

Comité d'orientation des recherches

Avis relatif à la variation de la réponse individuelle aux rayonnements ionisants

Mandat du groupe et déroulement des travaux

La santé publique s'intéresse à la dimension collective des risques sanitaires et intègre le concept de santé des populations qui ne saurait se limiter à la somme de la santé des individus. L'exposition aux rayonnements ionisants (RI), qu'elle soit involontaire ou volontaire présente un certain risque pour la santé. La protection contre la mise en œuvre des rayonnements ionisants dans les activités humaines est régie par trois grands principes édictés par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR), une organisation internationale non gouvernementale. Ces principes généraux, à savoir la justification, l'optimisation et la limitation, visent à protéger efficacement l'individu contre les risques associés à une exposition aux rayonnements ionisants, quel que soit leur domaine d'utilisation (industriel, médical, recherche, production d'énergie nucléaire). Ces principes généraux ont été déclinés au niveau européen, sous forme de directives, elles-mêmes transposées dans les réglementations nationales. En France, les activités comportant un risque d'exposition aux rayonnements ionisants sont régies par le Code de la santé publique, et notamment ses articles L1333-1 à L1333-32. L'article L1333-2 dispose trois principes, dont la satisfaction cumulative est une condition nécessaire à l'exercice d'une telle activité. Le système de radioprotection en vigueur définit donc un cadre à l'utilisation des rayonnements ionisants dont l'objectif est de prévenir et minimiser les effets sanitaires des expositions. Ce système retient comme critère de protection de la santé humaine l'exposition calculée pour un individu « moyen ». Cette hypothèse simplificatrice ne tient toutefois pas compte de la variabilité des réponses individuelles à une exposition aux rayonnements ionisants dans un esprit de pragmatisme.

En 2020, lors de l'établissement du programme de travail du COR, la variabilité des réponses individuelles aux rayonnements ionisants a été identifiée comme une des thématiques présentant un intérêt particulier pour le comité. Elle est ressortie comme l'un des sujets prioritaires à aborder dans le domaine de la santé compte-tenu de sa dimension scientifique et des enjeux en termes de progrès des connaissances, mais aussi du fait des dimensions sociales et sociétales qui lui sont associées. Trois angles ont ainsi été identifiés comme méritant un examen : celui des facteurs déterminants la variabilité des réponses individuelles, celui des perspectives de mise en place de tests de radiosensibilité individuelle dans le cadre du développement de la médecine personnalisée et celui des enjeux éthiques découlant d'une mise en œuvre plus large du concept. Sur la base de ces éléments et après divers échanges lors de ses réunions d'octobre 2021 et novembre 2022, le COR a décidé la mise en place d'un groupe de travail (GT) afin d'explorer la question et de proposer un avis relatif à l'orientation des recherches de l'IRSN dans le domaine de la variabilité des réponses individuelles aux rayonnements ionisants (annexe 1). Le groupe de travail est constitué de membres du COR (annexe 2) en respectant la pluralité du comité. Son objectif est d'identifier et prioriser les questions et besoins de connaissances qu'il juge prioritaires dans le contexte des missions de l'IRSN. Il précisera les travaux qui pourraient être portés par l'Institut dans le cadre de ses propres programmes de recherche mais également ceux qu'il conviendrait d'aborder au travers de collaborations avec d'autres organismes de recherche et enfin ceux sur lesquels une veille scientifique approfondie peut être considérée suffisante. Les questions et besoins de connaissances identifiés ont vocation à refléter les attentes de la société et des

différentes parties prenantes composant le COR. Au-delà de la dimension technique et scientifique, le GT tiendra ainsi compte des dimensions éthiques, sociétales et juridiques qui pourraient être liées à la prise en compte des variations inter-individuelles des effets des rayonnements ionisants dans les différents champs d'application du système de radioprotection (expositions professionnelles, exposition du public, exposition médicale, exposition en situation d'urgence).

Le GT, présidé par Christophe Badie, chef de Département au UKHSA (UK Health Security Agency, dépendant du ministère de la santé britannique), était composé de représentants des différentes parties prenantes de l'Institut (associations, élus, État, industriels, syndicats). Ont ainsi contribué aux travaux : Président du GT : Christophe Badie (UK HSA), Membres du GT : Yves Lheureux (ANCLI), Laura Barbier (Ministère chargé de l'écologie/CGDD), Karine Tack (ASN) remplacée par Sandrine Piroué (ASN), Julien Morin (Ministère de la Santé et de l'accès aux soins/DGS), Bernard Le Guen (EdF), Marc Ammerich (CFDT), Jean Marc Simon (SFRO), Robert Barouki (Université Paris Descartes). Le GT a bénéficié de l'appui de l'IRSN et plus particulièrement d'Arnaud Aubergeon et de Sylvie Charron, en tant que coordinateurs ouverture à la société, et Didier Gay, qui a participé aux travaux au titre de secrétaire scientifique du COR.

Le GT a opéré en quatre étapes successives :

1. Clarification des concepts et synthèse de l'état des connaissances. Cette première étape a eu pour objectif :

- D'aboutir à une compréhension partagée des termes et concepts utilisés sur la sensibilité individuelle aux rayonnements ionisants (ceux de radiosensibilité et radio-susceptibilité en particulier),
- Pour cela, le GT s'est appuyé sur les travaux de synthèse existants ou en cours à l'international (UK HPA et CIPR/TG111 en particulier) et sur le travail d'un master en radioprotection de l'Université d'Oxford piloté par Christophe Badie. L'avancée des travaux du TG111 de la CIPR présidé par le Pr Simon Bouffler (HSA) ont été présentés le 20 septembre 2023 par Dominique Laurier. Le GT a également auditionné, le 11 octobre 2024, le porteur du projet INDIRA (Tests rapides pour l'évaluation de la radiosensibilité individuelle : Application à une cohorte de volontaires sains).

2. Identification des questions justifiant un approfondissement. Cette étape a reposé sur une analyse croisée des enjeux scientifiques et techniques synthétisés à la première étape, de leurs implications des points de vue éthique, sociétal et juridique et de leur pertinence vis-à-vis des missions de l'IRSN. Cette analyse distingue les contextes spécifiques aux expositions médicales, aux expositions professionnelles et à l'exposition du public. Elle a débouché sur l'identification des questions d'intérêt prioritaire qui ont été approfondies dans la suite des travaux du GT et des organismes et interlocuteurs auprès desquels un éclairage complémentaire a été recherché.

3. Approfondissement des thèmes d'intérêt prioritaires retenus. Cette étape a consisté à prendre contact et à organiser des échanges avec les organismes et interlocuteurs identifiés à l'étape précédente.

- Deux auditions regroupant une quinzaine d'experts (annexe 3) ont été organisées autour des enjeux scientifiques et techniques, des enjeux sociétaux et éthiques et des enjeux règlementaires et d'optimisation des pratiques médicales.
- Un échange sur les enjeux sociétaux et éthiques a été organisé avec des membres des Commission Locale d'Information (CLI), 20 septembre 2024 (annexe 4).

4. Élaboration des recommandations et rédaction de l'avis du COR. Cette étape a consisté à exploiter les éléments recueillis pour formuler un avis et des recommandations relatives à l'orientation des recherches de l'IRSN dans le domaine de la variabilité des réponses individuelles aux rayonnements ionisants.

Etat de l'art des connaissances sur la variation de la réponse individuelle aux RI et émergence de tests de quantification

- **Cadrage et Définitions**

Le système de radioprotection en vigueur au niveau international définit un cadre concernant l'utilisation des rayonnements ionisants dont l'objectif est de prévenir les effets déterministes (réactions tissulaires) et de minimiser les risques d'effets stochastiques (cancers et effets héréditaires). Ce système, défini par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR), est fondé sur trois principes - la justification des pratiques, l'optimisation des expositions et leur limitation (non applicable systématiquement) - et retient comme critère de protection de la santé humaine l'exposition calculée pour un individu « moyen ». Cette hypothèse simplificatrice ne tient pas compte de la variabilité des réponses individuelles à une exposition aux rayonnements ionisants dans un esprit de pragmatisme. Cette variabilité est d'autant plus complexe à établir que les réponses étudiées concernent des maladies multifactorielles dont la survenue dépend de différents facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux (exposome dont l'exposition radiologique) ou comportementaux. Le groupe TG111 de la CIPR doit produire prochainement une synthèse scientifique sur la « différence de réponse individuelle » aux rayonnements ionisants ». **Le GT propose de réunir, à l'instar du TG 111 de la CIPR, les notions de radiosensibilité et de radio-susceptibilité dans l'expression englobante "Variation de la sensibilité individuelle" aux RI, par soucis de simplicité. En effet, les mécanismes biologiques sous-jacents ne sont pas encore entièrement connus.**

Si l'absence de prise en compte de la variabilité des réponses individuelles ne soulève pas aujourd'hui de difficulté ou de débat particulier dans le contexte des expositions professionnelles ou de l'exposition du public, la question de la variabilité des réponses individuelle se pose avec plus d'acuité dans le domaine médical. Pour un patient donné, elle peut en effet conditionner directement l'efficacité des traitements mais aussi leur toxicité. Les niveaux élevés de dose et débit de dose délivrés lors d'actes de radiothérapie, le nombre croissant de patients bénéficiant de ce type de traitement ainsi que l'essor rapide de la médecine personnalisée conduisent, de ce fait, à rechercher une meilleure compréhension des facteurs qui sous-tendent cette variabilité et des moyens de détecter a priori les individus pouvant présenter une sensibilité particulière aux rayonnements ionisants. Les progrès des connaissances issus de ces recherches peuvent à leur tour amener à réinterroger les fondements du système de radioprotection actuel et soulever des questions de nature opérationnelle mais aussi éthique. Le système de radioprotection doit en effet préserver son caractère applicable.

- **Syndrome d'hypersensibilité aux RI : Ce que nous apprennent la médecine et la biologie**

L'existence d'une hypersensibilité aux rayonnements ionisants liée à certains syndromes génétiques rares est cliniquement objectivée. Ces syndromes génétiques sont liés à des mutations homozygotes affectant les mécanismes de réparation de l'ADN. Parmi ces syndromes, le **syndrome de Fanconi** se manifeste par des anomalies chromosomiques significatives, résultant de défaillances dans les gènes du complexe de réparation de l'ADN, tels que FANCA et FANCD2. Le **syndrome de Nijmegen** est associé à des mutations dans le gène NBN, qui est crucial pour la réparation des cassures double brin, entraînant une sensibilité extrême aux radiations ionisantes. Le **syndrome d'Ataxie-télangiectasie (AT)**, provoqué par des mutations du gène ATM, perturbe la reconnaissance et la signalisation des dommages à l'ADN, augmentant ainsi la vulnérabilité aux irradiations. De plus, le **xeroderma pigmentosum** est dû à des mutations dans des gènes responsables de la réparation des dommages causés par les rayonnements, rendant les individus particulièrement susceptibles aux cancers cutanés. Le **syndrome de Bloom**, causé par des mutations dans le gène BLM, entraîne une hypersensibilité aux agents mutagènes, y compris les radiations. Le **syndrome de Werner**, lié à des mutations dans le gène WRN, affecte également la réponse aux dommages de l'ADN, soulignant l'importance des voies de réparation dans la protection contre l'irradiation. La prévalence de ces syndromes est extrêmement rare, souvent estimée à moins de 1 cas pour 100 000 habitants, et ils se transmettent selon un mode héréditaire autosomique récessif. Dans le cadre de la prise en charge de patients atteints de ce type de syndrome, des précautions strictes doivent être prises lors des procédures de radiodiagnostic.

