



Prise de position de la CPR concernant le modèle linéaire sans seuil

Version: 14.11.2013

1. Introduction

La révision de la législation suisse en radioprotection sera basée sur les dernières recommandations de la Commission internationale de protection radiologique (CIPR). Celle-ci définit le modèle linéaire sans seuil (LNT, linear non-threshold) comme un « *modèle de relation dose-effet reposant sur l'hypothèse que, dans la plage des faibles doses, les doses de rayonnement supérieures à zéro augmentent le risque de cancer en excès et/ou de maladies héréditaires de manière simple et proportionnelle* » (CIPR, 2007). Au paragraphe 36, la recommandation précise que « *ce modèle [...] (LNT) est considéré par la Commission comme étant la meilleure approche pratique pour gérer le risque dû à l'exposition aux rayonnements et en accord avec le « principe de précaution » [...]. La Commission considère que le modèle LNT reste une base prudente pour la protection radiologique aux faibles doses et aux faibles débits de dose.* »

Le présent document expose la prise de position de la CPR concernant l'utilisation du modèle LNT dans l'application de la radioprotection en Suisse à la lumière des plus récentes publications.

2. Résumé d'une sélection de publications récentes

2.1 Arguments contre le modèle LNT

Il existe en France une école de pensée contre le modèle LNT (Tubiana, 2009). Son argument principal est que la défense cellulaire est dépassée à doses élevées et stimulée à faibles doses. La vie s'est développée dans un environnement à faible dose qui a favorisé la mise en place de mécanismes de protection. Contrairement à ce qui est défendu dans la littérature par le courant majoritaire, le marqueur H2Ax ne serait pas spécifique aux cassures double-brin de l'ADN et son rôle aurait été surestimé. En résumé, le modèle LNT devrait être remplacé par une relation dose-réponse possédant un seuil à une dose équivalente d'environ 100 mSv.

Ce point de vue est partagé par Pollycove (Pollycove, 2010) dont l'argument principal est que le niveau naturel des dommages métaboliques oxydatifs à l'ADN est de 10 millions de fois supérieur aux dommages produits par le rayonnement naturel de 1 mGy/an. Il affirme qu'aucune étude épidémiologique n'a pu prouver la réalité du modèle LNT et que les doses inférieures à un seuil situé vers 250 mGy stimulent en réalité le système immunitaire.

Le rapport du Comité européen sur le risque radiologique (ECRR, 2011) se prononce aussi contre le modèle LNT et la philosophie de la CIPR, mais pour des raisons différentes. Il plaide contre l'utilisation du modèle LNT dans le cadre des expositions durant la période fœtale et dans la prime enfance ainsi que lors d'expositions internes dues à l'incorporation. Le rapport affirme que les coefficients de risque sont largement sous-estimés, en partie parce que des effets non ciblés, tels que l'instabilité génomique (effets apparaissant avec un retard) et les effets de proximité (bystander effects) apparaissant à des sites non exposés, ont été minimisés. Il insiste sur le fait que le modèle de risque de la CIPR a été développé avant la découverte de la structure de l'ADN. En outre le fait que certains radionucléides ont une affinité chimique avec l'ADN n'est pas pris en compte et la notion de dose absorbée n'est ainsi pas adéquate.

Situé entre ces deux positions, Travis (2006) affirme que la relation LNT pourrait ne pas s'appliquer à tous les organes. Par exemple le risque de cancer de la peau, du rectum, de l'utérus, des os et des tissus connectifs est essentiellement observé à des doses élevées et n'apparaît pas ou très peu à faibles doses. En outre on n'a pas de preuve réelle d'une association entre la radiation et le cancer pour les leucémies lymphatiques chroniques, le pancréas, les lymphomes hodgkiniens, la prostate, les testicules, le col de l'utérus et les tissus supportant le squelette.

