



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Le cancer radio-induit, le kangourou, et le petit lapin. Ou « la déclinaison radiobiologique du mythe de la Licorne Rose »



*The radiation-induced cancer, the kangaroo, and the little rabbit.
Or “the radiobiological variation of the myth of the Pink Unicorn”*

J.P. Vuillez^{a,*}, G. Bonardel^b, B. Denizot^c

^a Inserm U-1039 radiopharmaceutiques biocliniques, pôle d'imagerie CHU Grenoble Alpes CS 10217, médecine nucléaire, université Grenoble-Alpes, 38700 La Tronche France

^b Médecine nucléaire, centre cardiologique du Nord, 93200 Saint-Denis, France

^c Médecine nucléaire, centre hospitalier Alpes-Léman, 74130 Contamine-sur-Arve, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 24 août 2020

Accepté le 16 septembre 2020

Disponible sur Internet le 11 octobre 2020

Mots clés :

Radiobiologie

Relation linéaire sans seuil

Épistémologie

Keywords:

Radiobiology

Linear no-threshold

Epistemology

RÉSUMÉ

La relation linéaire sans seuil (RLSS), devenue un véritable dogme, conduit à affirmer l'existence de la nocivité des faibles doses de rayonnements ionisants faute de pouvoir démontrer leur innocuité. Il semble important de comprendre comment on en est arrivé à rendre dogmatique une non-théorie scientifique. Nous nous proposons dans cet article, après avoir montré combien la RLSS relève du mythe et non d'une approche scientifique, d'en exposer les origines et la genèse, indispensables à la compréhension de son actuel caractère de soi-disant vérité incontestable, puis d'illustrer les conséquences pratiques et épistémologiques préoccupantes que cette référence à la RLSS entraîne. Nous nous appuyons pour cela sur l'analyse critique de quelques-unes des études épidémiologiques qui prétendent la démontrer ou la confirmer.

© 2020 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

ABSTRACT

The linear no-threshold (LNT) model, which has become a dogma in its own right, leads to affirming the existence of the harmfulness of low doses of ionizing radiation as long as their harmlessness could not be demonstrated. It seems important to understand how we came to make dogmatic a scientifically “non-theory”. We propose in this article, after having shown how much RLSS stems from a myth and not from a scientific approach, to expose its origins and genesis, essential to the understanding of its current character of so-called incontestable truth, then to illustrate the worrying practical and epistemological consequences that this reference to RLSS entails. We rely for this on the critical analysis of some of the epidemiological studies that claim to demonstrate or confirm it.

© 2020 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

« De nombreuses personnes orthodoxes parlent comme si c'était le travail des sceptiques de réfuter les dogmes plutôt qu'à ceux qui les soutiennent de les prouver. Ceci est bien évidemment une erreur. Si je suggérais qu'entre la Terre et Mars se trouve une théière de porcelaine en orbite elliptique autour du soleil, personne ne serait capable de prouver le contraire pour peu que j'aie pris la précaution de préciser que la théière est trop petite pour être détectée par nos

plus puissants télescopes. Mais si j'affirmais que, comme ma proposition ne peut être réfutée, il n'est pas tolérable pour la raison humaine d'en douter, on me considérerait aussitôt comme un illuminé. Cependant, si l'existence de cette théière était décrite dans des livres anciens, enseignée comme une vérité sacrée tous les dimanches et inculquée aux enfants à l'école, alors toute hésitation à croire en son existence deviendrait un signe d'excentricité et vaudrait au sceptique les soins d'un psychiatre à une époque éclairée, ou de l'inquisiteur en des temps plus anciens. »

Bertrand Arthur William Russell (3^e comte Russell, né le 18 mai 1872)

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : JPVuillez@chu-grenoble.fr (J.P. Vuillez).

1. Introduction

Peut-on démontrer qu'une chose n'existe pas ? Autrement dit, peut-on prouver l'inexistence de quelque chose ?

Cette impasse logique, directement en lien avec la définition d'une théorie scientifique, réunit un caractère grotesque, bien étayée dans la littérature avec par exemple les mythes de la théière de Russel ou de la Licorne Rose, et une omniprésence dans la réalité quotidienne qui interpelle mais qu'il est impossible de nier.

Il en va ainsi, par exemple, des fondements de la foi en la relation linéaire sans seuil (RLSS), qui conduit à affirmer l'existence de la nocivité des faibles doses de rayonnements ionisants (RIs) faute de pouvoir démontrer leur innocuité. Essayons de comprendre comment on en est arrivé à rendre dogmatique une non-théorie scientifique. Dans ce qui suit, nous nous proposons, après avoir montré combien la RLSS relève du mythe et non d'une approche scientifique, d'en exposer les origines et la genèse, indispensables à la compréhension de son actuel caractère de soi-disant vérité incontestable. Nous illustrerons ensuite les conséquences pratiques et épistémologiques préoccupantes que cette référence à la RLSS entraîne, à travers l'analyse critique de quelques-unes des études épidémiologiques qui prétendent la démontrer ou la confirmer.

2. Du mythe de la Licorne Rose au mythe de la RLSS

Les licornes roses sont un mythe inventé pour démontrer le caractère absurde et irrationnel d'une existence postulée sur l'impossibilité de nier l'existence d'une chose au motif que l'on ne la voit pas. Comme chacun le sait, les licornes roses sont à la fois roses et invisibles, donc on ne les voit pas, mais elles sont roses quand même¹.

Ce mythe, inventé pour décrier les théismes de tout bord, peut être suivi ou critiqué. En général, il n'abuse personne car il est communément admis que les licornes roses n'existent vraiment pas – sauf pour quelques irréductibles, comme d'autres crient que la terre est plate ou que les extraterrestres sont parmi nous, mais restons dans le champ des citoyens ayant une vision habituelle du monde.