- **Les variations de la réponse individuelle : un questionnement permanent en épidémiologie**

La surveillance épidémiologique des populations est une approche quantitative de choix pour mesurer le risque sanitaire lié à l'exposition aux rayonnements ionisants. Des coefficients de risques sont calculés (ERR : Excès de risque relatif) par type d'effet sanitaire (par exemple, par type de cancer). Des facteurs de risques individuels potentiels tels que l'âge, la génétique - notamment liée au sexe, des co-expositions à des agents physiques, chimiques ou biologiques, physiologiques, voire psychologiques méritent d'être pris en compte. Des variations d'effets liés à l'âge (notamment à l'âge au moment de l'exposition) ont été observés suite à l'accident de la centrale de Tchernobyl et sur les cohortes des victimes des bombardements de Nagasaki et Hiroshima.

L'existence d'une **variation de la réponse aux rayonnements ionisants en fonction de l'âge a été démontrée** sur certains types de cancers, notamment de la thyroïde ou de la moelle osseuse (leucémie). Les enfants sont caractérisés par une sensibilité plus importante aux rayonnements ionisants comparativement à celle des adultes. Le risque de cancer associé aux expositions aux radiations ionisantes dans l'enfance représente une question majeure de santé publique, en raison de la sensibilité accrue des enfants aux rayonnements ionisants et de leur espérance de vie prolongée compatible avec le développement de pathologie radio-induite (cancer) à long terme. Les cellules dites « cyclantes », en division cellulaire, sont connues pour accumuler de façon importante les lésions radio-induites de l'ADN et provoquer l'arrêt de prolifération et la mort des cellules. **Les modèles de calcul de risque de la CIPR ou du BEIR (Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, américain) intègrent d'ores et déjà un facteur modifiant de la relation dose-risque tenant compte de l'âge.**

Des **variations de la réponse aux rayonnements ionisants ont pu être observées en fonction du sexe.** Plusieurs études épidémiologiques majeures ont mis en évidence des différences significatives entre les hommes et les femmes en matière de radiosensibilité. Par exemple, l'étude de LSS (Life Span Study), qui a analysé les survivants des bombardements atomiques à Hiroshima et Nagasaki, a révélé une incidence plus élevée de certains cancers chez les femmes exposées. Une autre étude, menée par Preston et al., a démontré que les femmes présentent un risque relatif de cancer supérieur à celui des hommes à des niveaux d'exposition similaires. Ces résultats sont corroborés par des recherches sur les populations de travailleurs exposés aux radiations, où les femmes semblent développer des cancers plus fréquemment à doses similaires. La robustesse de ces démonstrations repose sur des analyses statistiques approfondies et sur des cohortes bien définies, renforçant ainsi la validité des conclusions. Cette différence de sensibilité pourrait s'expliquer par des différences endocrinologiques, notamment d'hormones sexuelles, en particulier les œstrogènes, jouant un rôle crucial dans la réponse aux rayonnement ionisants, influençant les voies de réparation de l'ADN et modifiant la sensibilité cellulaire au stress oxydatif. D'un point de vue physiologique et anatomique, des explications avancées incluent également des différences d'index de masse corporelle ou encore des différences de perfusion sanguine qui peuvent affecter la distribution des radioisotopes incorporés et donc la dose absorbée par les organes. **Les modèles de risque de la CIPR ou du BEIR intègrent d'ores et déjà un facteur correctif tenant compte du genre.**

L'existence d'une **variation de la réponse aux rayonnements ionisants en fonction de certain mode de vie est observée.** Le tabagisme est un agent cancérigène établi et bien connu, qui est à l'origine de nombreux cancers, en particulier des cancers du poumon. Parmi les sous-types de cancer du poumon, le risque lié au tabagisme est élevé pour les carcinomes à petites cellules et pour les carcinomes épidermoïdes, tandis que le risque lié à l'adénocarcinome est relativement faible. Une interaction positive entre l'exposition aux rayonnements, principalement le radon, gaz présent dans certaines habitations à des concentrations variables, et le tabagisme sur le cancer du poumon a été observée, y compris pour les faibles consommations tabagiques. Cette interaction dite « sub-multiplicative », c'est à dire que l'effet combiné des 2 facteurs est « plus qu'additif » et « moins que multiplicatif » est la plus forte pour le carcinome à petites cellules (Furukawa et al. 2010 ; Egawa et al. 2012).

La reconnaissance de la variation de la réponse aux rayonnements ionisants en fonction de l'âge, du sexe ou du tabagisme est essentielle pour optimiser les approches de radioprotection. Ces différences de radiosensibilité avec l'âge et entre hommes et femmes commencent à être intégrées dans les recommandations internationales. Les variations du risque de cancer avec l'âge et le sexe sont pris en compte dans la construction du dérivé et sont ensuite moyennées pour faciliter l'application du système de RP. La Commission internationale de protection radiologique (ICRP) a reconnu la nécessité, dans le domaine médical (ICRP, publication 147), d'adapter les niveaux d'exposition et les protocoles de radioprotection en tenant compte des variations de sensibilité selon l'âge et le sexe.

- **Besoin d'une centralisation des données de Santé et de la mise en place de cohortes robustes**

L'étude de la réponse individuelle aux RI nécessite la constitution de cohortes épidémiologiques robustes, de grande taille, et intégrant des données précises sur les expositions aux rayonnements ionisants ainsi que sur les potentiels facteurs de variations individuelles des réponses sanitaires aux rayonnements ionisants. Cela implique la centralisation des données de santé, d'exposition, et si possible de bio-monitoring et l'implémentation de méthodes de bio-monitoring pour enrichir ces cohortes d'informations pertinentes. Les avancées technologiques dans le bio-monitoring et la centralisation des données environnementales peuvent considérablement enrichir notre compréhension des effets des rayonnements sur la santé. Les cohortes épidémiologiques jouent un rôle essentiel dans l'analyse des réponses individuelles à l'exposition aux rayons ionisants. Pour une évaluation robuste des facteurs de risque, il est crucial d'inclure des informations détaillées, notamment en ce qui concerne la dosimétrie. Le secteur médical est particulièrement bien renseigné à cet égard, disposant de données précises sur les doses délivrées aux patients dans des contextes diagnostiques et thérapeutiques.

L'étude EPI-CT illustre l'importance d'une base de données bien structurée. Cette étude a permis d'objectiver le risque d'effets secondaires pour les enfants, catégorie de patients radiosensibles, ayant reçu plusieurs scanners cérébraux. Bien qu'elle ait permis une collecte d'informations significatives sur l'exposition des patients pédiatriques, la reconstitution des doses n'a pas toujours reposé sur des mesures directes, ce qui limite la précision des résultats. L'établissement de cohortes basées sur des mesures réelles et non sur des estimations est impératif pour une évaluation fiable des effets des radiations.

Le projet Green Data for Health en France représente une avancée notable dans la centralisation des bases de données environnementales. En visant à faciliter l'accès à des informations systématiques sur les expositions environnementales, ce projet permettra à terme une meilleure reconstitution des expositions (exposome), y compris aux rayonnements ionisants. Cependant, une telle centralisation requiert la collaboration de divers acteurs de la recherche, chacun apportant son expertise dans le domaine spécifique de l'exposition étudiée.

Le bio-monitoring, en particulier à travers des prélèvements sanguins, offre une valeur ajoutée significative pour l'étude de la radiosensibilité. La mesure des différents marqueurs biologiques permet d'obtenir des données objectives sur l'exposition individuelle aux rayonnements. Pour optimiser l'efficacité du bio-monitoring, il est essentiel d'identifier les marqueurs pertinents liés à l'exposition aux radiations ou à la variabilité de la réponse aux radiations. Ces marqueurs doivent être choisis en tenant compte du type d'exposition et du débit de dose, car ils peuvent varier considérablement en fonction des circonstances d'exposition. La recherche continue dans ce domaine, soutenue par des projets tels que ceux menés par le Centre International de Recherche sur le Cancer et l'IRSN, est cruciale pour affiner notre compréhension des effets biologiques des rayonnements et de leurs variabilités.

- **Emergence des tests de mesure de la réponse individuelle aux rayonnements ionisants**

L'émergence des tests de radiosensibilité représente un espoir d'optimisation des traitements de radiothérapie, en permettant une personnalisation des protocoles en fonction de la radiosensibilité du patient. Parmi les différents kits disponibles ayant obtenu un marquage CE, le **Radiation-induced lymphocyte apoptosis assay (RILA)** se distingue par son potentiel d'utilisation clinique routinière, mesurant la capacité des lymphocytes à induire l'apoptose après irradiation. Bien que prometteur, ce test présente des limitations liées à la variabilité biologique et aux conditions expérimentales. Un autre test clé est le **nuclei shuttling of ATM**, qui évalue le transport de la protéine ATM dans le noyau en réponse à des dommages à l'ADN, offrant des indications sur les capacités de réparation cellulaire. La robustesse de ces tests dépend de leur capacité à fournir des résultats reproductibles dans divers contextes cliniques. Certains de ces tests disposent d'un marquage CE, attestant de leur conformité aux normes de sécurité et d'efficacité en Europe, ce qui favorise leur adoption clinique. Cependant, cette certification ne remplace pas la nécessité d'une validation clinique approfondie, notamment par des études multicentriques. Des projets comme l'**étude clinique COPERNIC** et le **projet clinique RE-QUITE** illustrent l'importance de mener des recherches sur un large éventail de patients pour établir la valeur prédictive de ces tests. S'agissant ici d'étude visant à prédire individuellement les effets secondaires des radiothérapies (sein, poumon, ...), il est important de quantifier à long terme et avec précision ces effets secondaires. L'approche proposée dans le logiciel « LOG-after » pour le suivi à long terme des patients pédiatriques s'attache à tracer systématiquement ces effets secondaires et à identifier les facteurs à risque. La communauté scientifique s'accorde sur l'opportunité à ce stade de rester très prudent sur le caractère généralisable de ces tests de radiosensibilité dans le domaine médical, voir en dehors du domaine médical.

L'intégration de ces tests dans la pratique clinique nécessite une évaluation rigoureuse et des essais cliniques avec un nombre conséquent de patients inclus sont indispensables pour garantir des résultats généralisables à termes. En effet, les protocoles de radiothérapie externe sont standardisés et procèdent également d'efficacité thérapeutique recherchée et de fréquence d'effets secondaires tolérés sur des catégories « standard » de patients. Dans un contexte de pratique hospitalière quotidienne, les patients reçoivent un protocole de radiothérapie standard et ce protocole est adapté individuellement à la morphologie de la tumeur lors de la prescription de la dose.