2.2 Arguments en faveur du modèle LNT

Le rapport n° VII sur les Effets Biologiques des Radiations Ionisantes (BEIR, 2006) se penche en détail sur la question du calcul du risque. Sa position est très proche de celle de la CIPR, considérant que les risques sont proportionnels à la dose équivalente. La méthode de calcul proposée a cependant l'avantage de tenir compte de l'âge au moment de l'exposition et de l'âge atteint.

L'Agence américaine pour la protection de l'environnement (EPA, 2011) étend le travail du BEIR au rayonnement de haut TEL et se préoccupe plus des incertitudes. Comme la CIPR et le BEIR, l'EPA juge que le modèle LNT est le plus approprié dans le cas des expositions aux faibles doses (< 200 mGy) et aux faibles débits de dose (< 0,1 mGy/min). Elle considère également que les phénomènes observés récemment, tels que la réponse adaptative, l'instabilité génomique et l'effet de proximité, ne devraient pas être pris en compte dans l'estimation du risque d'induction de cancer.

Le Conseil National sur la Protection et la Mesure de la Radiation (NCRP, 2012), un autre organisme américain, a publié récemment un rapport sur les incertitudes associées aux études principales sur l'estimation du risque radiologique. Le rapport admet que le modèle LNT est contestable, mais le considère comme l'extrapolation la plus judicieuse à partir des données de l'Étude sur la vie entière (LSS, Life Span Study). Le rapport insiste sur le fait que prendre en compte « tous les cancers » comme un ensemble a peu de sens au niveau biologique et que la relation dose-risque est spécifique à chaque type de cancer. La conclusion que l'on peut en tirer est que le modèle LNT utilisant un facteur général de risque ne peut être appliqué pour tous les cancers à une population que dans le cadre restreint de la radioprotection. L'application de cette méthodologie à un individu particulier ayant reçu une dose donnée a peu de sens.

Le Comité scientifique des Nations unies pour l'étude des effets des radiations ionisantes (UNSCEAR, 2012) a publié récemment un rapport sur les mécanismes biologiques de l'action des radiations aux faibles doses. Le comité rappelle que même de très faibles doses peuvent induire des dommages à l'ADN qui peuvent se traduire par des mutations dans ses séquences. Étant donné que le développement du cancer peut être décrit par un processus à plusieurs étapes partant d'une seule cellule, un seul rayonnement peut en être la cause. Bien que la dose absorbée présente quelques inconvénients, c'est la grandeur d'exposition la plus appropriée pour estimer les effets sanitaires de la radiation ionisante. Finalement les effets non ciblés et retardés pourraient être associés à une affection radiologique, mais on n'a pas démontré qu'ils pourraient en être la cause.

Little et al. (2009) réfutent les arguments de Tubiana et al. (2009). Ils citent le volume important de littérature en faveur du modèle LNT et pensent que nous n'avons pas assez de preuves au sujet des mécanismes de seuil aux faibles doses et encore moins d'effets positifs sur la santé tels que l'hormésis. Ils terminent leur papier en rappelant que l'échec des études épidémiologiques à détecter un risque aux faibles doses n'est pas une preuve de l'absence de ce risque.

Une réponse à cette dernière assertion est donnée dans la récente étude épidémiologique de Pearce et al. (2012) dans laquelle ils ont analysé le risque de leucémie et de cancer du cerveau associés aux examens CT pédiatriques impliquant des doses aussi faibles qu'une dizaine de mGy. Ils mettent en évidence un risque faible, mais statistiquement significatif, et consistant avec le modèle LNT proposé par la CIPR. Plus récemment Mathews et al. (2013) ont publié les résultats d'une grande étude épidémiologique réalisée en Australie sur des enfants ayant subi des examens CT. Ils ont observé une augmentation du risque de cancer pour les enfants ayant subi de tels examens. De nouveau les examens CT induisent un risque très faible, mais compatible avec le modèle LNT. Les auteurs reconnaissent toutefois que leur étude est affectée de grandes incertitudes.

