

## **Dossier**

# **Épidémiologie et rayonnements ionisants**



# Épidémiologie et rayonnements ionisants

<i>Sommaire</i>	<i>Page</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Avant-propos</b> par André-Claude Lacoste, directeur général de la sûreté nucléaire et de la radioprotection – DGSNR</li> </ul>	48
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>L'ASN et l'épidémiologie</b> par Michel Bourguignon, directeur général adjoint de la sûreté nucléaire et de la radioprotection – DGSNR</li> </ul>	49
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>L'épidémiologie descriptive et explicative : ses biais et ses limites</b> par Bernard Junod – École nationale de la santé publique (ENSP, Rennes)</li> </ul>	51
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>L'épidémiologie à l'origine de l'évaluation du risque cancérigène des rayonnements ionisants</b> par Roland Masse – Académie des technologies</li> </ul>	59
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>L'épidémiologie peut-elle caractériser les effets des faibles doses d'un agent toxique ?</b> par Rémy Slama et Alfred Spira – Unité 569 « Épidémiologie, démographie et sciences sociales : santé reproductive, sexualité et infection à VIH » - INSERM et INED</li> </ul>	65
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Risques de cancers et radioactivité naturelle : apport de différentes approches épidémiologiques</b> par Margot Tirmarche, Dominique Laurier et Solenne Billon – Laboratoire d'épidémiologie – Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)</li> </ul>	73
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Les études épidémiologiques sur les travailleurs de l'industrie nucléaire</b> par Agnès Rogel et Maylis Telle-Lamberton – Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)</li> </ul>	77
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Les agrégats de leucémie à proximité des installations nucléaires : résultats et débats récents</b> par Bernd Grosche – Bureau pour la protection contre les rayonnements (Bundesamt für Strahlenschutz) – Institut de radiohygiène (Institut für Strahlenhygiene – Oberschleissheim, Allemagne), Per Hall – Département d'épidémiologie médicale – Karolinska Institutet (Stockholm, Suède) et Dominique Laurier – IRSN (Fontenay-aux-Roses, France)</li> </ul>	83
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Les risques de cancers liés à l'exposition aux rayonnements ionisants d'origine médicale</b> par Elaine Ron – Division épidémiologie du cancer et génétique – National Cancer Institute (Institut national du cancer) – USA</li> </ul>	95
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Épidémiologie des effets des rayonnements ionisants : apport des nouveaux résultats du suivi des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki</b> par Olivier Catelinois, Isabelle Thierry-Chef et Dominique Laurier – Laboratoire d'épidémiologie – Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)</li> </ul>	108
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Cancers thyroïdiens et radiations ionisantes</b> par Florent de Vathaire – Unité INSERM XR521 – Institut Gustave Roussy (IGR)</li> </ul>	116
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Cancers secondaires des radiothérapies</b> par Florent de Vathaire – Unité INSERM XR521 – Institut Gustave Roussy (IGR)</li> </ul>	120
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Propositions pour la mise en place du système de surveillance épidémiologique nationale des cancers</b> par Laurence Chérié-Challine – Institut de Veille sanitaire (InVS) et Juliette Bloch – Direction générale de la santé (DGS)</li> </ul>	125
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>L'épidémiologie et l'évaluation du risque pour la santé des radiations ionisantes : difficultés méthodologiques et insatisfaction de la demande sociale</b> par Jean Donnadiou – Département santé et environnement – Institut de veille sanitaire (InVS)</li> </ul>	133
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>À propos de la surveillance épidémiologique autour des sites utilisant des substances radioactives</b> par Philippe Pirard – Institut de veille sanitaire (InVS)</li> </ul>	136
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ <b>Épidémiologie et perception du risque : antagonisme ou complémentarité ?</b> par Michel Setbon directeur de recherche – CNRS</li> </ul>	138

Les références bibliographiques des articles composant ce dossier sont mentionnées dans le texte sous la forme (nom de(s) l'auteur(s), année de publication). Pour davantage de précisions, veuillez contacter la rédaction.

## Avant-propos

Les rayonnements ionisants ont des effets scientifiquement démontrés sur les tissus et les êtres vivants.

Les effets déterministes surviennent obligatoirement dès lors qu'a été atteint un niveau de dose absorbée de rayonnements.