En outre, l'agrégation des données provenant de différentes méthodes pourrait offrir une vision plus holistique des réponses individuelle aux radiations. L'avenir des tests de radiosensibilité pourrait inclure une approche intégrée, combinant plusieurs marqueurs biologiques pour affiner les profils de réponse individuelle. Cela permettrait non seulement de prédire la sensibilité à la radiothérapie, mais aussi d'anticiper les effets secondaires potentiels. En somme, **bien que les tests de radiosensibilité offrent des perspectives prometteuses, leur validation par des études cliniques rigoureuses est essentielle. La communauté scientifique s'accorde sur l'opportunité à ce stade de rester très prudent sur le caractère généralisable de ces tests de radiosensibilité dans le domaine médical et en dehors du domaine médical. Un travail devra alors être mené afin de définir le périmètre d'utilisation de ces tests, faciliter leur interprétation et le cas échéant, accompagner leur intégration dans la pratique moderne de radioprotection. Ce travail devra se faire en interaction avec les associations de professionnels de Santé et les associations de patients, en tenant compte également des enjeux de financement.**

Par ailleurs, l'interprétation des résultats de ces tests de radiosensibilité pour identifier un « niveau de radiosensibilité individuelle » est essentielle, elle requiert un consensus sur la définition de valeur biologique de référence et de valeurs biologiques limites. La formation continue des cliniciens sur l'utilisation et l'interprétation des résultats de ces tests sera cruciale pour leur mise en œuvre réussie.

- **Des avancées rapides en radiobiologie permises par l'IA et promesse des approches méthodologiques de type exposome**

Les réactions tissulaires et les effets stochastiques après exposition aux rayonnements ionisants varient d'un individu à l'autre, mais les mécanismes biologiques qui régissent les réponses individuelles ne sont pas encore bien décrits. Les réponses individuelles aux RI peuvent être mesurées à différents niveaux de l'organisation biologique : individus, organe (78 chez l'humain), tissus (4 tissus dont les tissus conjonctifs, épithéliaux, musculaires et nerveux), cellules (60 000 milliards chez l'humain, répartis en 250 types cellulaires), biomolécule (10 000 types de protéines), ADN (21 000 gènes). Le dépôt d'énergie dans la matière est réalisé de façon aléatoire et en interaction « discrète » avec la matière biologique, il ne fait aucun doute que de nombreux facteurs influencent cette réponse aux RI, à des degrés divers, les réactions des individus aux rayonnements ionisants. Outre les facteurs généraux évidents que sont le type de rayonnement, la dose, le débit de dose et le volume de tissu irradié, les facteurs déterminants reconnus et potentiels comprennent l'âge, le sexe, le mode de vie, les facteurs environnementaux, la génétique et l'épigénétique propre à l'individu, les comorbidités systémiques telles que le diabète ou les infections virales contribuent à la réponse individuelle aux RI.

Les recherches en radiobiologie bénéficient actuellement d'avancées technologiques majeures liées aux techniques modernes de biologie à haut débit et au développement de la bio-informatique et de l'IA et offrent de nouvelles perspectives dans l'avancée de la compréhension des mécanismes biologiques de réponses aux RI et leurs variations individuelles.

Par ailleurs, le fait est désormais bien établi, **notre santé dépend de notre environnement**. Ainsi, les risques sanitaires objectivés par les études épidémiologiques concernant des pathologies multifactorielles (cancers, maladies cardiovasculaires, ...), visent de plus en plus à prendre en compte progressivement l'**exposome des individus**. L'exposome désigne l'ensemble des facteurs auxquels est exposé un organisme tout au long de sa vie, et qui influence sa santé. La notion holistique d'exposome a d'abord été proposée par le Dr Christopher Wild, épidémiologiste britannique du cancer, dans un article intitulé "Complementing the Genome with an "Exposome": The Outstanding Challenge of Environmental Exposure measurement in Molecular Epidemiology" (en français « Compléter le génome avec un "exposome" : le défi exceptionnel de la mesure de l'exposition environnementale en épidémiologie moléculaire ») paru en 2005 dans la revue Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention, pour notamment attirer l'attention sur la nécessité de mieux comprendre et prendre en compte l'exposition souvent complexe et multiple aux toxiques environnementaux. L'exposome complète l'effet du génome, propre à chaque individu, dans la description des pathologies. Ces facteurs environnementaux seraient à l'origine de plus de 70 % des maladies. Il apparaît que l'on aurait tout à gagner à considérer les différents facteurs incriminés dans leur ensemble, plutôt que d'étudier séparément l'effet de chacun d'entre eux sur la santé humaine. En effet, certains agissent en synergie ou de façon additive (c'est le fameux effet cocktail), tandis que d'autres se compensent (effet antagoniste). De plus, ces facteurs n'ont pas le même impact selon le moment de la vie où l'on y est exposé, ni selon la durée de l'exposition.

En synthèse, la communauté scientifique auditionnée (clinicien, épidémiologiste, biologiste ...) s'accorde sur :

- **L'existence d'une hypersensibilité aux rayonnements ionisants liée à certains syndromes génétiques rares cliniquement objectivés** comme le Xeroderma Pigmentosum, le syndrome de Bloom, le syndrome de Werner, le syndrome de Fanconi, l'Ataxia Telangectasia, le syndrome de Nijmegen, ou le syndrome Li-Fraumeni). Ces maladies très rares se transmettent dans la population par leur caractère héréditaire et touchent quelques pourcents de la population mondiale. La biologie nous renseigne sur l'origine de ces syndromes génétiques liés à un défaut de signalisation et de réparation des lésions de l'ADN. Ces défauts de signalisation et de réparation résultent de mutations homozygotes de gènes impliqués dans ces différentes voies moléculaires.
- **L'existence d'une variation de la sensibilité aux rayonnements ionisants en fonction de l'âge démontrée sur certains types de cancers**, notamment de la thyroïde ou de la moelle osseuse (leucémie). **Il est admis que la sensibilité individuelle aux RI varie au cours de la vie d'un individu.** Les enfants sont caractérisés par une sensibilité plus importante aux rayonnements ionisants comparativement à celle des adultes. Le risque de cancer associé aux expositions aux radiations ionisantes dans l'enfance représente une question majeure de santé publique, en raison de la sensibilité accrue des enfants aux rayonnements ionisants et de leur espérance de vie prolongée compatible avec le développement de pathologie radio-induite (cancer) à long terme. Les modèles de calcul de risque de la CIPR (Commission internationale de protection radiologique) ou du BEIR (Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, américain) intègrent d'ores et déjà un **facteur correctif tenant compte de l'âge.**
- **L'existence d'une variation de la sensibilité aux rayonnements ionisants en fonction du sexe démontrée sur certains cancers.** Une sensibilité aux rayonnements ionisants plus importante chez les femmes en comparaison aux hommes est décrite. Les modèles de calcul de risque de la CIPR (Commission internationale de protection radiologique) ou du BEIR (Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, américain) intègrent d'ores et déjà un **facteur correctif tenant compte du sexe.**
- **L'existence d'une variation de la sensibilité aux rayonnements ionisants en fonction du mode de vie. L'existence d'une contribution multifactorielle au risque de cancer est reconnue.**
- **L'émergence de tests de radiosensibilité est prometteuse**, notamment dans le domaine de la médecine personnalisée. Certains de ces tests font l'objet d'un marquage CE au titre de nouveaux dispositifs médicaux et sont en cours de validation sur des quelques premières études cliniques dans le domaine des complications des radiothérapies avec une interrogation sur la possibilité d'adapter les protocoles de traitement en fonction du caractère plus ou moins sensible du patient (Radiosensibilité et toxicité des radiothérapie du cancer du sein, ...). La validation de ces tests de radiosensibilité par des études cliniques rigoureuses est essentielle pour assurer leur domaine d'application, l'interprétation des résultats et leur intégration dans une pratique moderne de la radioprotection. Notamment l'interprétation des résultats de ces tests et la définition de seuils biologiques est cruciale. **La communauté scientifique s'accorde sur l'opportunité à ce stade de rester très prudent sur le caractère généralisable de ces tests de radiosensibilité dans le domaine médical et en dehors du domaine médical.**

Réflexion sur l'impact sociétal et éthique lié à la variation de la réponse individuelle aux rayonnements ionisants

- **Cadrage : L'émergence des tests de radiosensibilité pose des questions en matière de santé au travail et de pratiques de soin mettant en jeu des dispositifs médicaux utilisant des RI**

Selon la communauté médicale et scientifique, si l'émergence de tests de radiosensibilité disposant de marquage CE est prometteuse, des efforts concernant la démonstration du service rendu sur le plan médical doivent encore être consentis. L'interprétation des résultats de ces tests et la définition de valeur biologique de référence sont notamment cruciales. La communauté scientifique s'accorde à rester très prudente sur le caractère généralisable de ces tests de radiosensibilité. Si cette démonstration n'est pas établie à ce jour, les questions sociétales et éthiques doivent être d'ores et déjà anticipées. Ces questionnements se posent différemment en fonction du champ considéré.

En matière de pratique de soin faisant appel à des dispositifs médicaux mettant en jeu des RI, les principes de radioprotection de justification et d'optimisation s'appliquent au patient exposé aux RI. La réalisation de test de radiosensibilité sur les patients exposés aux RI que ce soit à des fins diagnostique ou thérapeutique soulève différentes questions :

- De quelle manière aborder la question de la variabilité de la sensibilité individuelle aux RI avec les patients ?
 - Quel accompagnement sur l'interprétation des tests de radiosensibilité ?
 - Quid de l'efficacité du traitement / sensibilité dans les situations de ré-irradiation (répétition des examens radiologiques, répétition des radiothérapies) ?
 - Dans quelle mesure donne-t-on le choix au patient sur l'examen et le traitement ?
 - Prise en charge des nouveaux tests de radiosensibilité par la sécurité sociale ?
- **Recherche d'antécédents médicaux familiaux lors de la prescription de l'acte médical faisant appel à des Dispositifs Médicaux utilisant des RI : Quelle place aux tests de radiosensibilité lors de l'interrogatoire clinique des patients ?**

Différentes situations cliniques peuvent amener le médecin à s'interroger sur la balance bénéfique/risque liée à des actes médicaux mettant en jeu des DM utilisant des RI afin de justifier ses choix, comme par exemple, la connaissance d'un fond génétique particulier d'un patient (syndrome d'hypersensibilité ou fond génétique anormal et non répertorié actuellement à risque d'hypersensibilité), les situations de plus en plus fréquentes de ré-irradiation ou le choix de DM plus irradiant. **Le COR s'interroge sur l'accès à ces bases de données anonymisées de ces interrogatoires cliniques renseignant de façon exhaustive les facteurs de risque, voir l'établissement de questionnaire « patient » détaillé comme outil d'aide efficace et rapide à l'identification des patients à risque.** L'appréciation de la balance bénéfique-risque et la justification de l'acte restent clairement du seul arbitre du médecin. En effet, les effectifs de patients concernés considérés comme radiosensibles forment une minorité des patients. **Il serait peu réaliste d'envisager une extension systématisée de ces tests de radiosensibilité sur tout ou partie des 68 millions d'individus, potentiels patients en France.**

- **Test de radiosensibilité et adaptation des traitements : adapter les traitements pour limiter la toxicité. Quel choix donné au patient ?**