Ces deux derniers travaux doivent cependant être interprétés avec précaution car les indications ayant conduit aux examens (multiples) CT sont inconnues. Il est ainsi possible que les conditions médicales sous-jacentes aient été en réalité la cause aussi bien des examens CT que de

l'augmentation du risque de cancer ; ceci correspond à ce que les épidémiologistes appellent une « causalité inverse » (UNSCEAR, 2013).

Finalement, une autre publication récente de Kendall et al. (2013) présente une étude épidémiologique concernant l'exposition au rayonnement naturel au Royaume Uni. Les doses (faibles) ont été calculées en fonction du lieu de résidence. La prévalence de la leucémie a été analysée et une relation dose-effet consistante avec le modèle LNT a été mise en évidence.

3. Recommandation

Notre brève analyse de la littérature met en évidence des témoignages contradictoires dans le domaine des faibles doses telles que celles rencontrées dans les applications courantes du rayonnement ionisant en médecine, dans l'industrie et dans la recherche. Plusieurs études affirment que l'extrapolation linéaire du risque à partir des doses élevées vers les faibles doses n'est pas adéquate par le fait que nos cellules activent très efficacement les mécanismes de réparation, ce qui conduit finalement à un seuil en dose en dessous duquel les rayonnements sont inoffensifs. D'autres études déplorent que les effets récemment observés, tels que l'instabilité génomique et l'effet de proximité, soient sous-estimés. Si l'on tient compte de ceci et d'autres aspects, une faible dose de rayonnement ionisant pourrait apparaître beaucoup plus dommageable que ne le prévoit le modèle LNT.

Une plus grande part de la littérature plaide en faveur du modèle LNT en se basant sur des études épidémiologiques récentes, suggérant que cette théorie est aussi applicable dans le domaine des faibles doses telles que celles rencontrées dans le cadre de l'imagerie médicale et de l'exposition au rayonnement naturel.

Considérant l'ensemble de ces arguments, la CPR arrive à la conclusion que, en tenant compte du principe de précaution, le modèle LNT demeure le meilleur instrument pour gérer le risque associé à l'exposition aux radiations. Cependant les limites de ce modèle doivent être gardées à l'esprit. Le modèle LNT avec un facteur de détriment de 5%/Sv est certainement adéquat pour définir des limites de dose en terme de dose effective ou de grandeurs opérationnelles pour la population en général, mais son application pour estimer le risque pour des individus spécifiques présentant une exposition d'organes particuliers doit être entourée de précaution. Outre l'âge au moment de l'exposition et l'âge atteint, il faudrait prendre en considération que tous les organes ne réagissent pas linéairement en fonction de la dose absorbée.

4. Références

- BEIR, 2006 Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII – Phase 2; Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council (2006)
- CIPR, 2007 CIPR, Recommandations 2007 de la Commission internationale de protection radiologique, Ed. Tec & Doc, Paris (2007)
- ECRR, 2010 ECRR 2010 Recommendations of the European Committee on Radiation Risk, The Health Effects of Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation Regulators' Edition: Brussels 2010, Edited by Chris Busby with Rosalie Bertell, Inge Schmitz-Feuerhake, Molly Scott Cato and Alexey Yablokov
- EPA, 2011 EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population, U.S. Environmental Protection Agency, EPA 402-R-11-001 (2011)
- Kendall, 2013 GM Kendall, MP Little, R Wakeford, KJ Bunch, JCH Miles, TJ Vincent, JR Meara and MFG Murphy, A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006, *Leukemia* 27: 3-9 (2013)