En revanche, les effets stochastiques des rayonnements ionisants sont ceux dont l'apparition ne peut être décrite qu'en termes de probabilité. Ce sont d'une part des cancers et des leucémies, et d'autre part des lésions du génome potentiellement transmissibles à la descendance.

Il est impossible de savoir si un individu exposé aux rayonnements ionisants présentera ou non un effet stochastique, ni quand cet effet pourrait survenir. Cette difficulté d'appréhender le risque d'exposition aux rayonnements ionisants inquiète d'autant plus que ces rayonnements ne se voient pas.

C'est ici qu'intervient l'épidémiologie, définie par les spécialistes comme la science qui étudie la fréquence et la répartition des maladies dans le temps et dans l'espace, le rôle des facteurs qui déterminent cette fréquence et cette répartition, et cela au sein des populations humaines.

Cette méthode d'analyse scientifique montre toute sa puissance dans les études de grands groupes de sujets ; par exemple, les études épidémiologiques concernant les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki ont permis de quantifier le risque stochastique d'exposition aux rayonnements ionisants à fortes doses et forts débits de doses.

L'épidémiologie produisant des résultats quantitatifs, la tentation est grande d'y recourir comme s'il s'agissait d'une méthode « magique », capable de répondre à toutes les questions angoissantes concernant la santé.

Mais il ne faut pas oublier que l'épidémiologie utilise les méthodes statistiques et qu'une estimation quantitative produite ne représente qu'une certaine probabilité de résultats, avec une précision d'autant meilleure que le nombre de sujets étudiés est grand et que le risque est élevé. Appliquée à des situations où elle n'est pas capable de répondre, la méthode épidémiologique pourrait conduire à la réalisation d'études sans fin, conduisant à des dépenses considérables et inutiles.

À la différence d'Hiroshima et de Nagasaki, la majorité des situations d'expositions aux rayonnements ionisants que nous rencontrons aujourd'hui est à faible dose et faible débit de dose, avec un risque encore plus faible. L'épidémiologie peut-elle évaluer ce risque ?

C'est pourquoi j'ai souhaité que soit effectué un bilan de l'apport des études épidémiologiques vis-à-vis des effets des rayonnements ionisants. Ce numéro de *Contrôle* rassemble et synthétise les connaissances, et examine objectivement les difficultés méthodologiques. De ce fait, il permet de donner sa vraie place à l'épidémiologie.



André-Claude LACOSTE  
Directeur général de la sûreté nucléaire  
et de la radioprotection

# L'ASN et l'épidémiologie

par **Michel Bourguignon**, directeur général adjoint de la sûreté nucléaire et de la radioprotection – DGSNR

Facteur de risque, étude épidémiologique... Ces mots sont couramment utilisés dans les médias et par le public dès que quelques cas de cancers apparaissent à proximité d'une installation ou d'un site nucléaire ancien ou récent. Il est alors fréquemment demandé une étude épidémiologique dont on attend qu'elle démontre que ces cancers sont causés par une exposition aux rayonnements ionisants, considérée a priori comme fautive du seul fait de la proximité de l'installation ou du site.

Hélas, c'est demander à l'épidémiologie plus qu'elle ne peut donner !

Mais que peut-elle apporter précisément ? L'épidémiologie a-t-elle un rôle à jouer dans l'accomplissement des missions de l'ASN ?

## La méthode épidémiologique

À un premier niveau, l'épidémiologie étudie de façon purement descriptive la fréquence et la répartition des maladies dans la population. Pour que les études descriptives aient un sens, il faut que la collecte de l'information soit rigoureuse : identification précise et recensement exhaustif des pathologies incriminées. En effet, pour démontrer qu'un excès existe, il convient de connaître la fréquence de survenue spontanée de la maladie, considérée comme la valeur normale de référence. On perçoit déjà les difficultés du recensement des informations et la nécessité d'une comparaison des résultats observés dans une région suspecte avec ceux d'une région considérée comme normale. Le choix de la normalité est en soi un immense problème ; on meurt moins dans le sud de la France que dans le nord !

