implied by mortality and incidence data from the Japanese atomic bomb survivor Life Span Study data. **Radiat. Res** 198: in press.

US NCRP Committee SC1-26

“Approches pour l’intégration de la biologie et de l’épidémiologie pour améliorer l’évaluation des risques à faible dose”

Chair: J Preston; Vice Chair: W Rühm

2017- 2020



Membres TG91

NCRP REPORT No. 186

APPROACHES FOR INTEGRATING INFORMATION FROM RADIATION BIOLOGY AND EPIDEMIOLOGY TO ENHANCE LOW-DOSE HEALTH RISK ASSESSMENT

National Council on Radiation Protection and Measurements

NCRP REPORT No. 186

Approches for Integrating Information from Radiation Biology and Epidemiology to Enhance Low-Dose Health Risk Assessment

Recommendations of the
NATIONAL COUNCIL ON RADIATION PROTECTION AND MEASUREMENTS

July 3, 2020

National Council on Radiation Protection and Measurements
7910 Woodmont Avenue, Suite 400 / Bethesda, MD 20814-3095

This Report was prepared by Scientific Committee (SC) 1-26 on Approaches for Integrating Radiation Biology and Epidemiology for Enhancing Low-Dose Risk Assessment. Serving on SC 1-26 were:

R. Julian Preston, Chair
U.S. Environmental Protection Agency
Chapel Hill, North Carolina

Werner Rühm, Vice Chair
German Research Center for Environmental Health
Neuherberg, Germany

Members

Edouard I. Azzam Rutgers, New Jersey Medical School Newark, New Jersey	Roy E. Shore New York University School of Medicine New York, New York
John D. Boice, Jr. National Council on Radiation Protection and Measurements Bethesda, Maryland	Igor Shuryak Columbia University Medical Center New York, New York
Simon Bouffler Public Health England Chilton, United Kingdom	Michael M. Weil Colorado State University Fort Collins, Colorado
Mark P. Little National Cancer Institute Bethesda, Maryland	

Armin Ansari, Observer
Centers for Disease Control and Prevention
Atlanta, Georgia



“ Evaluation des études épidémiologiques menées sur les rayonnements et le cancer ”

Chair: D Richardson; Senior Adviser: D Pawel

2019- 2025

- Caractéristiques des études épidémiologiques (critères de qualité)
- Etudes nouvelles ou mises à jour depuis 2006 (plus de 500 publications)
- Résultats par site de cancer
- Estimation des risques de cancer vie entière
- Identification des besoins en matière de recherche

UNSCEAR

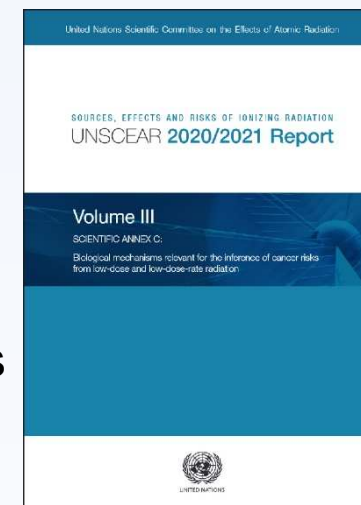


“ Mécanismes biologiques présentant un intérêt pour l’inférence des risques de cancer liés à des rayonnements à faible dose et à faible débit de dose ”

Chair: S. Bouffler

- Revue des mécanismes biologiques considérés comme contribuant à la cancérogenèse ou la modulant après une exposition aux rayonnements, en particulier à de faibles doses et débits de dose

➔ Rapport publié début 2022



“Etudes épidémiologiques sur les rayonnements et le cancer”

Chair: D Richardson

- Etudes nouvelles ou mises à jour depuis 2006 (plus de 500 publications)
- Résultats par site de cancer
- Estimation des risques de cancer vie entière

➔ Rapport attendu pour 2025

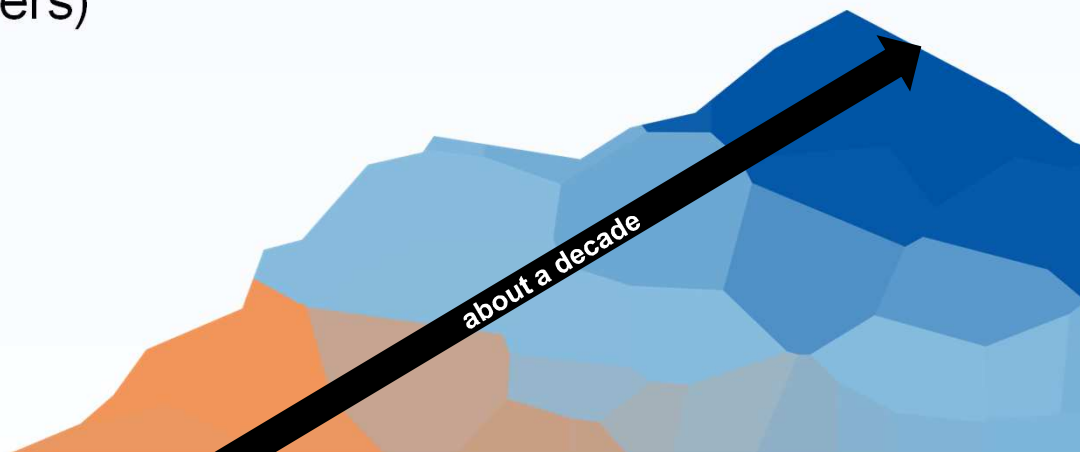
TG 91 : perspectives

Rapport

- S2 2022 : Relecture critique
- S1 2023 : Consultation publique
- S1 2024 : Publication

Contribution à la révision des recommandations générales

- Complémentaire au groupe d'experts de l'UNSCEAR CanEpi
- Complémentaire aux TG 119 (risque de maladies du système circulatoire), TG 121 (effets héréditaires), TG 122 (révision du détriment pour les cancers)



ICRP

Merci !