Un premier pas vers la complexification du problème consiste à évoquer, non plus une licorne rose, mais un kangourou. Car ceux-ci, contrairement aux premières, existent réellement, et ceci est largement démontré par l'observation maintes fois répétée, de kangourous dans divers contextes. Cependant, plaçons-nous, par exemple, dans une salle de réunion où une vingtaine de collaborateurs étudient un sujet quelconque. Puis faisons l'hypothèse que, subitement, l'un d'eux pour une raison connue de lui seul alerte les autres quant à la présence d'un kangourou dans la salle. Passons le stade de la mauvaise plaisanterie pour gagner du temps : à un moment, les autres réalisent que oui, il est tout à fait sérieux, et terrorisé par ce kangourou – à raison, l'animal est réputé pouvoir être dangereux.

Il est fort probable que la réaction des collègues sera à la fois péremptoire et pleine de bon sens, du style « non, il n'y a pas de kangourou dans la salle ». Fin de l'histoire ? Non bien entendu, le collègue est parti dans son ? délire ? erreur ? : « Comment pouvez-vous affirmer qu'il n'y a pas un kangourou dans cette salle ? ». Réponse (évidemment !) : « ben, s'il y en avait un, on le verrait ! ». Et là, les choses deviennent vraiment intéressantes, car

acharnement de l'impétrant : « vous n'avez pas le droit de dire qu'il n'y a pas de kangourou ici juste parce que vous ne le voyez pas, démontrez-moi qu'il n'y en a pas ! ».

À ce stade, le scénario devient terrible : car il n'y a aucun moyen scientifique de démontrer l'absence d'un kangourou. Au mieux peut-on accumuler l'absence de preuves de sa présence, ce qui n'exclut pas qu'il soit présent, et en tous cas ne démontre pas son absence. . .

Cette fablette est idiote ? Sans doute, et on le souhaiterait, mais malheureusement elle n'est pas infondée.

Karl Popper, dans son ouvrage princeps paru en 1934 « La logique de la découverte scientifique » (Payot 1 Rivages, réédition 2017) a posé le fondement épistémologique qui fait autorité dans le monde scientifique, à savoir le principe de réfutabilité. Pour être scientifique, une théorie doit être réfutable, autrement dit, vulnérable à l'expérience. La conséquence majeure est que la science avance par réfutations successives et que les certitudes scientifiques, bien qu'objectives, sont toujours en dernières analyses, négatives et non positives. En d'autres termes, une théorie scientifique validée l'est à titre provisoire, faute d'avoir encore été réfutée et remplacée par une théorie plus complète, plus riche, plus élaborée. Ainsi progresse la connaissance scientifique, qui intègre les découvertes successives. Une théorie scientifique ne peut pas être démontrée, elle peut seulement résister à la réfutation. . .

Quelle conséquence pour notre kangourou ? Elle est toute simple : admettre l'absence du kangourou est scientifiquement fondé, en accumulant les expériences négatives (personne n'a vu senti ou entendu de kangourou, ce qui est d'autant plus significatif que les personnes présentes sont nombreuses) tout en étant complètement réfutable puisqu'il suffirait d'un témoin ayant croisé ce fameux animal pour en infirmer l'absence. . .

À l'inverse, affirmer la présence d'un kangourou, postulée en l'absence de tout signe de sa présence, est une théorie qui ne peut pas être réfutée, elle n'est donc pas scientifique et relève de la croyance pure : « je ne le vois pas mais je suis convaincu de la présence d'un kangourou » ; et de façon similaire affirmer « je suis convaincu de la dangerosité des RIs aux faibles doses ».

Certes, tout ceci, à l'aune des licornes roses et des théières en orbite, relève de l'exercice philosophique sans réelle conséquence concrète. À notre connaissance, aucune querelle sur l'éventuelle présence d'un marsupial de la famille des macropodidés en salle de réunion n'a été rapportée à ce jour. Mais amusons-nous à affiner le problème.

Ici entre en scène le petit lapin. Car son absence est plus délicate à documenter. Autant un kangourou aura de la peine à passer inaperçu, autant un petit lapin, craintif et prudent, aura une propension à se cacher qui peut rendre incertaine son absence tant que l'on n'aura pas vérifié toutes les cachettes possibles . . . les partisans du « il y a un lapin mais on ne le voit pas » seront plus difficiles à contredire. Et cela s'accroît si on met maintenant en scène une souris, voire plus petit encore, une blatte, une fourmi. . .

Et que dire alors des bactéries ! Comment être certain de ne pas se contaminer en touchant un bouton de porte, un combiné de téléphone ou l'interrupteur du plafonnier ? Voilà qui justifie, on le sait, l'usage du gel hydroalcoolique dans les lieux publics, surtout en période d'épidémie de gastro-entérite ou plus récemment de Covid-19. Cependant, se protéger d'un germe éventuellement présent n'est pas démontrer sa présence, et considérer qu'il n'y a aucun risque de se contaminer est encore moins démontrer l'absence du germe. Pourtant, la différence est fondamentale : on peut démontrer la présence du germe, au moyen de prélèvements appropriés et donc réfuter son absence. Alors qu'il n'est pas possible de démontrer son absence, autrement dit de réfuter sa présence – quand il est présent. À la réflexion, ceci est quotidien en médecine : on n'a jamais vu traiter un patient par une

¹ Ce caractère à la fois invisible et rose est un mystère seulement compréhensible par les vrais fidèles, la religion de la Licorne rose invisible étant fondée à la fois sur la raison (on constate qu'on ne la voit jamais) et sur la foi (on croit à sa roseur). Les licornes roses sont parées de toute une série de « dogmes » et « rites » délibérément absurdes, comme par exemple, de préférer les pizzas hawaïennes (https://fr.wikipedia.org/wiki/Licorne_rose_invisible).

antibiothérapie lourde quand toutes les hémocultures sont négatives, en arguant que le patient a peut-être une septicémie, même s'il ne présente aucun signe et que les prélèvements sont négatifs...