À un deuxième niveau, on attend de l'épidémiologie qu'elle soit explicative et démontre le rôle d'un facteur de risque, par exemple les rayonnements ionisants, comme responsable d'une pathologie observée. Les études à mener sont plus complexes encore car il faut sélectionner au sein de la population

des groupes de malades et des sujets sains, et regarder s'ils ont été soumis ou non au facteur de risque, ou à l'inverse sélectionner des groupes de personnes qui ont été soumis ou non à un facteur de risque et regarder s'ils sont ou non malades. Il faut alors compléter les informations concernant l'état de santé des personnes (par exemple, vérifier les diagnostics) et leur degré d'exposition au facteur de risque étudié. Il faut enfin comparer les résultats des groupes.

Dans tous les cas, les comparaisons effectuées nécessitent l'utilisation des statistiques qui produisent des résultats exprimés en termes de probabilité et non en termes de certitudes.

## L'épidémiologie incontournable

Malgré les difficultés méthodologiques (cf. l'article de B. Junod), l'épidémiologie est une science qui a apporté de formidables résultats :

- C'est l'épidémiologie qui a démontré l'augmentation massive de mortalité par cancer du poumon chez les fumeurs, et qui a identifié le tabac comme facteur causal des cancers pulmonaires.
- C'est aussi l'épidémiologie qui a démontré une augmentation d'environ 4 % des cancers chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki. Dans ce cas, l'épidémiologie a identifié les rayonnements ionisants à forte dose et fort débit de dose comme le facteur de risque responsable de l'augmentation observée. En revanche, on ne sait pas distinguer un cancer induit par les rayonnements ionisants d'un cancer qui n'est en rien lié aux rayonnements ionisants.

Dans les deux exemples sus-cités, l'épidémiologie a pu apporter un éclairage décisif parce que le nombre de sujets étudiés est important et que le facteur de risque était intense, conditions indispensables pour que la probabilité de détecter la maladie en excès soit suffisante.

## L'ASN et l'épidémiologie

L'ASN a la responsabilité du contrôle des expositions aux rayonnements ionisants en France. Pour exercer ses responsabilités, l'ASN applique la réglementation de radioprotection qui résulte de la transposition en droit français des directives Euratom. Ces directives sont issues des recommandations élaborées de façon consensuelle au sein des organismes internationaux comme la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) ou l'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA), sur la base des rapports scientifiques établis par le Comité scientifique des Nations unies sur les effets des radiations atomiques (UNSCEAR).

L'analyse et l'évaluation des publications et recommandations de ces différents organismes permettent à l'ASN de constater que les résultats des études épidémiologiques sont à l'origine de l'évaluation quantitative des risques liés aux expositions aux rayonnements ionisants (cf. article de R. Masse). L'épidémiologie joue donc bien un rôle central en matière de radioprotection.

L'ASN s'intéresse donc à l'épidémiologie en tant que méthode capable, dans certaines conditions, de démontrer les effets d'un risque stochastique, c'est-à-dire d'un risque dont la conséquence ne peut être décrite qu'en termes de probabilité. L'article de R. Slama et A. Spira, intitulé « L'épidémiologie peut-elle caractériser les effets des faibles doses d'un agent toxique ? », fournit une argumentation rigoureuse sur ces questions, en prenant des exemples dans d'autres domaines d'expositions.

L'ASN est par conséquent attentive aux résultats des études épidémiologiques effectuées dans tous les domaines où une exposition aux rayonnements ionisants existe et pourrait être incriminée :

- les expositions naturelles aux rayonnements ionisants (cf. l'article de M. Tirmarche, D. Laurier et S. Billon) ;
- les données épidémiologiques chez les travailleurs du nucléaire (cf. l'article de A. Rogel et M. Telle-Lamberton) ;
- les données épidémiologiques concernant les agrégats de leucémies dans les populations vivant à proximité des installations nucléaires (cf. l'article de D. Laurier, B. Grsoche et P. Hall) ;

- les risques de cancers liés à l'exposition aux rayonnements ionisants d'origine médicale (cf. l'article de E. Ron) ;

- les données épidémiologiques chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki, régulièrement mises à jour (cf. l'article de O. Catelinois, I. Thierry-Chef et D. Laurier).

L'ASN s'intéresse également aux études épidémiologiques ciblées sur des pathologies dont on sait qu'elles peuvent résulter d'une exposition aux rayonnements ionisants :

- les cancers de la thyroïde (cf. l'article de F. de Vathaire) ;

- les cancers secondaires des radiothérapies (cf. l'article de F. de Vathaire).