Les tests de radiosensibilités pourraient contribuer à la décision du médecin dans le domaine du diagnostic et du traitement faisant appel à des DM utilisant des RI, en renforçant sa connaissance et son appréciation de la balance bénéfique/risque pour chaque patient. La connaissance fine du médecin de son patient permet d'adapter le dépistage et le traitement comme cela a été montré par exemple pour les femmes porteuses de mutations BRCA1 et incluses dans des campagnes de dépistage du cancer du sein. Si les IRM et scanners ne mettent pas au jour la même information médicale, **le médecin justifiera sa prescription en fonction de sa meilleure appréciation de la balance bénéfique/risque.** Pour autant, aujourd'hui, le scanner reste un outil privilégié

dans la panoplie des outils de diagnostics envisageables, la décision relevant du médecin. Cette décision est d'autant plus importante dans le domaine de la radio-oncologie où les doses reçues par le patient sont plus importantes que celles délivrées dans des examens diagnostics. En oncologie, où il est également question de médecine personnalisée, les associations thérapeutiques en fonction du type de cancer et de la génétique du patient permettent d'adapter le traitement aux patients, la prescription de la dose délivrée au patient est personnalisée. **Les tests de radiosensibilité pourraient contribuer à la personnalisation des traitements radio-oncologiques.**

- **L'importance du dialogue avec les patients bénéficiant de tests de radiosensibilités : la pratique de l'étude Requite**

L'étude Requite est une initiative européenne qui vise à tester la possibilité de prédire les effets secondaires de la radiothérapie du cancer du sein à l'aide de test de radiosensibilité dans le but d'améliorer et de personnaliser les traitements radio-oncologiques. **Les principes d'éthique médicale pour le bénéfice de la patiente sont appliqués dans cette étude, l'autonomie de décision des patientes en lien avec le principe du consentement libre et éclairé du patient, la bienveillance, l'égalité d'accès à la pratique de ce test, et bien entendu, la réduction de la toxicité et l'amélioration de la qualité de vie des patientes.** S'agissant à ce stade d'une étude clinique, la réglementation impose que l'objectif soit expliqué individuellement aux patientes incluses dans l'étude lors d'une consultation médicale. Les tests sont anonymisés. Dans ce cadre spécifique, les patientes n'ont pas de retour individuel des résultats de leur test mais une information globale sur les résultats de l'étude. En cas de succès de cette étude et de mise en place de ces tests en routine clinique, un parcours de soin spécifique sera proposé aux patientes. Toutes les patientes seront informées de la justification de ce test de radiosensibilité. Une consultation spécifique sera dédiée visant à expliquer les résultats du test en cas de positivité. La stratégie de traitement adaptée, personnalisée découlant de l'interprétation de ce test de radiosensibilité sera présentée à la patiente. **A terme, un parcours médical sera mis en place.**

En synthèse, en matière de pratique de soin faisant appel à des dispositifs médicaux mettant en jeu des RI, la communauté pluraliste auditionnée s'accorde sur :

- La **très grande prudence sur le caractère généralisable de ces tests de radiosensibilité**. Si l'utilisation des tests de radiosensibilité pour prédire la toxicité à long terme des radiothérapies est en cours de validation dans le cadre d'études cliniques, notamment pour le cancer du sein, il faut rester très prudent sur le caractère généralisable en radiothérapie pour d'autres localisations cancéreuses.
- Les **principes d'éthique médicale** pour le bénéfice de la patiente sont appliqués dans le cadre réglementaire des études cliniques, **l'autonomie de décision des patientes en lien avec le principe du consentement libre et éclairé du patient, la bienveillance, l'égalité d'accès à la pratique de ce test, et bien entendu, la réduction de la toxicité et l'amélioration de la qualité de vie des patientes.**
- A terme un **parcours médical sera mis en place dans les services de radiothérapie** pour encadrer l'utilisation de ces tests et respecter les principes d'éthique médicale. Les recommandations des associations professionnelles et l'avis des associations de patients pourront alimenter les recommandations de l'HAS.
- La **confidentialité des données médicales est encadrée** par le code de la santé publique.

En matière de santé au travail, les principes de radioprotection de justification, d'optimisation et de limitation s'appliquent au salarié exposé aux rayonnements ionisants. La possibilité entrevue à termes de pratiquer des tests de radiosensibilité sur les travailleurs en milieu rayonnant, y compris les travailleurs sous-traitants, soulève d'ores et déjà différentes questions, notamment pour certaines catégories de travailleurs :

- Les tests de radiosensibilité seront-ils volontaires ou obligatoires pour l'accès et le maintien dans un emploi ?
- Quelle confidentialité entourera ce type d'examen médicaux et quels sont ses buts ?
- Ces tests de radiosensibilité pourraient-ils jouer un rôle d'information du travailleur pour l'aider à orienter sa vie professionnelle et privée en fonction des résultats ?

- **Les tests de radiosensibilité en milieu professionnel : une utilité discutable**

L'utilisation de ces tests pose la question de l'individualisation du risque en milieu professionnel et la responsabilité de l'employeur dans la santé des salariés. **Réaliser des tests de radiosensibilité dans le milieu professionnel pourrait contribuer à améliorer la prévention des risques.** A ce jour, la réglementation en radioprotection applicable aux activités professionnelles incite l'employeur lors de l'installation d'un chantier sous RI à produire une analyse de risque et une évaluation prévisionnelle de dose pour chaque intervenant avant d'engager un chantier. **L'utilisation de ces tests pourraient, dans l'absolu, contribuer à renforcer l'optimisation des pratiques d'un point de vue de la radioprotection** et permettre d'adapter le poste en fonction du niveau de sensibilité du salarié, contribuant à renforcer la maîtrise du risque radiologique dans l'intérêt des salariés et de l'employeur. Se pose ici la question du niveau d'interprétation de ces tests de radiosensibilité et de la nécessité d'intégrer l'impact qu'aurait l'application de ces tests dans le domaine de la radioprotection du travailleur.

Le risque individuel sur la population génétiquement prédisposé n'est que faiblement augmenté par les expositions aux faibles doses de RI. Par ailleurs, les expositions professionnelles aux stress génotoxiques sont multiples. Enfin, on notera que la radiosensibilité évoluant en fonction de l'âge, la question se posera de la nécessité de réaliser régulièrement ces tests. **En France, 400 000 travailleurs opérant en milieu ionisant sont surveillés, 0,7 % de ces individus dépassent une dose équivalente de 5 millisieverts chaque année, et quelques cas dépassent la valeur de 20 millisieverts.** On peut également s'interroger sur le cas des spationautes qui reçoivent des doses non négligeables du fait de la durée des missions dans l'espace. **La question se poserait sur une généralisation de ces tests ou sur une utilisation ciblée de ces tests de radiosensibilité pour les activités les plus à risque ; la définition d'un cadre d'emploi de ces tests pour optimiser la radioprotection serait probablement nécessaire.**

- **Les tests de radiosensibilité en milieu professionnel : le respect de la confidentialité des données médicales**

Les tests de radiosensibilité fournissent des informations individuelles de santé et l'interprétation des résultats de ces tests doit être menée par un médecin. La prescription de ces tests doit être donc être réalisée par le corps médical (médecin du travail, médecin généraliste, radio-oncologue, radiologue ...) dans le principe du consentement libre et éclairé du patient. Dans le cadre d'une utilisation potentielle de ces tests de radiosensibilité dans le milieu professionnel, cette information devrait respecter le secret médical et rester partagée entre le patient et le médecin du travail. La question de la confidentialité des données médicales relève plus du code de la santé publique que du code du travail.

- **Valeur ajoutée des tests de radiosensibilité en milieu professionnel et risque de stigmatisation**

Dans le cas d'une émergence des tests de radiosensibilité dans le domaine de la médecine du travail, le libre choix devra être donné au salarié de pratiquer un test de radiosensibilité, c'est le « droit de savoir » défendu par les psychologues. Si la communication des résultats d'un test de radiosensibilité à l'employeur serait du seul ressort du patient, ou de façon encadrée, du médecin du travail, le risque de transfert de responsabilité de l'employeur sur le salarié existe. D'un point de vue éthique, la loi devrait assurer au salarié un cadre réglementaire lui laissant la liberté de communiquer cette information. La décision personnelle de communiquer ces informations doit être respectée et rester du libre arbitre du patient.

Par ailleurs, un risque perçu par les salariés ou les futurs salariés serait celui de la stigmatisation. L'interprétation d'un test de radiosensibilité donnerait un éclairage sur un individu et le placera dans une catégorie « radiosensible » ou « non radiosensible » et pourrait donc faire l'objet d'une stigmatisation. D'un point de vue éthique, une dérive anticipée serait de sélectionner, voire discriminer les personnes les plus vulnérables (radiosensibles) sur un critère de santé, par rapport à des individus considérés comme « normaux » voire même « radio-résistants ». **La loi (2002-303, 04/03/2002, titre II, article 4 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé précise « Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractères génétiques ».** Dans l'hypothèse de l'utilisation de tests de radiosensibilité, ce cadre devra être investigué pour

que ces tests ne soient pas une difficulté dans l'acquisition ou le maintien dans un emploi et le vecteur d'une discrimination à l'embauche. Les apports potentiels de ces tests mériteraient d'être comparés à ceux qu'apporteraient à la santé d'autres informations comme l'habitat, l'alimentation, le tabagisme, la consommation d'alcool etc.

Enfin, le COR anticipe un dernier aspect lié à l'introduction de ces tests de radiosensibilité, celui du stress éventuellement engendré tout au long de sa vie chez une personne testée "radiosensible".

En synthèse, en matière de santé au travail, la communauté pluraliste auditionnée s'accorde sur :

- La **très grande prudence sur le caractère généralisable de ces tests de radiosensibilité**. Si cette démonstration n'est pas établie à ce jour, les questions sociétales et éthiques doivent être d'ores et déjà anticipées. Ces questionnements d'ordre éthique se posent différemment en fonction du champ considéré.
- **Le libre choix devra être donné au salarié de pratiquer un test de radiosensibilité, c'est le « droit de savoir »** défendu par les psychologues.
- En matière de Santé au travail, **l'interprétation des résultats de ces tests devra rester du seul ressort du corps médical** (médecin du travail).
- La **confidentialité de ces données médicales devra respecter le code de la Santé**. La liberté de communiquer ces informations doit être un libre choix du salarié
- Un **cadre éthique devra assurer/garantir les conditions d'utilisation et d'interprétation des résultats de ces tests de radiosensibilité afin de contrôler les dérives possibles d'utilisation de ces tests** et se prémunir du risque de stigmatisation et de discrimination à l'embauche. La loi relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé précise « Nul ne peut faire l'objet de discriminations en raison de ses caractères génétiques ». Son principe sera applicable.

Réflexion sur les enjeux réglementaires liés à la variation de la réponse individuelle aux rayonnements ionisants

Selon la communauté médicale et scientifique, si l'émergence de tests de radiosensibilité disposant de marquage CE est prometteuse, des efforts concernant la démonstration du service rendu sur le plan médical doivent encore être consentis. La communauté scientifique s'accorde à rester très prudente sur le caractère généralisable de ces tests de radiosensibilité. Si cette démonstration n'est pas établie à ce jour, les questions réglementaires doivent être d'ores et déjà anticipées. Ces questionnements se posent différemment en fonction du champ considéré.