Qu'en est-il alors des cancers radio-induits ? Il apparaît clairement un niveau supplémentaire de complexité, qui tient à leur caractère « stochastique » (terme discutable). En effet, l'existence de cancers radio-induits est une réalité scientifique, expérimentalement prouvée, que ce soit chez l'animal ou par les études épidémiologiques chez l'homme. Le débat ne porte pas sur la réalité des cancers radio-induits (parfaitement établie pour de fortes doses de RI), mais sur leur dépendance à la dose d'irradiation ; c'est-à-dire, schématiquement, sur l'existence ou non d'un seuil de dose (et, nous y reviendrons, de débit de dose) au-delà duquel l'incidence des cancers augmente de façon significative. Et, par conséquent, en deçà duquel cette surincidence n'existe pas.

Nous sommes ici confrontés à un déterminisme aléatoire, car l'effet observé est multifactoriel et le facteur causal considéré – l'irradiation – n'est pas seul en cause et son rôle est plus ou moins prégnant dans l'apparition de l'effet, ceci en fonction de la dose. C'est vrai des doses d'irradiation, mais s'applique du reste à beaucoup de facteurs physiques, chimiques ou biologiques. Dès lors, ce ne sont pas les cancers radio-induits qui jouent le rôle du kangourou, mais l'existence de cancers à coup sûr radio-induits pour des doses faibles et même très faibles, en d'autres termes la certitude que des doses faibles seraient responsables de cancers évitables. Le kangourou a ici un nom, il n'est autre que la relation linéaire sans seuil (RLSS).

Dans un contexte où l'incidence des cancers mortels, toutes causes confondues, fluctue entre 25 et 30 % dans la population générale (taux qui dépendent, de plus, des variations des autres causes de mortalité), il est scientifiquement raisonnable de considérer que, pour des doses inférieures à 100 mSv (dose efficace) considérées par l'UNSCEAR comme faibles [1], il n'existe aucune surincidence de cancers attribuables aux rayonnements ionisants. Le caractère scientifique de cette affirmation tient à son caractère réfutable au sens de Popper : il suffirait d'une étude démontrant cette surincidence pour des doses faibles. Or à ce jour, aucune étude ne l'a démontré, sauf à accepter les conclusions erronées d'études publiées, parfois dans des journaux prestigieux, mais qui ne résistent pas à l'analyse critique [2,3]. Nous y reviendrons.

À l'opposé, l'absence de surincidence significative de cancers pour les faibles doses de rayonnements ne peut pas être démontrée expérimentalement dans un sens positif (mais seulement par accumulation d'arguments négatifs, comme l'absence de surincidence de cancers à Kérala ou Ramsar, données bien connues). C'est pourquoi l'affirmation de l'existence de cette surincidence, c'est-à-dire, de la validité de la RLSS, n'est pas scientifique car non vulnérable à l'expérience, non réfutable. La distinction est subtile : les études négatives confortent l'idée de l'absence d'effet stochastique des faibles doses, mais n'établissent pas le caractère réfutable de l'affirmation contraire, c'est-à-dire, de la RLSS. La réfutation en effet, au sens de Popper, ne peut reposer que sur des résultats positifs et en aucun cas sur des résultats négatifs ! Cette subtilité, souvent présentée comme « l'inversion de la charge de la preuve », est à l'origine de bien des malentendus. Retenons finalement que la RLSS, en tant que non réfutable, relève de la croyance et non de la réalité scientifique. Les cancers radio-induits sont comparables à des petits lapins, la RLSS en revanche est du même registre que les licornes roses ou la thèière de Russell.

Or ceci n'est pas sans conséquences, souvent préoccupantes, dont nous allons donner plusieurs exemples dans le domaine de la radioprotection des patients, et dans celui de la radioprotection du public. Gardons en effet la légitimité de la RLSS dans le domaine de

la radioprotection des travailleurs et de la médecine du travail, contexte bien différent, et ce bien que certaines mesures de protection pourraient être discutées relativement à leur coût ou leurs effets collatéraux.

3. Comment est née et comment s'est imposée la RLSS depuis bientôt un siècle ?

Il est intéressant de rappeler quelques notions sur la genèse historique de la RLSS, magistralement documentée par Edward J. Calabrese [4–6].

La gestation de la RLSS débute entre les années 1927 et 1929, soit bien avant la découverte de la structure de l'ADN publiée en 1953 par Watson et Crick. Mais elle n'aura un statut réel qu'après 1956, considérée comme son année de naissance. Ce statut repose ainsi sur plus de 30 ans de malentendus ... et de malhonnêteté scientifique.

Au préalable, il faut rappeler l'importance majeure du facteur temps, qui intervient de deux façons. Tout d'abord à travers la notion de débit de dose, et ensuite de l'équivalence cachée entre RLSS et cumul de dose. Le débit de dose est le rapport entre la dose reçue et la durée pendant laquelle elle a été délivrée. Or si cette notion est bien connue et bien maîtrisée pour les effets déterministes, notamment en radiothérapie, elle est beaucoup plus ambiguë vis-à-vis des effets stochastiques, qui par définition se font sur des périodes de plusieurs années. La question revient à : « est-il équivalent, du point de vue de la cancérogenèse radio-induite, de recevoir une dose donnée en une fois ou étalée sur des mois, des années, voire toute une vie professionnelle ? Nier toute différence revient à affirmer le caractère cumulatif des faibles doses, ou des très faibles doses, dont la répétition conduit fatalement à des doses qui cessent d'être faibles, pourvu qu'on attende suffisamment longtemps. ... Or ce caractère cumulatif a été, et reste, central dans les discussions, car ce n'est qu'en posant ce cumul sans limitation dans le temps qu'il est possible de défendre le concept de RLSS.