L'ASN s'intéresse aussi tout particulièrement à la proposition pilotée par l'Institut de veille sanitaire (InVS) de mettre en place un système de surveillance épidémiologique national concernant les cancers (cf. l'article de L. Chérié-Challine et J. Bloch).

Enfin, l'ASN s'interroge sur les limites de l'épidémiologie, d'une part en ce qui concerne la méthodologie et l'insatisfaction de la demande sociale (cf. l'article de J. Donnadieu), d'autre part à propos de la surveillance épidémiologique autour des sites utilisant des matières radioactives (cf. l'article de P. Pirard), et enfin en ce qui concerne l'épidémiologie et la perception du risque : antagonisme ou complémentarité (cf. l'article de M. Setbon).

L'ASN considère donc que des études épidémiologiques en cours ou à venir sont susceptibles d'améliorer les connaissances en matière d'évaluation du risque potentiel lié aux expositions aux rayonnements ionisants. Mais l'ASN prend acte que les études épidémiologiques présentent des limites méthodologiques, en particulier pour évaluer un risque additionnel de faible probabilité d'une pathologie, le cancer, dont l'incidence est naturellement élevée. Une étude épidémiologique ne constitue donc pas une réponse miracle applicable à toute situation où une exposition aux rayonnements ionisants pourrait constituer un facteur de risque. L'ASN considère qu'il serait déraisonnable de dépenser des ressources importantes dans les situations où le risque est faible et la cause multifactorielle.

# L'épidémiologie descriptive et explicative : ses biais et ses limites

par **Bernard Junod**, École nationale de la santé publique (ENSP, Rennes)

L'épidémiologie, définie comme l'étude de la distribution et des déterminants des maladies chez l'homme (Mac Mahon *et al.*, 1970), contribue à l'acquisition de connaissances scientifiques. Ses résultats sont utilisés pour gérer les problèmes de santé et

agir sur les facteurs de risques environnementaux. La figure 1 présente les étapes de la recherche épidémiologique en explicitant pour chacune d'elles le niveau d'ambition de la démarche (*en italique*) et la nature des résultats produits (*encadrés*).

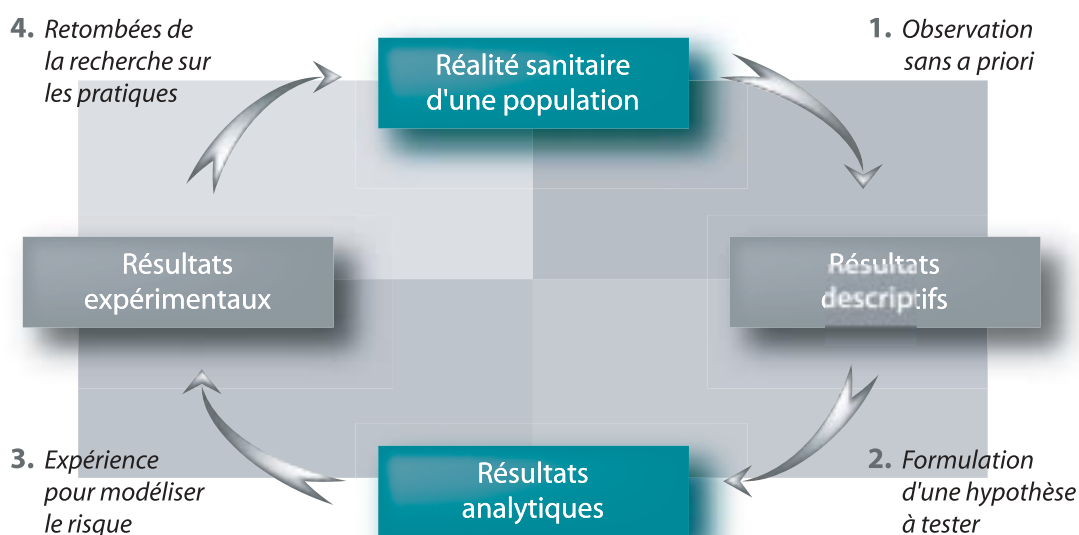


Figure 1: Étapes de la recherche épidémiologique

La première étape de la recherche épidémiologique produit des résultats descriptifs sous la forme de distributions statistiques d'états de santé ou de survenue de problèmes de santé à partir de l'observation de groupes d'individus. L'explication de ces distributions demande le plus souvent de procéder en deux temps : le test d'une hypothèse permettant de conclure sur l'existence ou non d'un lien entre exposition à un facteur de risque et problème de santé, puis la démonstration expérimentale de ce lien associée à sa quantification sous forme d'un modèle de prévision du risque sanitaire selon le niveau d'exposition au facteur de risque. L'utilisation des conclusions de la recherche épidémiologique expérimentale est l'articulation sou-

haitable entre recherche et action. Elle contribue à modifier la réalité par l'évolution des pratiques.