D'un point de vue réglementaire, la mise sur le marché de tests de radiosensibilité pourrait tomber sous la réglementation relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) (Directive 98/79/CE relative à la mise sur le marché des DMDIV et le règlement européen (UE) 2017/746 du 5 avril 2017 qui remplace cette directive). Un DMDIV est un produit ou instrument destiné par son fabricant à être utilisé *in vitro* dans l'examen d'échantillons provenant du corps humain, dans le but de fournir une information, notamment, sur l'état physiologique ou pathologique d'une personne. Le principe de cette réglementation est de permettre la mise sur le marché et la mise en service en Europe de produits répondant à des exigences générales en matière de sécurité et de performances. A noter que les tests de radiosensibilité touchent également aux pratiques médicales. Enfin, **cette réglementation pointe notamment l'encadrement des études de performances convergeant avec l'encadrement applicable au médicament pour les essais cliniques**. La validation d'un test de radiosensibilité passe donc par la mise en place d'étude de performance.

En matière de pratique de soin, les principes de radioprotection de justification et d'optimisation s'appliquent au patient exposé aux RI, celui de limitation des doses n'est pas applicable. Le code de santé publique définit dans son Article R. 1333-12 : – Les limites de dose définies à l'article R. 1333-11 ne sont pas applicables aux personnes soumises aux expositions suivantes : (i) « Exposition des patients au titre d'un diagnostic ou d'une prise en charge thérapeutique à base de rayonnements ionisants dont ils bénéficient »; (ii) « Exposition des personnes qui, ayant été informées du risque d'exposition, participent volontairement et à titre privé au soutien et au réconfort des patients »; (iii) « Exposition des personnes participant volontairement à des programmes de recherche impliquant la personne humaine utilisant des sources de rayonnements ionisants ». La réalisation de tests sur les patients exposés aux RI que ce soit à des fins diagnostique ou thérapeutique soulève différentes questions d'ordre réglementaire et sur les pratiques médicales :

- Capacité d'information et de prise en compte des réglementations par les patients ?
- Sous réserve que cela soit jugé pertinent – Comment les interactions entre les différents acteurs pourraient être fluidifiées/renforcées ?
- Connaissance de l'appropriation actuelle par les praticiens de ces enjeux de variation individuelle de la réponse aux RI, et éventuellement des éventuels tests ?
- Existence d'un encadrement ou guide pour la réalisation et la mobilisation des résultats de ces tests ?
- **Cadrage des enjeux et questions sur la réglementation sur les tests : portée, opportunité et conditions d'efficacité en pratiques de soin**

L'enjeu tient à la capacité actuelle à prendre en compte la variabilité individuelle dans les pratiques de soin. **Le code de la santé publique définit les devoirs du médecin et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins. Il doit tenir compte des avantages, des inconvénients et des conséquences des différentes investigations et thérapeutiques possibles. L'utilisation potentielle de tests évaluant la sensibilité individuelle aux RI (tests de radiosensibilité, tests génétiques ...) doit s'inscrire dans cette logique.**

- **Des réglementations assez strictes quant à l'expression des doses administrées aux patients en radiodiagnostic**

Des réglementations assez strictes sont en place quant à la façon d'exprimer et d'archiver les doses administrées aux patients dans le cadre d'examen de radiodiagnostic. Les doses délivrées lors d'examen radiodiagnostic figurent désormais sur tous les comptes rendus de radiologie et sont facilement récupérables avec le système de suivi de dose qui équipe aujourd'hui la plupart des centres médicaux. **Cela conduit potentiellement à disposer, à moyen terme, d'une base de données portant sur plusieurs millions d'individus. Une manière d'augmenter la connaissance des risques associés à ces expositions en tenant compte notamment de la variation individuelle aux RI est précisément de prévoir une collecte « intelligente » de ces données médicales et faciliter leur accès et leur exploitation.**

- **Une réglementation concernant la formation en radioprotection des professionnels de santé**

Le code de la santé publique cadre la formation des professionnels de santé dans le domaine de la radioprotection : « Article. L. 1333-19 du code de la Santé » : II. – Les professionnels pratiquant des actes de radiodiagnostic, de radiothérapie ou de médecine nucléaire à des fins de diagnostic médical, de prise en charge thérapeutique, de dépistage, de prévention ou de recherche biomédicale exposant les personnes à des rayonnements ionisants et les professionnels participant à la réalisation de ces actes et au contrôle de réception et de performances des dispositifs médicaux doivent bénéficier, dans leur domaine de compétence, d'une formation théorique et pratique relative à l'exercice pratique et à la protection des personnes exposées à des fins médicales relevant, s'il y a lieu, des articles L. 6313-1 à L. 6313-11 du code du travail. Les maquettes de formation pourraient mieux prendre en considération les enjeux de variation individuelle de la réponse aux RI, et les moyens de la mesurer.

- **Décision ASN du 8 février 2019 concernant les obligations d'assurance de la qualité en imagerie médicale et la prise en compte de la réponse individuelle aux RI pour une meilleure justification des actes ionisants**

Depuis février 2019, l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN), à travers sa décision n° 2019-DC-0660 fixant les obligations d'assurance de la qualité en imagerie médicale, et en particulier de son article 7, recommande la prise en compte de la réponse individuelle pour une meilleure justification des actes ionisants. Cette décision s'inscrit dans le cadre législatif et réglementaire relatif à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition médicale aux rayonnements ionisants. C'est notamment la première fois dans le droit français qu'apparaît la notion de radiosensibilité individuelle, à travers son article 7 où il est question « des personnes à risque, dont les femmes en capacité de procréer, les femmes enceintes et les enfants, ainsi que les personnes atteintes de maladies nécessitant des examens itératifs ou celles présentant une radiosensibilité individuelle ». **L'opportunité d'étendre cette décision aux pratiques de radio-oncologie pourrait être discutée dans le cadre des GP-RP de l'ASN en interface avec les associations professionnelles concernées et les associations de patients.**

- **Appréciation du service médical rendu à démontrer auprès de l'HAS**

Dans le cas d'une démonstration probante de l'utilisation des tests de radiosensibilité en clinique, en particulier dans le domaine de la radio-oncologie, le service médical rendu (SMR) de tels tests pourrait être évalué. La HAS a pour mission réglementaire d'évaluer les actes professionnels en vue de leur bon usage et de leur remboursement par l'assurance maladie ; l'inscription potentielle d'un acte à l'une des nomenclatures de la liste des actes et prestations est en effet conditionnée à l'obtention préalable d'un avis consultatif de la HAS. La HAS répond à cette mission en s'appuyant sur son service évaluation des actes professionnels (SEAP). Les tests de radiosensibilité sont des DMDIV, ils sont évalués dans le cadre de la prise en charge des actes de biologie (la nomenclature des actes de biologie médicale NABM) ou par l'intermédiaire des actes innovants hors nomenclature (RIHN).

En synthèse, la communauté pluraliste auditionnée s'accorde sur :

- D'un point de vue réglementaire, la **mise sur le marché de tests de radiosensibilité pourraient tomber sous la réglementation relative aux dispositifs médicaux de diagnostic in vitro (DMDIV)** (Directive 98/79/CE relative à la mise sur le marché des DMDIV et le règlement européen (UE) 2017/746 du 5 avril 2017 qui remplace cette directive). Cette réglementation pointe notamment l'encadrement des études de performance convergeant avec l'encadrement applicable au médicament pour les essais cliniques. La validation d'un test de radiosensibilité passe donc par la mise en place d'une étude de performance.
- **Le code de la santé publique** cadre la **formation des professionnels de santé dans le domaine de la radioprotection**. L' « Article. L. 1333-19 du code de la Santé » liste les catégories professionnelles concernées et précise que ceux-ci doivent bénéficier, dans leur domaine de compétence, d'une **formation théorique et pratique relative à l'exercice pratique et à la protection des personnes exposées à des fins médicales** relevant, s'il y a lieu, des articles L. 6313-1 à L. 6313-11 du code du travail. Il serait judicieux que les maquettes de formation intègrent des modules sur les risques des RI, la variation individuelle de la réponse aux RI et sa quantification. Le code de la santé publique impose également la prescription des tests biologiques par un médecin (médecin du travail, médecin généraliste, médecin spécialisé). Selon le code de la santé publique, seul un laboratoire de biologie médicale dispose des autorisations pour effectuer des examens de biologie médicale ; **la réalisation et l'interprétation d'un test de radiosensibilité devrait incomber à un laboratoire de biologie médicale sous prescription médicale**.
- **En matière de Santé du travail**, le législateur devra s'assurer et le cas échéant légiférer sur la nécessité de réglementer les conditions d'utilisation de ce test pour garantir le libre choix au salarié de pratiquer un test de radiosensibilité. En matière de Santé au travail, garantir que l'interprétation de ces tests sera réalisée par le corps médical (médecin du travail). Garantir que la confidentialité de ces données médicales respectera le code de la Santé. La liberté de communiquer ces informations doit être un libre choix du salarié.
- Depuis février 2019, **l'ASN, à travers sa décision n° 2019-DC-0660 fixant les obligations d'assurance de la qualité en imagerie médicale, recommande notamment par son article 7 la prise en compte de la réponse individuelle (personnes à risque, dont les femmes en capacité de procréer, les femmes enceintes et les enfants, ainsi que les personnes atteintes de maladies nécessitant des examens itératifs ou celles présentant une radiosensibilité individuelle)** pour une meilleure optimisation des actes ionisants. Cette décision s'inscrit dans le cadre législatif et réglementaire relatif à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition médicale aux rayonnements ionisants. L'extension de cette décision aux pratiques de radio-oncologie pourrait être discutée dans le cadre des GP-RP de l'ASN en interface avec les associations professionnelles concernées.

En matière de santé au travail, la possibilité entrevue à termes de pratiquer des tests de radiosensibilité sur les travailleurs en milieu rayonnant soulève différentes questions d'ordre réglementaire (Code du travail et code de la Santé) :

- Quel niveau de preuve/niveau de validation semble nécessaire pour passer de la recherche à la réglementation ?
- Avis sur la capacité actuelle à rédiger des textes qui tiennent compte les évolutions ?
- Capacité d'information et de prise en compte des réglementations par les professionnels ?
- Connaissance de l'appropriation actuelle par des médecins du travail de ces enjeux de variation individuelle de la réponse aux RI, et de la possibilité à termes de disposer de tests de radiosensibilité ?
- Existence d'un encadrement ou de guide pour la réalisation et la mobilisation des résultats de ces tests ?

- **Cadrement des enjeux et questions sur la réglementation sur les tests : portée, opportunité et conditions d'efficacité en pratiques de soin**

Environ 385 000 travailleurs font l'objet d'une surveillance dosimétrique individuelle de l'exposition aux rayonnements ionisants en milieu professionnel chaque année en France. Compte tenu des risques identifiés, la radioprotection des travailleurs a donc été inscrite dans la réglementation à partir de 1966, puis renforcée en 1975 pour l'industrie nucléaire et, en 1986 pour le secteur médical.

L'intérêt des tests permettant de mesurer la sensibilité individuelle aux RI, un éventuel encadrement de l'utilisation de ces tests en médecine du travail et une éventuelle évolution de la réglementation requièrent des niveaux de preuve suffisants. Il importe de définir ce qui relèvera en direct du code de la santé publique, et ce qui concernera plus particulièrement le code du travail. L'enjeu renvoie aux moyens qui permettent cette prise en compte - tant par les administrations centrales que par les opérateurs. Des questionnements se poseront, le cas échéant, sur la nécessité d'encadrer la pratique de ces tests par voie réglementaire pour éviter toute dérive à leur utilisation (discrimination à l'embauche, ...) et garantir leur utilisation dans un objectif d'amélioration de la RP. La médecine du travail pourrait jouer un rôle pivot. Le médecin du travail est le conseiller de l'employeur, des travailleurs, des représentants du personnel et des services sociaux, notamment pour la prévention des risques professionnels et la protection de la santé des travailleurs.