En effet, la crainte des cancers radio-induits est sous-tendue par deux problématiques concomitantes. D'une part, l'absence de seuil supposée conduit à penser que dès le premier dépôt d'énergie responsable d'une lésion de l'ADN, un cancer radio-induit est possible. D'autre part, on sait que le délai d'apparition d'un cancer est long, sur plusieurs années. Ce qui laisse aussi du temps aux mécanismes de réparation. ... On en vient inévitablement à poser le problème comme une compétition entre la dose et la réparation. Le temps joue donc contre la RLSS, car plus la dose est faible, plus ses effets peuvent être réparés. Sauf si, bien sûr, les lésions se cumulent au cours du temps, ce qui revient à nier l'existence des mécanismes de réparation. Si l'on évoque ceux-ci, on met en avant le rôle décisif du débit de dose, comme l'ont montré au début Ernst Caspari puis William L. Russell². Si on refuse de les prendre en compte, en décrétant que les lésions sont irréversibles et se cumulent, on valide de facto la RLSS puisque chaque dose même infime, même si elle n'est pas en soi responsable de l'apparition d'un cancer, finira avec le temps par y contribuer, en s'additionnant aux autres. ... On voit ici que RLSS et cumul au cours du temps sont étroitement intriqués, et aussi la difficulté d'intégrer ou non la radioactivité naturelle au raisonnement. ... À ce sujet, une remarque toute simple : les études, évoquées plus loin, menées chez les travailleurs exposés, raisonnent sur des doses cumulées tout au long de la vie professionnelle allant de quelques mSv à une centaine de mSv. Or, durant les mêmes 30 années, tout sujet cumule en moyenne en France une dose naturelle d'irradiation de 75 mSv !

² À ne pas confondre avec Bertrand Arthur William Russell, l'inventeur de la thèière en orbite. ...

Rappelons que la CIPR a clairement mis en garde contre le mésusage de la dose efficace, surtout cumulée tout au long de la vie, comme évaluation du risque individuel de présenter un cancer [7].

Que se passe-t-il en 1927 ? Curieusement, rien qui ne soit plus éloigné de la cancérogenèse. En effet, un chimiste célèbre, Lewis, 42 fois nominé pour le Prix Nobel³, se prend de passion pour les travaux de Mendel, père de la génétique à une époque où les gènes n'existaient pas sur le plan scientifique mais constituait l'hypothèse théorique de la transmission des caractères. Il est remarquable que les protagonistes de l'époque aient pu concevoir la notion de mutation sans disposer d'un substrat biochimique pour ne serait-ce que concevoir la notion de gène⁴. Quoiqu'il en soit, il est à l'époque question de trouver une explication aux mécanismes de l'évolution des espèces telle que vient de la proposer Darwin. Nul besoin de revenir sur la révolution conceptuelle introduite par ce dernier, mais arrêtons-nous sur la contradiction qu'elle fait naître : à la stabilité des caractères, attestée par les lois de leur transmission qu'élabore le moine Mendel, Darwin oppose une variabilité de ces mêmes caractères qui puisse expliquer le phénomène de sélection a posteriori... Lewis est alors frappé par les expérimentations de Müller (qui entre ainsi en scène), qui reprend à son compte les travaux de Morgan (autre « père » de la génétique !) chez la *Drosophile* ; Morgan avait échoué à induire des changements phénotypiques chez cette mouche célèbre, mais Müller parvient, en utilisant de très fortes doses de rayons X, à observer des « mutations » (au sens phénotypique du terme bien sûr, on ne connaît pas la structure biochimique des chromosomes à l'époque) chez la *Drosophile*, en outrepassant le taux naturellement élevé de mutations spontanées de celle-ci. Ces résultats, qui pourtant conduiront à attribuer le Prix Nobel à Müller en 1946, ne seront étayés que par une obscure communication au 5^e Congrès International de génétique à Berlin en 1927 [8], précédée par un article dans *Science* [9] qui ne donne aucun résultat et ne semble pas avoir été reviewé... [10].

De là naît l'idée que la variabilité génétique nécessaire aux théories de Darwin trouve son explication avec les mutations résultant de l'irradiation naturelle... explication qui sera battue en brèche rapidement car les lésions radio-induites de l'ADN ne représentent qu'une infime fraction des lésions de l'ADN à chaque minute. Mais l'idée va rester cependant de la proportionnalité du nombre de lésions à la dose de radiation, « proportionnalité » qui va devenir « relation linéaire », et ce en dépit du fait que l'hypothèse de Lewis relative aux mécanismes de l'évolution n'est pas retenue.

Nous ne pouvons pas ici reprendre le détail de la colossale analyse historique effectuée par Calabrese [4–6,10]. Mais nous retiendrons deux grands axes à l'origine du succès de la RLSS en dépit de tout fondement scientifique. Tout d'abord, l'acharnement de Müller à occuper le devant de la scène, dans le contexte d'une rivalité très conflictuelle avec d'autres auteurs, en particulier William L. Russel (qui publie en décembre 1958 dans *Science* un article établissant le rôle décisif du débit de dose), conduisant à des manœuvres politiques peu avouables (et révélées seulement très récemment, longtemps après le décès de Russell). Cet acharnement conduit Müller à s'enfermer lui-même dans le concept de RLSS, en allant jusqu'à nier et récuser certains de ses propres résultats... En effet, l'objectif du Prix Nobel le rend prêt à tout pour maintenir coûte que coûte le modèle des mutations ponctuelles radio-induites, cumulatives dans le temps, seul susceptible d'imposer la RLSS. Pour cela Müller (et d'autres, notamment Stern) ira jusqu'à nier, dissimuler puis déformer les résultats de travaux contredisant sa théorie, en particulier ceux de Caspari qui a clairement établi,

dès les années 1940, l'existence d'un seuil et la non-linéarité des mutations aux faibles doses [11,12]. Visiblement, Müller et Stern, en collusion avec le comité de rédaction de la revue *Science*, ont fait preuve de malhonnêteté et trompé le monde scientifique à seule fin de garder le leadership dans le domaine de la mutagenèse radio-induite [6].