Les étapes de la recherche épidémiologique sont abordées ici successivement sur le plan des méthodes, des résultats et de leurs implications pour l'action.

Les biais sont envisagés comme les décalages entre résultats visés et résultats obtenus à la suite d'erreurs méthodologiques (Rothman, 1986). Ils limitent donc intrinsèquement la portée des résultats épidémiologiques. D'autres limitations interfèrent avec l'utilisation rationnelle de résultats épidémiologiques. Elles résultent souvent d'a priori ou de la perception des intérêts en jeu.

## L'épidémiologie descriptive

La réalité sanitaire sur laquelle opèrent les méthodes épidémiologiques est complexe. Elle comprend de nombreuses dimensions (physique, biochimique, physiologique, psychologique, sociologique, économique...). De cette réalité, l'épidémiologie descriptive capte essentiellement l'état de santé par des mesures de prévalence ou la survenue de problèmes de santé par des mesures d'incidence dans des groupes d'individus définis selon des caractéristiques de « temps », de « lieu » et de « personnes ».

La production de résultats épidémiologiques descriptifs repose sur la possibilité de classer les individus appartenant à un groupe défini selon leurs problèmes de santé. Dans le domaine du cancer, on dispose par exemple de statistiques de mortalité et de statistiques de morbidité dont la collecte et la valorisation sont notam-

ment guidées par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Le taux de mortalité spécifique s'obtient en rapportant le nombre de décès attribués à un cancer d'une localisation donnée à 100 000 personnes suivies pendant un an. Le taux d'incidence correspondant (densité d'incidence) s'obtient à partir des cas de cancers diagnostiqués pour la première fois dans une population de 100 000 personnes non atteintes de ce cancer suivies pendant un an. Les figures 2 et 3 donnent des exemples de résultats descriptifs sur la mortalité et l'incidence pour deux localisations de cancer. Pour neutraliser l'effet de l'évolution de la structure par âge de la population au cours du temps, les taux spécifiques par âge et par période ont été appliqués à un « standard », à savoir une population de structure d'âge constante, en l'occurrence la population dite « mondiale », de 1980 à 2000.