- **Anticiper : réflexion amont sur le domaine d'application de ces tests de radiosensibilité dans le domaine de la santé au travail**

En France, 385 000 travailleurs opérant en milieu ionisant sont surveillés. 0,7 % de ces individus dépasseraient une dose équivalente de 5 millisieverts chaque année, et quelques cas dépassent la valeur de 20 millisieverts. La question se poserait sur une généralisation de l'utilisation de ces tests aux travailleurs sous RI ou d'une utilisation ciblée de ces tests de radiosensibilité pour les activités les plus à risque (intervenant groupe 1 par exemple). Les contraintes réglementaires sont dimensionnées par rapport au risque. La définition d'un cadre d'emploi de ces tests de radiosensibilité ne se posera que si la démonstration est apportée de sa plus-value pour optimiser la radioprotection. Selon l'ASN, la préoccupation exprimée dans ses avis et prises de position porte sur la capacité de la réglementation à participer à la réduction du risque.

- **Variation de la réponse individuelle aux RI et son évaluation : un travail de sensibilisation de la médecine du travail et la médecine généraliste à poursuivre**

La réglementation peut aider aux efforts de sensibilisation, mais il est prématuré d'envisager à ce stade des contraintes. A ce stade, **la sensibilisation passera par les cercles d'initiés, les associations professionnelles de médecine du travail et les représentations des salariés.** Ces campagnes d'information, de sensibilisation concernent plus spécifiquement la médecine du travail, mais aussi la médecine généraliste. Les professionnels de santé, demandeurs d'actes de diagnostic médical utilisant les rayonnements ionisants, doivent bénéficier d'une formation initiale et continue portant sur les risques liés aux rayonnements ionisants et sur l'application à ces actes du principe de justification mentionné à l'article L. 1333-2. »

- **Variation de la réponse individuelle aux RI et son évaluation : un travail de formation de la médecine du travail à poursuivre**

La réglementation peut aider aux **efforts de sensibilisation** sur le sujet de la connaissance générale du risque radiologique et en particulier sur le concept de réponse individuelle aux RI et aux moyens de la mesurer. Il faut mentionner la **nouvelle obligation de formation pour tout médecin du travail assurant la surveillance d'un travailleur exposé** (Arrêté du 6 août 2024 relatif à la formation des médecins du travail et des autres professionnels de santé au travail assurant le suivi individuel renforcé d'un travailleur exposé aux rayonnements ionisants et aux conditions de délivrance de l'agrément complémentaire des services de santé au travail) et préciser que la formation des professionnels de santé au travail ne prévoit pas aujourd'hui de module spécifique

sur cet aspect de réponse individuelle aux RI et aux moyens de la mesurer. Le questionnement porte sur l'opportunité d'une actualisation des formations de la médecine du travail sur le risque radiologique, la réponse individuelle aux RI et à son évaluation.

- **Juridiquement, s'agissant d'un dispositif médical de diagnostic *in vitro*, le test de radiosensibilité doit être prescrit par un médecin du travail ou un médecin généraliste**

Le test de radiosensibilité est réalisé sur une matrice biologique humaine (sang, biopsie de peau, ...) et son interprétation fournirait une information sur la santé d'un patient. **Le code de la santé publique impose la prescription des tests biologiques par un médecin (médecin du travail, médecin généraliste, médecin spécialiste).** Selon le code de la santé publique, seul un laboratoire de biologie médicale dispose des autorisations pour effectuer des examens de biologie médicale ; la réalisation et l'interprétation d'un test de radiosensibilité devrait incomber à un Laboratoire de Biologie Médicale (LBM). La confidentialité des résultats est garantie dans ce cadre.

Le législateur devra s'assurer et le cas échéant légiférer sur la nécessité de **réglementer les conditions d'utilisation de ce test pour garantir le libre choix au salarié** de pratiquer un test de radiosensibilité. En matière de santé au travail, **garantir l'interprétation de ces tests devra être réalisée par le corps médical (médecin du travail).** **Garantir la confidentialité de ces données médicales** devra respecter le code de la santé publique. La liberté de communiquer ces informations doit être un libre choix du salarié.

En synthèse, la communauté pluraliste auditionnée s'accorde sur :

- D'un point de vue réglementaire, la **mise sur le marché de tests de radiosensibilité pourraient tomber sous la réglementation relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV)** (Directive 98/79/CE relative à la mise sur le marché des DMDIV et le règlement européen (UE) 2017/746 du 5 avril 2017 qui remplace cette directive). Cette réglementation pointe notamment l'encadrement des études de performances convergeant avec l'encadrement applicable au médicament pour les essais cliniques. La validation d'un test de radiosensibilité passe donc par la mise en place d'une étude de performance.
- **Le code de la santé publique impose une formation dans le domaine de la radioprotection aux médecins pratiquant des actes mettant en jeu des RI, à la médecine du travail et à la médecine généraliste.** Les maquettes de formation devraient intégrer non seulement les notions de risques liées aux expositions et leur quantification mais également de variation de la sensibilité individuelles aux RI et les moyens de quantifier cette sensibilité individuelle. Le code de la santé publique impose également la prescription des tests biologiques par un médecin (médecin du travail, médecin généraliste, médecin spécialisé). Selon le code de la santé publique, seul un laboratoire de biologie médicale dispose des autorisations pour effectuer des examens de biologie médicale ; **la réalisation et l'interprétation d'un test de radiosensibilité devrait incomber à un LBM sous prescription médicale.**
- **En matière de Santé du travail,** le législateur devra s'assurer et le cas échéant légiférer sur la nécessité de réglementer les conditions d'utilisation de ce test pour garantir le libre choix au salarié de pratiquer un test de radiosensibilité. En matière de Santé au travail, garantir que l'interprétation de ces tests sera réalisée par le corps médical (médecin du travail). Garantir que la confidentialité de ces données médicales respectera le code de la Santé. La liberté de communiquer ces informations doit être un libre choix du salarié.
- Depuis février 2019, **l'ASN, à travers sa décision n° 2019-DC-0660 fixant les obligations d'assurance de la qualité en imagerie médicale, recommande, dans son article 7, la prise en compte de la réponse individuelle** pour une optimisation des actes ionisants. Cette décision s'inscrit dans le cadre législatif et réglementaire relatif à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition médicale aux rayonnements ionisants. L'extension de cette décision aux pratiques de radio-oncologie pourrait être discutée dans le cadre des GP-RP de l'ASN en interface avec les associations professionnelles concernées.

Les recommandations

Recommandation 1 : Le COR encourage l'IRSN à poursuivre ses travaux de R&D sur l'identification et la quantification du risque sanitaire en tenant compte des variations de sensibilité aux RI

- Considérant que l'IRSN mène des études de R&D afin d'améliorer la connaissance des risques sanitaires que ce soit pour les expositions environnementales (GTR « Santé-Environnement »), pour les expositions médicales (GTR « Utilisation sûre et optimisée des RI en médecine ») ou pour les expositions accidentelles (GTR « Réponse médicale et sanitaires renforcée des urgences radiologique et nucléaire »),
- Considérant que l'IRSN contribue à décrire ces risques radiologiques, notamment pour les catégories de la population les plus sensibles, en intégrant d'ores et déjà le concept de variation de la réponse individuelle aux RI ; citons quelques exemples illustratifs concernant la prise en compte de l'âge (étude épidémiologique du risque de cancer pour les scanners cérébraux répétés chez les enfants, prise en compte des différentes classes d'âge lors des examens de dosimétrie biologiques par la technique de FISH ou prise répétée d'iodure de potassium adaptée aux différentes classes d'âge).

Le COR encourage l'IRSN à poursuivre ses travaux de R&D sur l'identification et la quantification du risque sanitaire en tenant compte des variations de sensibilités aux RI, notamment dans le domaine des applications médicales des RI et en particulier pour les expositions à fortes doses (radiothérapie externe, radiothérapie interne vectorisée ou radiologie interventionnelle).

Recommandation 2 : Le COR encourage l'IRSN à développer des études d'épidémiologie moléculaire afin d'intégrer progressivement le concept d'exposome aux évaluations de risque sanitaire

- Considérant l'expertise de l'IRSN dans le domaine de l'épidémiologie des RI,
- Considérant les travaux menés par l'IRSN dans le domaine du développement et de la mise en œuvre de biomarqueurs de dose, de diagnostic et de pronostic mettant en jeux des approches moléculaires de biologie moderne (OMIC, cytogénétique, ...) et leur variabilité individuelle,
- Considérant l'expertise de l'IRSN dans le domaine de la dosimétrie et de la connaissance des expositions radiologiques,
- Considérant la mise à disposition des premiers kits de radiosensibilité sur le marché,
- Considérant le fait désormais bien établi que notre santé dépend largement de notre environnement et l'émergence du concept d'exposome.

Le COR soutient le positionnement de l'IRSN dans la mise en place progressive d'étude épidémiologique moléculaire. En combinant des données environnementales et biologiques, la recherche sur les effets des rayonnements ionisants pourra progresser de manière significative, contribuant à une meilleure protection de la santé publique. Il apparaît nécessaire de considérer les différents facteurs incriminés dans leur ensemble, plutôt que d'étudier séparément l'effet de chacun d'entre eux sur la santé humaine. En effet, certains agissent en synergie, tandis que d'autres se compensent. De plus, ces facteurs n'ont pas le même impact selon le moment de la vie où l'on y est exposé, ni selon la durée de l'exposition. Ces approches épidémiologiques intégrant du bio-monitoring pourraient tirer profit de l'IA pour la gestion et l'interprétation de ces « métadonnées ».

Recommandation 3 : Le COR encourage l'IRSN à solliciter l'avis de comités spécialisés sur les questions éthiques liées à l'utilisation de tests évaluant la sensibilité individuelle aux RI

- Considérant la mesure de radiosensibilité comme une information de Santé, qu'elle soit mise en œuvre dans le domaine médical ou professionnel,
- Considérant l'importance de garantir au salarié la liberté de communiquer des informations personnelles,

Le COR encourage l'IRSN à organiser une consultation interne de son comité d'éthique et de déontologie afin d'évaluer les implications éthiques associées à la pratique des tests de radiosensibilité. Le comité des droits de l'Homme, et comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé pourraient également être consultés afin d'évaluer les implications éthiques associées et le cas échéant, l'opportunité d'organiser un cadre réglementaire à cette pratique. Le COR encourage par ailleurs l'IRSN à mener des recherches participatives sur les questions éthiques que peuvent soulever la médecine prédictive en milieu professionnel et dans le domaine des applications médicales des RI et la possible utilisation de tests évaluant la sensibilité individuelle aux RI (tests de radiosensibilité, tests génétiques ...). Les parties prenantes (médecins du travail, partenaires sociaux, salariés, experts en santé publique, sociologues ...) pourraient être associés à ces réflexions.

Au-delà des orientations de recherche, en anticipation de l'introduction sur le marché de test de radiosensibilité, le COR propose 3 recommandations portant sur une réflexion concernant les aspects réglementaires liés à la variation de la sensibilité individuelle aux RI :

Le COR exprime une très grande prudence sur le caractère généralisable des tests d'évaluation de la sensibilité individuelle aux RI (test de radiosensibilité, tests génétiques ...). Cependant, de façon anticipative, le COR souligne l'intérêt de poursuivre la réflexion sur l'impact réglementaire lié à l'introduction de tests sur le marché.