- Little, 2009 Mark P. Little, Richard Wakeford, E. Janet Tawn, Simon D. Bouffler, Amy Berrington de Gonzalez, Risks Associated with Low Doses and Low Dose Rates of Ionizing Radiation: Why Linearity May Be (Almost) the Best We Can Do, *Radiology* 251(1): 6-12 (2009)
- Mathews, 2013 John D Mathews, Anna V Forsythe, Zoe Brady, Martin W Butler, Stacy K Goergen, Graham B Byrnes, Graham G Giles, Anthony B Wallace, Philip R Anderson, Tenniel A Guiver, Paul McGale, Timothy M Cain, James G , Adrian C Bickerstaffe, Sarah C Darby, Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians, *BMJ* 346:f2360 doi: 10.1136/bmj.f2360 (2013)
- NCRP, 2012 Uncertainties in the Estimation of Radiation Risks and Probability of Disease Causation, National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP Report No. 171 (2012)
- Pearce, 2012 Mark S Pearce, Jane A Salotti, Mark P Little, Kieran McHugh, Choonsik Lee, Kwang Pyo Kim, Nicola L Howe, Cecile M Ronckers, Preetha Rajaraman, Sir Alan W Craft, Louise Parker, and Amy Berrington de González, Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study, *The Lancet*, June 2012, DOI:10.1016/S0140-6736(12)60815-0
- Pollycove, 2010 Lecture of Myron Pollycove 2010 questioning the LNT hypothesis. <http://www.youtube.com/watch?v=HtAD3ihWpY>
- Travis, 2006 Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2020-2026.
- Tubiana, 2009 Maurice Tubiana, Ludwig E. Feinendegen, Chichuan Yang, Joseph M. Kaminski, The Linear No-Threshold Relationship Is Inconsistent with Radiation Biologic and Experimental Data, *Radiology* 251(1): 13-22 (2009)
- UNSCEAR, 2012 Biological mechanisms of radiation actions at low doses: A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR (2012)
- UNSCEAR, 2013 Source, effects and risks of ionizing radiations, Volume II, Scientific annex B: Effect of radiation exposure of children (2013)



Position of the KSR/CPR concerning the linear non-threshold model

Version: 14.11.2013

1. Introduction

The revision of the Swiss legislation in radiation protection will be based on the last recommendations of the International Commission for Radiation Protection (ICRP) which asserts that the linear non-threshold (LNT) model is a *“dose-response model which is based on the assumption that, in the low dose range, radiation doses greater than zero will increase the risk of excess cancer and/or heritable disease in a simple proportionate manner”* (ICRP, 2007). In its paragraph 36, the recommendations make clear that the *“LNT model is considered [...] to be the best practical approach to managing risk from radiation exposure and commensurate with the ‘precautionary principle’ [...]. The Commission considers that the LNT model remains a prudent basis for radiological protection at low doses and low dose rates”*.

The goal of the present document is to express the position of the KSR/CPR regarding the use of the LNT model in the practice of radiation protection in Switzerland in the light of the most recent publications.

2. Summary of a selection of recent publications

2.1 Arguments against the LNT model

A school of thought against the LNT model is present in France (Tubiana, 2009). Its main argument is that cellular defense is exceeded at high doses and stimulated at low doses. Life has evolved in a low-dose environment that favored the development of protection mechanisms. Contrary to what is claimed by the mainstream literature, the DNA marker H2Ax is not specific to double-strand breaks of DNA and its role has been over-emphasized. In summary, the LNT model should be replaced by a dose response relationship that has a threshold at an equivalent dose around 100 mSv.

This point of view is shared by Dr Pollycove (Pollycove, 2010) whose main argument is that the natural level of metabolic oxidative DNA damages are 10 million times higher than DNA damage produced by background radiation of 1 mGy/y. He affirms that no epidemiological study managed to prove the reality of the LNT model and that doses below a threshold of around 250 mGy actually stimulate the immune system.

The report written on behalf of the European Committee on Radiation Risk (ECRR, 2011) is also against the LNT model and the ICRP philosophy, but for different reasons. It pleads against the use of the LNT model for fetal and early childhood exposures, as well as its application on internal exposure resulting from incorporation. The report claims that the risk coefficients are widely underestimated partly because non-targeted effects of radiation such as genomic instability (effects appearing with a time delay) or bystander effects (appearing on unexposed locations) have been downplayed. It insists that the ICRP risk model was developed before the discovery of the DNA structure. Furthermore, the fact that certain radionuclides have chemical affinities for DNA is not taken into account and claims that the concept of absorbed dose is not adequate.