Parallèlement prend place le projet Manhattan, puis survient le drame d'Hiroshima et Nagasaki. Au-delà des centaines de milliers de morts liées à l'explosion, se pose le problème de la contamination radioactive et du spectre des cancers radio-induits possibles, alors qu'on entre dans la période historique de découverte des « gènes du cancer », et que dans les modèles de la cancérogenèse en balbutiement, les lésions double brin de l'ADN occupent une place centrale. Partant, il s'agit de documenter et de quantifier ce risque de cancérogenèse radio-induite, pour des raisons qui sont à analyser (allant de la culpabilité au désir de se rassurer ou de réparer...) mais qui vont générer des financements très importants (avec le soutien, par exemple, de la Rockefeller Foundation) pour toute recherche s'intéressant aux effets des faibles doses. Phénomène renforcé ensuite par la volonté de « plus jamais ça », faisant le lit d'un principe de précaution qui conduira bien entendu à considérer que toute dose même la plus faible, dont on montre expérimentalement qu'elle induit des cassures de l'ADN, est potentiellement cancérogène. Pourtant William Russel [13–15], nous l'avons vu démontre l'effet du débit de dose et l'existence d'un seuil... mais pour ne pas se fâcher avec Müller qu'il respecte comme son maître, cherche à rendre ses résultats compatibles avec la RLSS, et son point de vue ne sera jamais mis en avant jusqu'à sa mort en 1967...

Ces préoccupations conduisent à confier aux généticiens le soin de clarifier la question, et à la création du BEIR 1 genetics subcommittee⁵. Celui-ci, conforté par les découvertes « des gènes du cancer », oriente toute son activité sur la légitimation de la RLSS qui constitue sa raison d'être. Les approches moléculaires des laboratoires de génétique qui trouvent là une source inépuisable de financement, seront complétées par tout le courant de l'épidémiologie cherchant à mettre en évidence les cancers supplémentaires proportionnellement à la dose. Un système auto-entretenu se met en place, dans le contexte post-Hiroshima, la RLSS devient un dogme, et on « oublie » le contexte de la physiologie cellulaire ainsi que toute approche clinique.

La licorne rose est née, en quelque sorte, et presque un siècle plus tard, le dogme s'est incrusté ; malheureusement, contrairement à celle de notre malheureux kangourou, sa réalité est très généralement admise. Plus précisément, ce qui est admis, c'est de raisonner aux faibles doses sur le modèle de ce qui se passe avec des doses plus fortes, alors que d'un point de vue biologique, cela n'a aucun sens.

4. Retour sur les études INWORKS : l'épidémiologie permet-elle de réfuter l'innocuité des faibles doses pour les cancers radio-induits ?

Les prosélytes de la RLSS s'appuient, souvent de façon péremptoire en s'abritant derrière l'autorité du « sachant », sur des études épidémiologiques présentées comme incontestables car reposant sur des méthodes statistiques rigoureuses, scientifiquement irréprochables et validées par la communauté scientifique des épidémiologistes. Or, ces affirmations sont difficiles à réfuter car ambiguës dans la mesure où elles dissimulent une double acception des études présentées. Il est parfaitement juste et pertinent de considérer comme irréprochables la méthodologie des études, du point de vue du recueil des données, de leur collection et de leur présentation. En revanche, ces études ne

³ Qui a donné son nom à certains composés basiques (les « bases de Lewis »).

⁴ Le lecteur intéressé pourra approfondir cet aspect avec le livre d'André Pichot « Histoire de la notion de gène. Champs Flammarion, 1999 ISBN : 2-08081423-0 ».

⁵ À distinguer de NAS BEAR I Committee Genetics Panel.

résistent pas, en général, à la critique dès lors que celle-ci porte sur l'utilisation qui est faite des données recueillies, et plus encore sur l'interprétation des « résultats » ainsi obtenus. Les biais relatifs à une utilisation erronée des données relèvent avant tout d'une formulation non licite des hypothèses à tester ; quant à l'interprétation des résultats, elle est doublement critiquable puisque, d'une part, elle se réfère à ces hypothèses non recevables, et d'autre part, elle utilise sans retenue des outils statistiques dans une perspective résolument partisane.

Prenons ainsi l'exemple, cité maintes fois, des publications générées par l'étude INWORKS, étude de cohorte qui a porté sur une cohorte internationale de 308 000 travailleurs du nucléaire : 59 000 en France (Areva, CEA, EDF), 148 000 au Royaume-Uni et 101 000 aux États-Unis, avec un suivi moyen de 27 ans et une durée moyenne d'activité professionnelle de 15 ans. Deux articles princeps ont été publiés, s'intéressant l'une aux leucémies [2], l'autre aux tumeurs solides [3]. Or ces deux articles, présentés partout comme démontrant définitivement la réalité de cancers radio-induits pour de faibles, voire très faibles niveaux d'exposition, ne résistent pas à l'analyse. Nous utiliserons notamment l'excellente analyse proposée en 2018 par Scott [16]. Schématiquement, l'artifice consiste à construire une analyse et un raisonnement parfaitement rigoureux, et de ce fait impossibles à réfuter, à partir d'affirmations implicites en amont de l'analyse, et qui si l'on n'y prend pas garde, échappent ainsi au champ de la critique. Ceci doit être dénoncé. Pour bien nous faire comprendre, prenons un exemple simpliste mais qui illustre le procédé. Soit une réunion de copropriétaires, dans un lotissement de quelques dizaines de villas, au cours de laquelle il est proposé de voter un texte interdisant de nourrir les écureuils. Cette proposition ne manque pas de générer des discussions très vives, voire des conflits, certains arguant du fait que la prolifération des écureuils est nuisible, d'autres qu'au contraire, il faut protéger ces animaux sympathiques, d'autres enfin diront qu'il faut les protéger certes, mais justement en ne leur donnant pas à manger n'importe quoi, etc. Passionnant débat ? bien sûr, encore qu'il n'ait pas de lien a priori avec notre sujet... mais le but est juste de faire remarquer, en passant, que ce débat n'a bien sûr de sens que si... il y a des écureuils dans la copropriété ! Ce qui est évident, sinon le sujet n'aurait pas été mis sur la table ; mais cette présence d'écureuils à nourrir a été admise implicitement, à aucun moment elle n'a été débattue, ni mise aux voix. Pourtant, on pourrait tout à fait imaginer qu'elle ne soit qu'une vague hypothèse, non démontrée, et la discussion se serait quand même tenue...