Recommandation 4 : Le COR recommande de soutenir les actions de la CIPR sur l'évolution de la prise en compte des variations de la réponse aux RI

- Considérant la prochaine parution des travaux de la CIPR sur la « variation de la sensibilité individuelle aux RI » par l'intermédiaire de son comité TG 111,
- Considérant les modèles de calculs de risque de la CIPR (Commission internationale de protection radiologique) ou du BEIR (Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation, américain) qui intègrent d'ores et déjà un facteur correctif tenant compte de l'âge et du sexe,
- Considérant l'expertise de l'IRSN dans le domaine de la radioprotection et de l'évaluation des risques radiologiques.

Le COR recommande à l'IRSN de continuer à soutenir les actions de la CIPR concernant sa réflexion sur la prise en compte des variations individuelle de la réponse aux RI dans le système de radioprotection, en particulier pour les applications médicales des RI.

Recommandation 5 : Le COR recommande de porter une réflexion « prospective » au niveau national et européen sur l'aspect réglementaire des dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (DMDIV) et leur caractère applicable pour les tests évaluant la sensibilité individuelle aux RI

- Considérant la difficulté attendue d'intégrer les tests de évaluant la sensibilité individuelle aux RI dans la réglementation des DMDIV, car il s'agit d'un test touchant aux pratiques médicales,
- Considérant qu'il existe par ailleurs des groupes européens travaillant sur les pratiques. L'ASN siégeant dans des groupes européens et internationaux traitant de la radioprotection. L'ASN discutant également dans le cadre du groupe permanent nationaux d'experts en radioprotection centré sur la veille et l'analyse des travaux européens et internationaux, notamment dans le domaine du médical.

Le COR encourage une analyse prospective, notamment avec l'ANSM au niveau national, afin de discriminer les domaines potentiels d'application de ces tests, en particulier pour les applications médicales des RI. Une interrogation pourrait utilement leur être adressée à ce stade.

Recommandation 6 : Le COR recommande de soutenir les actions de l'ASN concernant la prise en compte de la variation de la réponse individuelle aux RI pour une meilleure justification des actes ionisants en radio-oncologie

- Considérant la décision n° 2019-DC-0660 de l'ASN, fixant les obligations d'assurance de la qualité en imagerie médicale et son article 7, recommandant la prise en compte de la réponse individuelle pour une meilleure justification des actes ionisants « les modalités de prise en charge des personnes à risque, dont les femmes en capacité de procréer, les femmes enceintes et les enfants, (...) ainsi que les personnes atteintes de maladies nécessitant des examens itératifs ou celles présentant une radiosensibilité individuelle ;
- Considérant que cette décision s'inscrit dans un cadre législatif et réglementaire relatif à la protection sanitaire contre les dangers résultant de l'exposition médicale aux RI.

Le COR encourage une réflexion « prospective » sur l'intérêt d'une prise en compte de la réponse individuelle des patients pour une meilleure justification des actes ionisants à des fins thérapeutiques. La valeur prédictive de ces tests, si elle est démontrée de façon robuste, pourra présenter un intérêt médical. La valeur rétrospective de ces tests, si elle est démontrée de façon robuste, pourra également présenter un intérêt dans l'évaluation des aléas thérapeutiques et de leur indemnisation. Un échange pourrait être initié, le temps voulu, avec les parties prenantes, notamment, les associations concernées des professionnels de santé, les associations de patients ou les autorités ...

Annexes

Annexe 1 : Mandat du groupe de travail relatif à la variation de la réponse individuelle aux rayonnements ionisants



Comité d'orientation des recherches (COR)

Mandat du groupe de travail relatif à la radiosensibilité et à la radiosusceptibilité (GT COR R&R)

Le système de radioprotection en vigueur au niveau international définit un cadre encadrant l'utilisation des rayonnements ionisants dont l'objectif est de prévenir les effets déterministes (réactions tissulaires) et de minimiser les risques d'effets stochastiques (cancers et effets héréditaires). Ce système, défini par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR), est fondé sur trois principes - la justification des pratiques, l'optimisation des expositions et leur limitation - et retient comme critère de protection de la santé humaine l'exposition calculée pour un individu « moyen ». Cette hypothèse simplificatrice ne tient pas compte de la variabilité des réponses individuelles à une exposition aux rayonnements ionisants dans un esprit de pragmatisme. Cette variabilité est d'autant plus complexe à établir que les réponses étudiées concernent des maladies multifactorielles dont la survenue dépend de différents facteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux (exposome) ou comportementaux.

Si l'absence de prise en compte de la variabilité des réponses individuelles ne soulève pas aujourd'hui de difficulté ou de débat particulier dans le contexte des expositions professionnelles ou de l'exposition du public, la question de la variabilité des réponses individuelle se pose avec plus d'acuité dans le domaine médical. Pour un patient donné, elle peut en effet conditionner directement l'efficacité des traitements mais aussi leur toxicité. Les niveaux élevés de dose et débit de dose délivrés lors d'actes de radiothérapie, le nombre croissant de patients bénéficiant de ce type de traitement ainsi que l'essor rapide de la médecine personnalisée conduisent, de ce fait, à rechercher une meilleure compréhension des facteurs qui soutiennent cette variabilité et des moyens de détecter a priori les individus pouvant présenter une radiosensibilité. Les progrès des connaissances issus de ces recherches peuvent à leur tour amener à réinterroger les fondements du système de radioprotection actuel et soulever des questions de nature opérationnelle mais aussi éthique. Le système de radioprotection doit en effet préserver son caractère applicable mais aussi veiller aux conséquences qu'il peut induire en termes d'accès à l'emploi par exemple.

Fin 2019 - début 2020, lors de l'établissement du programme de travail du COR, la variabilité des réponses individuelles aux rayonnements ionisants a été identifiée comme une des thématiques présentant un intérêt particulier pour le comité. Elle est ressortie comme l'un des sujets prioritaires à aborder dans le domaine de la santé compte-tenu de sa dimension scientifique et des enjeux en termes de progrès des connaissances, mais aussi du fait des dimensions sociales et sociétales qui lui sont associées. Trois angles ont ainsi été identifiés comme méritant un examen : celui des facteurs déterminants la variabilité des réponses individuelles, celui des perspectives de mise en place de tests de radiosensibilité individuelle dans le cadre du développement de la médecine personnalisée et celui des enjeux éthiques découlant d'une mise en œuvre plus large du concept. Sur la base de ces éléments et après divers échanges lors de ses réunions d'octobre 2021 et novembre 2022, le COR a décidé la mise en place d'un groupe de travail afin d'explorer la question et de proposer un avis relatif à l'orientation des recherches de l'IRSN dans le domaine de la radiosensibilité et de la radiosusceptibilité.

Le groupe de travail sera constitué de membres du COR ou de représentants qu'ils auront désignés. Son objectif est d'identifier et prioriser les questions et besoins de connaissances qu'il juge prioritaires dans le contexte des missions de l'IRSN. Il précisera les travaux qui pourraient être portés par l'Institut dans le cadre de ses propres programmes de recherche mais également ceux qu'il conviendrait d'aborder au travers de collaborations avec d'autres organismes de recherche et enfin ceux sur lesquels une veille scientifique approfondie peut être considérée suffisante.

Les questions et besoins de connaissances identifiés ont vocation à refléter les attentes de la société et des différentes parties prenantes composant le COR. Au-delà de la dimension technique et scientifique, le GT tiendra ainsi compte des dimensions éthiques, sociétales et juridiques qui pourraient être liées à la prise en compte des variations inter-individuelles des effets des rayonnements ionisants dans les différents champs d'application du système de radioprotection (expositions professionnelles, exposition du public, exposition médicale, exposition en situation d'urgence).

Le GT opérera en quatre étapes successives :

1. Clarification des concepts et synthèse de l'état des connaissances.

Cette première étape a pour objectif :

- d'aboutir à une compréhension partagée des termes et concepts utilisés (ceux de radiosensibilité et radiosusceptibilité en particulier),
- de permettre à chacun des membres du GT d'appréhender les mécanismes déterminant la variabilité des réponses individuelles aux rayonnements ionisants en distinguant ce qui relève d'une connaissance stabilisée et ce qui fait l'objet d'un débat scientifique.

Pour cela, le GT s'appuiera sur les compétences des équipes de l'IRSN et sur les travaux de synthèse existants ou en cours à l'international (UK HPA¹ et CIPR/TG111² en particulier).

2. Identification des questions justifiant un approfondissement.

Cette étape reposera sur une analyse croisée des enjeux scientifiques et techniques synthétisés à la première étape, de leurs implications des points de vue éthique, sociétal et juridique et de leur pertinence vis-à-vis des missions de l'IRSN. Cette analyse pourra distinguer les contextes spécifiques aux expositions médicales, aux expositions professionnelles et à l'exposition du public. Elle débouchera sur l'identification des questions d'intérêt prioritaire qui seront approfondies dans la suite des travaux du GT et des organismes et interlocuteurs auprès desquels un éclairage complémentaire sera pour cela recherché.

3. Approfondissement des thèmes d'intérêt prioritaires retenus.

Cette étape consistera à prendre contact et à organiser des échanges avec les organismes et interlocuteurs identifiés à l'étape précédente.

4. Élaboration des recommandations et rédaction de l'avis du GT.

Cette étape consistera à exploiter les éléments recueillis au fil des trois premières étapes pour formuler un avis et des recommandations relatives à l'orientation des recherches de l'IRSN en lien avec les concepts de radiosensibilité et de radiosusceptibilité.

Le GT mènera ses travaux sur une durée prévisionnelle de dix-huit mois et informera régulièrement le COR de la progression de ses réflexions. Les conditions d'une implication du Conseil Scientifique de l'IRSN ou de certains de ses membres dans les travaux du GT pourront être étudiées. Un échange pourra être également mis en place avec le Comité d'Éthique et de Déontologie de l'IRSN afin d'évaluer les implications éthiques associés aux concepts abordés.