In-between these two positions, Travis (2006) asserts that the LNT dose-response relationship may not be valid for all organs. For instance, cancer risk for the skin, the rectum, the uterus, the bone and the connective tissues is essentially observed at high doses with little to no evidence for low doses.

Furthermore, there is little evidence of any association between radiation and cancer for chronic lymphocytic leukemia, pancreas, Hodgkin lymphoma, prostate, testis, cervix and supporting tissues of skeleton.

2.2 Arguments in favor of LNT model

The Biological Effects of Ionizing Radiation report VII (BEIR, 2006) addresses the question of the computation of risk in great details. Its position is very similar to the one of the ICRP and considers the risks as being linear with the equivalent dose. The proposed calculation method has however the advantage of taking into account the age at exposure as well as the attained age.

The American Environmental Protection Agency (EPA, 2011) extends the work of BEIR on high LET radiations and gives more concern to uncertainties. As ICRP and BEIR, EPA judges LNT model as being the most appropriate for low dose exposures (< 200 mGy) and low dose rates (< 0.1 mGy/min). It also considers that the recent phenomena like adaptive response, genomic instability or bystander effect should not be taken into account to assess the induction of cancer risk.

The National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP, 2012), another American body, recently published a report on uncertainties associated with the major studies that estimate radiological risk. The report admits that the LNT model is still debatable, but it considers it as the most appropriate extrapolation from the Life Span Study (LSS) data. The report insists that considering “all cancers” as a whole has little biological sense and that dose-risk relationship is specific to each cancer type. A conclusion that can be drawn from this is that LNT with a general risk factor could be applied to a population for all cancers only in the limited framework of radiation protection. Trying to apply this methodology on a specific individual that has received a specific dose makes little sense.

The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR, 2012) published a recent report on biological mechanisms of radiation actions at low doses. The committee reminds that even the lowest doses of radiation may induce DNA damage that may be converted into DNA sequence mutations. Since cancer development can be described as a multistep process originating from single cells, a single radiation event can be the cause. Although the absorbed dose has some drawbacks, it is the most appropriate exposure quantity to use in assessing the health effects of ionizing radiation. Finally, non-targeted and delayed effects of radiation may be associated with radiation disease but no evidence for disease causation has been found.

Little *et al* (2009) directly contradict the arguments of Tubiana *et al* (2009). They cite a large body of literature in favor of the LNT model and think that we do not have enough evidence on biological mechanisms for low-dose threshold or even bio-positive effects such as hormesis. They end their paper by recalling that the failing of epidemiological studies to detect a risk at low dose is not a proof of the absence of a risk.

An answer to this last statement is given in a recent epidemiological study by Pearce *et al* (2012) in which they investigated the risk of leukemia and brain tumor for pediatric CT scans at doses as low as a few tens of mGy. They show that the risk is low but statistically significant and coherent with the LNT model proposed by ICRP. More recently, Mathews *et al* (2013) published the results of a large epidemiological study performed on Australian children receiving CT examinations. They report an elevated risk of cancer for children investigated by several CT scans. Again, the CT scan induces a very low risk, but it is compatible with the LNT model. The authors nevertheless recognize the large uncertainties of their study.

However, both of these studies must be interpreted with caution since the indications that led these children to receive (multiple) CT exams are unknown. It is therefore possible that some underlying medical conditions were actually the cause to both the CT exams and the higher cancer risk: this is what epidemiologists call “reverse causation” (UNSCEAR, 2013).

Finally, another recent study published by Kendall *et al* (2013) presents an epidemiological study of natural background irradiation in the UK. The (low) doses were calculated according to location of residence. Leukemia prevalence was analyzed and the dose-effect relationship was also coherent with the LNT model.

3. Recommendation

Our brief analysis of the literature displays contradictory evidences in the low-dose domain involved in the current applications of ionizing radiations in medicine, industry and research. Some studies claim that a linear extrapolation of the risk from high dose to low dose is not appropriate because our cells are very effective at activating repair mechanisms that ultimately lead to a threshold in dose under which ionizing radiations are virtually harmless. Some other studies regret that recently observed effects such as genomic instability or bystander effect are understated. Were this and other aspects taken into account, low dose of ionizing radiation would appear much more harmful than what is presently derived by the LNT model.