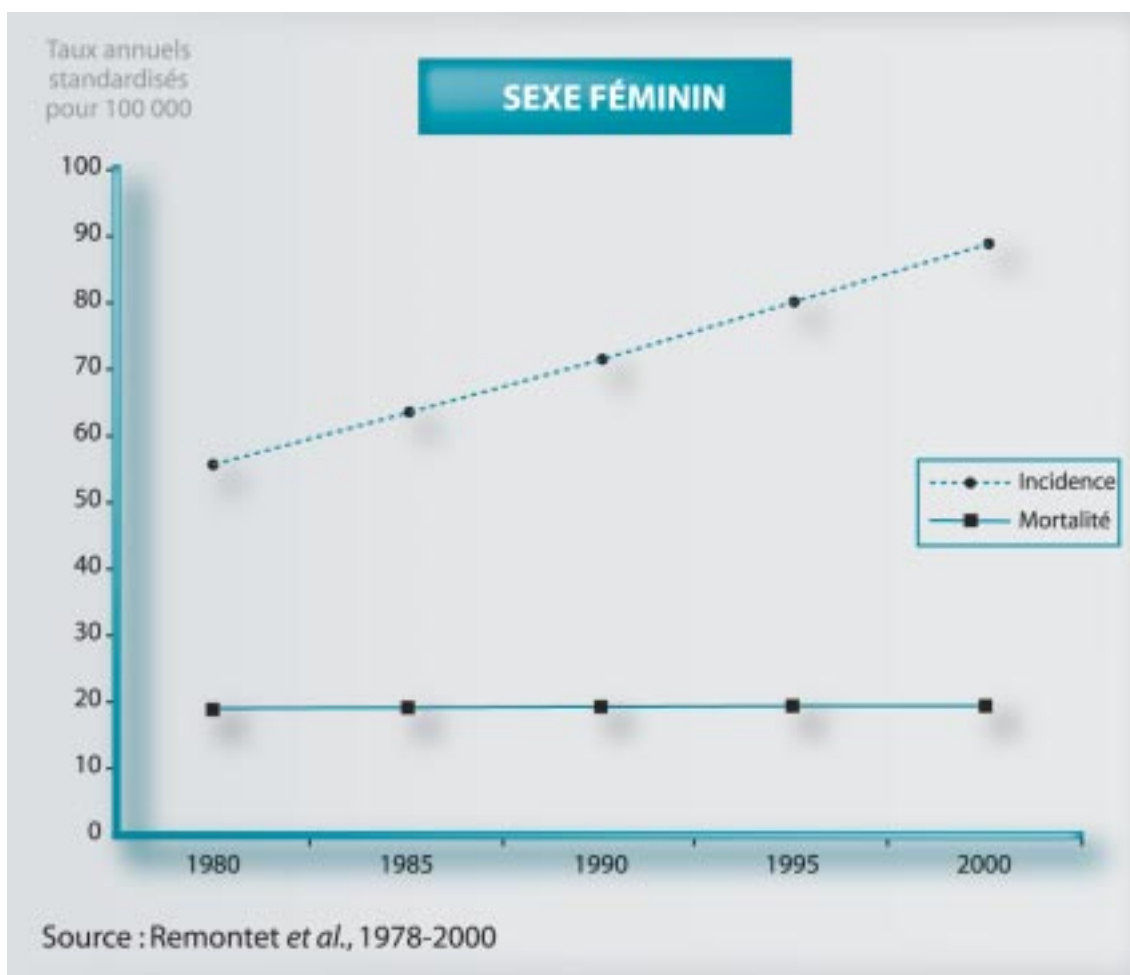


Figure 2 : Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer du sein en France de 1980 à 2000