¹ Rapport de la Health Protection Agency intitulé *Human sensitivity – Report of the independent advisory group on ionizing radiation* (HPA, 2013 ; [RCE-21 \(publishing.service.gov.uk\)](https://www.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/270000/rce-21-report-of-the-independent-advisory-group-on-ionizing-radiation.pdf))

² *Task Group 111 - Factors Governing the Individual Response of Humans to Ionising Radiation* mis en place par la CIPR en 2021 et dont le rapport est attendu fin 2023 ; [ICRP/TG111](https://www.icrp.org/publications)

Annexe 2 : Liste des membres du groupe de travail relatif à la variation de la réponse individuelle aux rayonnements ionisants

Nom, prénom	Titre	Domaine de compétence	Appartenance
AMMERCIH, Marc	M.	Ingénieur CNAM	CFDT
BARBIER, Laura	Dr Sc	Dr Science, spécialité sociologie des Sciences	Ministère chargé de l'Ecologie/CGDD
AUBERGEON, Arnaud	M.	Ouverture à la société	IRSN
BADIE, Christophe (Président du GT)	Pr Sc	Dr Science, spécialité radiobiologie	UK HSA
BAROUKI, Robert (Président du CS de l'IRSN)	PUPH	Dr Médecine, spécialité biochimie	INSERM
BENDERITTER, Marc	Dr	Dr Science, spécialité radiopathologie	IRSN
CHARRON, Sylvie	Mme	Ouverture à la société	IRSN
LE GUEN, Bernard	Dr	Dr Médecine du travail	EDF
LHEUREUX, Yves	M.	Directeur, Environnement et relations publiques	ANCCLI
MORIN, Julien	M.	Ingénieur AgroParisTech	Ministère chargé de la Santé/DGS
PIROUE, Sandrine*	Dr Pharm	Dr Pharmacie, spécialité biologie médicale	ASN
SIMON, Jean-Marc	Dr	Dr Médecine, spécialité radiothérapie	SFRO
TACK, Karine*	Dr Sc	Dr Science, spécialité chimie analytique	ASN

* : représentation ASN (Karine Tack) remplacée au cours du GT-COR pour cause de départ

Annexe 3 : Liste des experts consultés

Nom, prénom	Titre	Domaine de compétence	Appartenance
ALLALOU, Assia	Mme	Conseillère technique DM & DMDIV	Ministère de la Santé/ DGS
ADJAI-CHRISTIAEN, Anne-Laure	Mme	Ingénieure d'études sanitaires	DGS/EA/EA2
BOURGIER, Céline	PUPH	Dr Médecine, spécialité radiothérapie	SFRO
BOUSSIN, François	Dr Sc	Dr Science, spécialité neurologie, Directeur de recherche CEA	CEA
CHATEIL, Jean-François	PUPH	Dr médecine, spécialité radio-pédiatrie	CHU - Bordeaux
DREUILLET, Caroline	Dr Sc	Dr Science, spécialité biologie moléculaire	INCa
FORAY, Nicolas	Dr Sc	Dr Science, spécialité radiobiologie-radiosensibilité, Directeur de recherche INSERM	INSERM
GAXATTE, Cédric	Dr	Dr Médecine	CHU - Lille
KANTOR, Guy	PUPH	Dr Médecine	LCC
LAURIER, Dominique	Dr Sc	Dr Science, spécialité épidémiologiste	IRSN
LAURENT, Olivier	Dr Sc	Dr Science, spécialité épidémiologiste	IRSN
MEFLAH, Khaled	PUPH	Dr Médecine	
MICHEL, Nicolas	M.	Radioprotection	DGT
PARIS, François	Dr Sc	Dr Science, spécialité radiobiologie, Directeur de Recherche INSERM	INSERM

Annexe 4 : Liste des membres de l'ANCCLI consultés

Nom, prénom	Titre	Domaine de compétence	Appartenance
GUERRY Joel	M.	CLIN du Bugey	ANCCLI
LHEUREUX Yves	M.	Directeur de l'ANCCLI	ANCCLI
MAUPIN Patrick	M.	CLIN du Blayais	ANCCLI
MOULIN Emmanuel	M.	CLIN du Blayais	ANCCLI
PINEAU Coralie	Mme	Directrice technique de l'ANCCLI	ANCCLI
REYNAUD Gilles	M.	Membre du CA de l'ANCCLI	ANCCLI



Invitation du Comité d'Orientation de la Recherche de l'IRSN

Débat sur le sujet de

« La variabilité des réponses individuelles aux rayonnements ionisants, enjeux scientifiques, sociologique et réglementaires »

Éléments de contexte :

Le Comité d'orientation des recherches (COR) en sûreté nucléaire et en radioprotection est une instance consultative de l'IRSN. Le COR développe une approche globale de l'orientation de la recherche de l'Institut, incluant les aspects sociétaux et politiques, approche complémentaire de celle du Conseil scientifique de l'IRSN, davantage ciblée sur la qualité et la pertinence scientifique des programmes et des résultats des recherches. Il propose au Conseil d'administration de l'IRSN des avis en matière d'objectifs et de priorités pour les recherches à mener dans les champs de la sûreté nucléaire et de la radioprotection.

Le COR a identifié le sujet de la « Variabilité des réponses individuelles aux rayonnements ionisants » comme une des thématiques d'intérêt particulier dans le domaine de la Santé compte-tenu de sa dimension scientifique et des enjeux en termes de progrès des connaissances, mais aussi du fait des dimensions sociales et sociétales qui lui sont associées.

Introduction :

Le système de radioprotection en vigueur au niveau international définit un cadre réglementant l'utilisation des rayonnements ionisants dont l'objectif est de prévenir les effets déterministes (réactions tissulaires) et de minimiser les risques d'effets stochastiques (cancers et effets héréditaires). Ce système, défini par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR), est fondé sur trois principes - la justification des pratiques, l'optimisation des expositions et leur limitation - et retient comme critère de protection de la santé humaine l'exposition calculée pour un « individu standard moyen ». Cette hypothèse simplificatrice ne tient pas compte de la variabilité des réponses individuelles à une exposition aux rayonnements ionisants, dans un esprit de pragmatisme.

Le COR se propose d'organiser ce débat en trois temps :

- « Variabilité des réponses individuelles aux rayonnements ionisants » : Le progrès des connaissances scientifiques sur la réponse individuelle aux RI peut-il amener à réinterroger les fondements du système de RP ?



IRSN Siège social, 31, av. de la Division Leclerc - 92260 Fontenay-aux-Roses - Standard +33 (0)1 58 35 88 88 - RCS Nanterre B 440 546 018



Au-delà de la dimension technique et scientifique, le COR souhaite tenir compte des dimensions éthiques, sociétales mais également réglementaires et juridiques qui pourraient être liées à la prise en compte des variations inter-individuelles des effets des rayonnements ionisants dans les différents champs d'application du système de radioprotection (expositions professionnelles, exposition du public, exposition médicale, exposition en situation d'urgence). Une distinction sera faite concernant les expositions à faibles et fortes doses.

- Appréhender l'impact sociologique et éthique lié à la « Variabilité des réponses individuelles aux rayonnements ionisants »
- Appréhender l'impact réglementaire d'une prise en compte d'une réponse individuelle aux rayonnements ionisants.

Date et lieu :

Le débat se tiendra sur une demi-journée sur le site de l'IRSN à Fontenay aux Roses avec une possibilité de se connecter par visio-conférence. Un panel d'une vingtaine d'experts du monde académique, hospitalier, exploitant, autorité et société civile est attendu.

Proposition d'un fil de discussion pour animer ce débat en trois temps :

Thème : Le progrès des connaissances scientifiques sur la réponse individuelle aux RI peut-il amener à réinterroger les fondements du système de RP ?	
Clarification des concepts	<ul style="list-style-type: none"> • De quoi parle-t-on quand on évoque la radiosensibilité ? • De quoi parle-t-on quand on évoque la susceptibilité individuelle ? • De quoi parle-t-on quand on évoque la variabilité de la réponse individuelle aux RI ? • Ces concepts sont-ils consensuels ?
L'état des connaissances et incertitude scientifique	<p>La variabilité des réponses individuelles aux expositions aux RI est reconnue ... mais complexe à expliquer.</p>
Les acquis scientifiques	<ul style="list-style-type: none"> • Syndrome génétique et hypersensibilité : un fait clinique et scientifique démontré • Réponse aux RI dépend de l'âge, du genre (démontrer par l'épidémiologie, la biologie, ...)
Les incertitudes scientifiques	<ul style="list-style-type: none"> • Importance des incertitudes des mesures : Incertitude sur l'évaluation de l'exposition radiologique • Variabilité intrinsèque et de facteur externe : Concept d'exposome (facteur multi-pollution, style de vie, stress, ...) impacte la réponse individuelle • Notion de pathologie multifactorielle (cancer, maladie cardiovasculaire, ...), (impact du stress, du changement d'habitude, ...)
Les débats scientifiques	<ul style="list-style-type: none"> • Quelles sont les acquis, les questions en débat et les pistes scientifique sur lesquelles la communauté scientifique se focalise aujourd'hui ? • A quelle vitesse les connaissances ont-elles progressé au cours des dernières années ? Peut-on penser que l'on est à la veille de percées majeures ? Si ou dans quel domaine ? • Pourra-t'on prochainement mesurer individuellement la sensibilité d'un individu aux RI ? Les techniques sont-elles consensuelles ? • Que faire de ces données. Point de vue éthique et réglementaire ?

**Thème : Appréhender l'impact sociologique et éthique
lié à la « Variabilité des réponses individuelles aux rayonnements ionisants »**

Domaine médical (Radiothérapie)	<ul style="list-style-type: none"> De quelle manière aborderiez-vous avec vos patients la question de sensibilité individuelle aux RI ? Quel accompagnement du résultat ? Avez-vous des exemples d'autres examens médicaux du même ordre (médecine personnalisée) ? Quid de l'efficacité du traitement / sensibilité dans les situations de ré-irradiation (répétition des examens radiologique, répétition des radiothérapies) ? Dans quelle mesure donne-t-on le choix au patient sur l'examen et le traitement ? Espace de discussion / choix du traitement ? Prise en charge des nouveaux tests par la sécurité sociale ? Quid des inégalités de santé ? Ethique et santé : règles de base à respecter ?
Domaine professionnel	<ul style="list-style-type: none"> Rôle du médecin du travail ? Confidentialité ? Position des syndicats qui représentent travailleurs exposés aux rayonnements ionisants par rapport au recours à des tests de radiosensibilité ? Communication des résultats aux RH ? Impact sur l'employabilité des travailleurs ?

**Thème : Appréhender l'impact réglementaire
d'une prise en compte d'une réponse individuelle aux rayonnements ionisants.**

Général	<p>Avis général sur la capacité actuelle à prendre en compte la variabilité individuelle aux RI en matière de :</p> <ul style="list-style-type: none"> Pratiques de soins ? Contrôles (pratiques et DM) ?
	<p>Moyens d'actions actuels pour permettre cette prise en compte ?</p> <ul style="list-style-type: none"> Côté administrations centrales (DAC) ? Côté opérateurs ? Côté professionnels ?
	<p>Opportunité de réglementation ?</p> <p>Si oui niveau de connaissance de l'arsenal de réglementation existant en la matière ?</p> <p>Opportunité d'une stratégie de prévention / communication ?</p> <p>Si oui niveau de connaissance des dispositifs existants et cibles ?</p> <p>Opportunité d'une formation dédiée ?</p> <p>Si oui niveau de connaissance des dispositifs existants et cibles ?</p>
Focus : sujets encadrement / réglementation	<ul style="list-style-type: none"> Quel niveau de preuve / niveau de validation semble nécessaire pour passer de la recherche à la réglementation ? Avis sur la capacité actuelle à rédiger des textes qui tiennent compte des évolutions ? Capacité d'information et de prise en compte des réglementations par les professionnels ? Capacité d'information et de prise en compte des réglementations par les patients ? Sous réserve que cela soit jugé pertinent (cf. réponses précédentes) - Comment renforcer les interactions entre les différents acteurs pourraient être fluidifiées/renforcer ?
Focus : parcours de soins	<p>Connaissance sur l'appropriation actuelle par les praticiens de ces enjeux de VRI, et notamment des éventuels tests réalisés ?</p> <p>Existence d'un encadrement ou guidage (recommandations) pour la réalisation et la mobilisation du résultat de ces tests ?</p>