Où l'on retrouve, donc, notre kangourou au fond de la pièce... Et voilà comment les papiers relatifs aux études INWORKS introduisent sournoisement une hypothèse non vérifiée, comme serait postulée la présence non vérifiée des écureuils, ou des kangourous : en se fondant sur l'hypothèse qu'il existe effectivement une surincidence de cancers chez les travailleurs exposés à de faibles doses et débits de dose, et en se proposant d'étudier si cette hypothèse est vérifiée... dès lors on ne discute absolument pas de la pertinence de cette hypothèse, mais uniquement de la façon dont l'étude la confirme ou non... le tour est joué. Et, bien entendu, l'hypothèse est confirmée car les données, brassées comme il convient dans une méthodologie statistique et épidémiologique irréprochable, sont compatibles avec l'hypothèse. Celle-ci n'est donc pas infirmée, donc elle est vraie. C'est-à-dire, vérifiée.

Comment est effectué ce tour de magie ? Tout simplement en posant que le risque relatif de cancer est proportionnel à la dose, ce qui signifie très exactement qu'on admet comme vraie la relation linéaire sans seuil (RLSS), alors même qu'on se propose de la démontrer ! et de la démontrer en montrant que les données sont « compatibles ! ». Exemple magistral de raisonnement circulaire, non fondé scientifiquement. Les auteurs de ces publications, et les

défenseurs de celles-ci, lorsqu'on aborde le sujet, nient farouchement cette acceptation implicite, a priori, de la RLSS en argumentant à grand renfort de concepts épidémiologiques non accessibles au non initié, pour affirmer que ce n'est pas du tout ce qui est fait. Pourtant, comment interpréter autrement cette phrase tirée de l'article de Leuraud et al. : « *We estimated relative risk (RR) by a model of the form $RR = 1 + \beta d$, generally used in studies of radiation effects, where d is the dose and β is an estimate of the excess relative risk (ERR ; $RR - 1$) per unit dose* » ; et celle-ci extraite de l'article de Richardson et al. : « *We quantified radiation dose-mortality associations using a Poisson regression model (relative rate = $1 + \beta Z$, where Z is the cumulative dose in Gy and β is excess relative rate (the relative rate minus 1) per Gy)* » ? Ces deux phrases signifient, tout simplement, que par rapport au « bruit de fond » de l'incidence des cancers dans la population générale, qui est le même quel que soit le niveau d'exposition aux radiations (cela, personne ne le conteste), le nombre de cancers pour parler de cancers en excès (ce que recouvre la notion de risque relatif), c'est-à-dire, pour se distinguer de façon significative de ce bruit de fond, est d'autant plus faible que le niveau d'exposition est faible ! C'est un énorme non-sens ; pourtant cela fonctionne, car les sujets ayant reçu de faibles doses étant plus nombreux, c'est dans cette catégorie qu'on trouve le plus grand nombre de cancers, et comme le modèle, admis a priori, admet comme significatives des fluctuations statistiques de plus en plus faibles quand la dose diminue, la surincidence des cancers s'en trouve accrue en valeur relative, puisque l'incidence des cancers toutes causes confondues, elle, varie statistiquement toujours dans les mêmes proportions. Pour arriver à cette conclusion, respectivement que « *this study provides strong evidence of an association between protracted low dose radiation exposure and leukaemia mortality* » et « *our data now yield sufficient statistical information to permit relatively precise estimates of cancer mortality risk in a population for whom average cumulative doses are about 20 mGy* », l'utilisation implicite de la relation de type « $RR = 1 + \beta d$ » conduit de facto au calcul de cancers supplémentaires qui repose sur les postulats suivants : (i) il est calculé par intervalle de dose, réduisant le nuage de points (rappelons qu'il y en a plus de 308 000, effectif de l'étude) à 6 points, à savoir les moyennes calculées pour 6 intervalles de dose (0–5, 5–50, 50–100, 100–200, 200–300 et > 300 mGy, respectivement) dans l'étude de Leuraud, et 11 points dans la figure de l'article de Richardson, réduits à 5 seulement en se limitant aux doses inférieures à 100 mGy dans la figure S1 dans l'annexe en ligne de ce même article. Cela tout à la fois masque les variations entre individus et favorise nécessairement un modèle linéaire. Les auteurs ont alors beau jeu de conclure à un « meilleur ajustement » par le modèle linéaire, tout en rejetant (mais en prenant soin de dire qu'on l'a testé) le modèle linéaire quadratique pourtant plus pertinent d'un point de vue biologique... Gageons qu'en ne gardant que deux classes de dose, à savoir < 100 et > 100 mGy, le modèle linéaire serait encore plus sûr de l'emporter... Au final, les auteurs ont seulement montré que les données sont compatibles avec le modèle linéaire sans seuil, ce qui en aucun cas ne démontre la valeur explicative de celui-ci... et l'on peut donc remettre en cause la réalité d'un risque relatif supérieur à 1 dans le domaine de faibles doses. Qui plus est, cette « meilleure compatibilité du modèle » est artificiellement majorée du fait que, en imposant une contrainte de positivité de la pente, et en imposant que la droite passe par l'origine, on donne un poids énorme aux intervalles de dose élevés, pour lesquels la surincidence de cancers est avérée, mais numériquement faible, ce qui biaise l'interprétation de la courbe aux faibles doses. Si l'on ajoute que, curieusement et contrairement à toutes les études similaires (y compris menées par les mêmes auteurs), on a utilisé ici des intervalles de confiance à 90 % au lieu de 95 %, on est vraiment en droit de douter de la validité des conclusions.