A larger body of literature argues in favor of the LNT with very recent epidemiological studies suggesting that the LNT be valid even in the low dose domain of medical imaging or natural background radiation.

Pondering on all these issues, the KSR/CPR considers that the LNT model remains the best tool to manage the risk of radiation exposure, under the precautionary principle. However, its limitations have to be kept in mind. The LNT model with a detriment factor of about 5%/Sv may be adequate to define dose limits in terms of effective dose or operational quantities for a wide population but its application to assess risk in specific individuals with a given set of irradiated organs has to be done very cautiously. In addition to the age at exposure and the attained age, one should take into consideration that not all organs react linearly with the absorbed dose.

4. References

- BEIR, 2006 Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII – Phase 2; Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation, National Research Council (2006)
- ECRR, 2010 ECRR 2010 Recommendations of the European Committee on Radiation Risk, The Health Effects of Exposure to Low Doses of Ionizing Radiation Regulators' Edition: Brussels 2010, Edited by Chris Busby with Rosalie Bertell, Inge Schmitz-Feuerhake, Molly Scott Cato and Alexey Yablokov
- EPA, 2011 EPA Radiogenic Cancer Risk Models and Projections for the U.S. Population, U.S. Environmental Protection Agency, EPA 402-R-11-001 (2011)
- ICRP, 2007 ICRP, The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, Publication 103, Elsevier (2007)
- Kendall, 2013 GM Kendall, MP Little, R Wakeford, KJ Bunch, JCH Miles, TJ Vincent, JR Meara and MFG Murphy, A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006, *Leukemia* 27: 3-9 (2013)
- Little, 2009 Mark P. Little, Richard Wakeford, E. Janet Tawn, Simon D. Bouffler, Amy Berrington de Gonzalez, Risks Associated with Low Doses and Low Dose Rates of Ionizing Radiation: Why Linearity May Be (Almost) the Best We Can Do, *Radiology* 251(1): 6-12 (2009)
- Mathews, 2013 John D Mathews, Anna V Forsythe, Zoe Brady, Martin W Butler, Stacy K Goergen, Graham B Byrnes, Graham G Giles, Anthony B Wallace, Philip R Anderson, Tenniel A Guiver, Paul McGale, Timothy M Cain, James G , Adrian C Bickerstaffe, Sarah C Darby, Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians, *BMJ* 346:f2360 doi: 10.1136/bmj.f2360 (2013)
- NCRP, 2012 Uncertainties in the Estimation of Radiation Risks and Probability of Disease Causation, National Council on Radiation Protection and Measurements, NCRP Report No. 171 (2012)

- Pearce, 2012 Mark S Pearce, Jane A Salotti, Mark P Little, Kieran McHugh, Choonsik Lee, Kwang Pyo Kim, Nicola L Howe, Cecile M Ronckers, Preetha Rajaraman, Sir Alan W Craft, Louise Parker, and Amy Berrington de González, Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study, *The Lancet*, June 2012, DOI:10.1016/S0140-6736(12)60815-0
- Pollycove, 2010 Lecture of Myron Pollycove 2010 questioning the LNT hypothesis. <http://www.youtube.com/watch?v=HtAD3ihWpY>
- Travis, 2006 Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2020-2026.
- Tubiana, 2009 Maurice Tubiana, Ludwig E. Feinendegen, Chichuan Yang, Joseph M. Kaminski, The Linear No-Threshold Relationship Is Inconsistent with Radiation Biologic and Experimental Data, *Radiology* 251(1): 13-22 (2009)
- UNSCEAR, 2012 Biological mechanisms of radiation actions at low doses: A white paper to guide the Scientific Committee's future programme of work, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, UNSCEAR (2012)
- UNSCEAR, 2013 Source, effects and risks of ionizing radiations, Volume II, Scientific annex B: Effect of radiation exposure of children (2013)