Ce qui aurait dû être fait, aurait été de prendre comme hypothèse nulle (à tester) l'absence de surincidence de cancers aux doses inférieures à 100 mGy, et de chercher à la réfuter en conservant les qualités d'une étude de cohorte, c'est-à-dire, en prenant en compte les doses « masquées » (irradiation médicale, irradiation naturelle, contaminations internes éventuelles), et les facteurs de confusion notamment le tabac, et ce en conservant toutes les données au lieu de les moyenniser. L'avantage de cette approche est de ne pas préjuger de la relation, et de pouvoir mettre en évidence aussi bien un effet protecteur (lequel est de plus en plus étayé [17,18]) qu'un effet délétère.

Au total, les études épidémiologiques à l'appui de la RLSS sont similaires à notre paradigme du kangourou... En posant pour acquis un risque relatif proportionnel à la dose, et en cherchant à l'infirmier par la démonstration de l'absence d'effet, ce qui est impossible, elles conduisent immanquablement à conclure que puisqu'on ne peut pas l'exclure, la surincidence doit être admise. Ce n'est pas parce qu'on ne voit pas le kangourou qu'il n'est pas là... À l'inverse, chercher à prouver une surincidence avant de l'admettre, conduirait à considérer l'absence d'effet, tant qu'une surincidence significative n'est pas mise en évidence. Tant qu'on ne voit pas le kangourou, on peut agir comme s'il n'y en avait pas. Car, en dernière analyse, c'est bien la façon dont on propose d'agir qui importe ; en matière de radioprotection, comme plus généralement dans le domaine de la précaution, les mesures doivent être adaptées à un risque objectivable, non un risque calculé (« fantôme »), et fondées sur la dangerosité réelle attachée à ce risque. Il est temps de dénoncer une imposture scientifique de plus de 9 décennies, qui régit les réglementations de radioprotection dont le caractère irrationnel est de plus en plus flagrant. Mais le concept de radioprotection contient en lui-même la notion de dangerosité, implicitement affirmée – car qu'est ce qui justifie la protection, si ce n'est la dangerosité ? C'est cette dernière qu'il faut remettre en cause, or elle repose exclusivement sur la RLSS, elle-même adossée au cumul irréversible des doses reçues, subtile négation de l'importance du débit de dose et des mécanismes de réparation et de défense cellulaire, tissulaire, et immunitaire. Et c'est ainsi que règne la dictature de la précaution contre un risque fantôme... La surmortalité liée aux faibles doses de Ris n'existe que dans les interprétations erronées de données épidémiologiques où l'on cherche en vain la présence tangible du kangourou radio-induit...

5. Du mythe aux conséquences médicales

Ce concept de dangerosité de la moindre exposition aux RI tel que supporté par la RLSS entretient une « radiophobie » aux faibles doses de rayons telles qu'employées en radiologie et médecine nucléaire diagnostique et entraîne des conséquences concrètes sur de nombreux plans : habitudes de prescription, pratiques professionnelles, perception négative et précautionniste de l'imagerie irradiante par les agences et tutelles (le classement de la médecine nucléaire en activité à risque majeur par la HAS étant probablement l'exemple le plus flagrant des conséquences dévoyées de la RLSS ou de la méconnaissance du sujet par les autorités), etc.

Au nom de la dangerosité des faibles doses de RI, largement entretenue insidieusement par l'ASN, au travers du guide du bon usage des examens d'imagerie (GBU) ou dans le cadre d'enseignements ou formation à la radioprotection, de nombreux médecins cliniciens hésitent désormais de plus en plus à demander des examens d'imagerie irradiante, mettant sur le même plan le bénéfice attendu de l'examen d'imagerie, médicalement justifié et scientifiquement prouvé et le risque supposé de l'exposition aux faibles doses de RI telles que délivrées en imagerie. Cette

radiophobie aux faibles doses affecte également trop souvent les professionnels des RI eux-mêmes tels que médecins, physiciens médicaux, manipulateurs en électroradiologie, etc. On ne compte plus les radiologues refusant de prendre en charge ou réaliser une échographie à un patient ayant bénéficié d'une scintigraphie ou un TEP le même jour alors que l'irradiation au contact de tels patients se compte en une dizaine de microSieverts (μSv) par heure à 1 mètre. Autre exemple, bon nombre de manipulateurs paniquent littéralement quand leur dosimètre opérationnel « sonne » au-delà de 10 $\mu\text{Sv/h}$, ou quand leur dosimétrie professionnelle annuelle passe de 2 à 3 ou 4 mSv/an. Dernier exemple, la question « irradiation médicale et grossesse » déstabilise souvent le monde de la radioprotection ainsi que les professionnels de santé eux-mêmes. Pourtant, il est primordial de rappeler que la grossesse ne constitue pas une contre-indication absolue aux examens d'imagerie et quand l'examen est justifié, le bénéfice l'emporte toujours sur le risque au fœtus (le risque déterministe ne survenant que pour des doses supérieures à 100 mSv pour la tératogénèse et le risque stochastique n'étant que théorique). La meilleure « preuve » de l'absence de risque des RI pour le bébé à naître en cas d'irradiation médicale pendant la grossesse n'est-elle pas fournie par l'ASN et l'IRSN elles-mêmes qui précisent bien qu'en dessous de 100 mSv, il est considéré comme déraisonnable de recommander et pratiquer une interruption de grossesse. Mais là encore, la réglementation prête à confusion et entretient cette phobie vis-à-vis de la grossesse. Pour rappel, il faut savoir aller jusqu'au bout de l'article 1333-66 du Code de la santé publique (qui traite de la justification) : « aucun acte exposant aux rayonnements ionisants ne peut être pratiqué sans un échange préalable d'information écrit entre le demandeur et le réalisateur de l'acte. Le demandeur fournit au réalisateur les informations nécessaires à la justification de l'exposition demandée dont il dispose. Il précise notamment le motif, la finalité, les circonstances particulières de l'exposition envisagée, notamment l'éventuel état de grossesse, les examens ou actes antérieurement réalisés et toute information nécessaire au respect du principe mentionné au 2° de l'article L. 1333-1 ».

Le fait de s'enquérir systématiquement de l'état de grossesse devrait être vu de la manière suivante : non pas pour réfuter systématiquement l'examen et paniquer tout le monde, mais au contraire pour renforcer l'analyse bénéfice/risque et informer la patiente afin de la rassurer avant toute chose.

Enfin, l'exposition aux doses infinitésimales de RI (du niveau de l'irradiation naturelle de certaines régions) telles que délivrées à l'entourage d'un patient ayant bénéficié d'un examen de médecine nucléaire représente le summum de la radiophobie induite par la RLSS.

L'arrêté du 21 janvier 2004 relatif à l'information des personnes exposées aux rayonnements ionisants lors d'un acte de médecine nucléaire (version consolidée au 10 avril 2020) et son article 2 stipule : « après un acte de médecine nucléaire, le médecin qui a réalisé l'acte fournit au patient ou à son représentant légal, si cela est nécessaire compte tenu de la nature du ou des radionucléides utilisés et de l'activité administrée, les informations utiles pour limiter l'exposition des personnes qui seront en contact avec lui ainsi que les informations sur les risques liés aux rayonnements ionisants ». Cette formulation génère beaucoup d'incompréhensions. La plupart des personnes concernées pensent que cette phrase signifie que réglementairement on est tenu de délivrer une information précautionniste avec mesures d'éviction pour l'entourage des patients. Pour lutter contre cette radiophobie délétère, la SFMN a proposé une fiche d'information, officielle et unique, qui prétend, avec un très large consensus, être à la fois rationnelle et conforme à la réglementation, prônant de continuer à mener une vie normale sans la moindre mesure d'éviction après un examen scintigraphique.

6. Conclusion

Les auteurs souhaitent, à travers ces quelques considérations, donner au lecteur des pistes de réflexion et l'amener à une conception plus judicieuse des questions de radioprotection ; ce qui, pour les membres de la SFMN, signifie accepter, adhérer et promouvoir ses préconisations en la matière, notamment la fiche d'information citée.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Sources, effects and risks of ionizing radiation United Nations Scientific Committee on the effects of atomic radiation UNSCEAR 2012 Report to the General Assembly with Scientific Annexes.
- [2] Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, et al. Ionizing radiation and risk of death from leukemia and lymphoma in radiationmonitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol* 2015;2:e276–328.
- [3] Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, et al. Risk of cancer from occupational exposure to ionizing radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ* 2015;351:h6634.
- [4] Calabrese EJ. Flaws in the LNT single-hit model for cancer risk: an historical assessment. *Environ Res* 2017;158:773–88.
- [5] Calabrese EJ. The linear No-Threshold (LNT) dose response model: a comprehensive assessment of its historical and scientific foundations. *Chem Biol Interact* 2019;301:6–25.
- [6] Calabrese EJ. From Muller to mechanism: how LNT became the default model for cancer risk assessment. *Environ Pollut* 2018;241:289–302.
- [7] ICRP, 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (Users Edition). ICRP Publication 103 (Users Edition). *Ann. ICRP* 37 (2-4).
- [8] Muller HJ. The problem of genic modification *Verhandlungen des V Internationalen Kongresses Fur Vererbungswissenschaft (Berlin 1927) Zeitschrift Fur inductive abstammungs- und Vererbungslehre*, vol. 1, Suppl Band. 1928. pp. 234–260.
- [9] Muller HJ. Artificial transmutation of the gene. *Science* 1927;66:84–7. <http://dx.doi.org/10.1126/science.66.1699.84>.
- [10] Calabrese EJ. Was Muller's 1946 Nobel Prize research for radiation-induced gene mutations peerreviewed? *Philos Ethics Humanit Med* 2018;13(6). <http://dx.doi.org/10.1186/s13010-018-0060-5> [https://peh-med.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13010-018-0060-5#citeas].
- [11] Caspari E, Stern C. The influence of chronic irradiation with gamma-rays at low dosages on the mutation rate in *Drosophila melanogaster*, MDDC-1200, U.S. Atomic Energy Commission; 1947. pp. 1–18. Available Hathi Trust Digital Library.
- [12] Caspari E, Stern C. The influence of chronic irradiation with gamma-rays at low dosages on the mutation rate in *Drosophila melanogaster*. *Genetics* 1948;33:75–95.
- [13] Russell WL, Russell LB, Kelly EM. Radiation dose rate and mutation frequency. *Science* 1958;128(3338):1546–50.
- [14] Russell WL. Summary of the effect of dose rate on the induction of mutations by radiation in the mouse. *Environmental Effects of Producing Electric Power*. Joint Committee on Atomic Energy; 1969, 91st Congress of the United States, Part 1, Appx. 11, Oct and Nov 1969.
- [15] Russell WL. Mutagenesis in the mouse and its application to the estimation of the genetic hazards of radiation. Presented at the Conference in 1970 and Published in *Proceedings in 1973*. *Adv Radiat Res Biol Med* 1973;1:323–34.
- [16] Scott BR. A critique of recent epidemiologic studies of cancer mortality among nuclear workers. *Dose Response* 2018;16:1–9.
- [17] Costantini D. Hormesis promotes evolutionary change. *Dose Response* 2019;17(2) [1559325819843376. Published 2019 Apr 24].
- [18] Sacks B, Meyerson G. Linear no-threshold (LNT) vs. hormesis: paradigms, assumptions, and mathematical conventions that bias the conclusions in favor of LNT and against hormesis. *Health Phys* 2019;116:807–16.