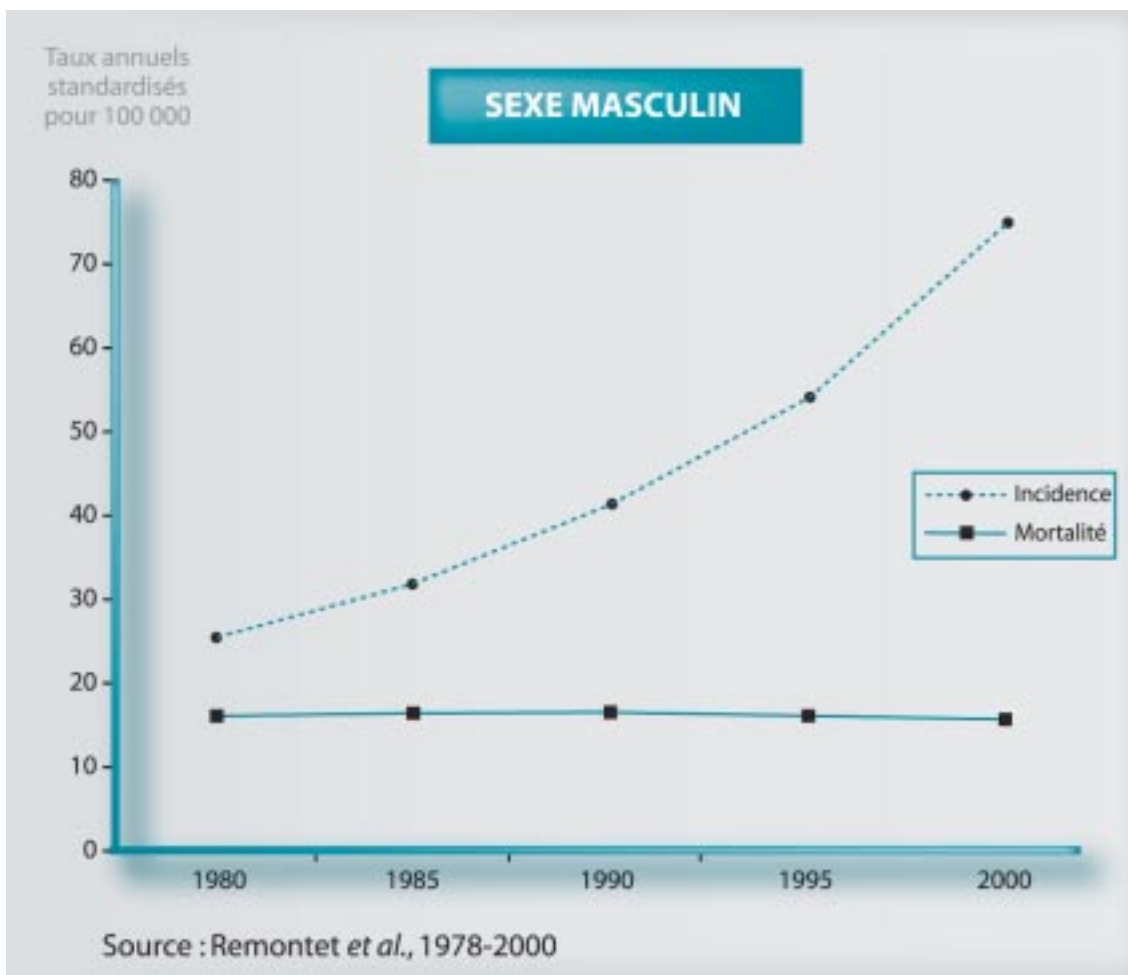


Figure 3 : Évolution de l'incidence et de la mortalité du cancer de la prostate en France de 1980 à 2000

Le « temps » peut se référer au calendrier, à un délai écoulé depuis un événement survenu au cours de la vie des individus observés ou à une combinaison de ces deux notions (par exemple, la génération de personnes nées en 1960).

La notion de « lieu » dépend du contexte de la description. Elle peut par exemple se référer à une commune de domicile, à une distance par rapport à un site industriel ou à la fréquentation d'un système de transport.

Les « caractéristiques de personnes » comprennent le plus souvent l'âge et le sexe. Elles peuvent s'étendre à toute autre catégorisation, comme par exemple des situations sociales ou d'activité professionnelle.

### Biais et limites en épidémiologie descriptive

La survenue de problèmes de santé est conceptuellement indispensable à la pro-

duction de résultats descriptifs d'incidence. Force est de constater que, à l'exclusion d'événements tels qu'un décès, un accident, une crise cardio-respiratoire aiguë ou un épisode infectieux aigu, on extrapole le plus souvent abusivement la découverte médicale d'un état de santé à la survenue d'événements de santé au moment du diagnostic. De telles extrapolations ne posent pas de problèmes majeurs pour un cancer du poumon diagnostiqué tardivement, à un stade où les symptômes se manifestent. En revanche, le dépistage du cancer du sein ou de la prostate à un stade asymptomatique peut entraîner une perte considérable de la fiabilité du diagnostic dans le sens d'une **surestimation** de la fréquence de la maladie. L'augmentation de l'incidence de ces cancers associée à la stabilité de la mortalité observées de 1980 à 2000 en France reflète soit « une meilleure efficacité des traitements face à une incidence

réellement supérieure », soit « une incidence faussement augmentée par le dépistage précoce, mais sans effet des traitements » (Abenhaïm, 2003). Cette dernière hypothèse, formulée par le président de la Commission d'orientation sur le cancer en mars 2003, n'a pas eu d'influence sur la décision de généraliser le programme de dépistage du cancer du sein en France.

Les intérêts en jeu sont vraisemblablement impliqués dans l'interprétation des résultats épidémiologiques descriptifs allant dans le sens d'une augmentation de l'incidence par les médecins spécialistes du cancer.

La **sous-estimation** de la survenue de problèmes de santé est patente en l'absence d'examen diagnostiques. L'impossibilité d'identifier la séropositivité lors d'une infection au VIH avant 1983 a entraîné une augmentation considérable des cas de SIDA symptomatiques qui se sont révélés au cours des 10 années suivantes. On estime en effet à une dizaine d'années le temps de latence entre la contamination et les manifestations du SIDA. Une autre difficulté tient à l'impossibilité de suivre les populations ayant par exemple travaillé dans un contexte professionnel supposé à

risque. Les changements d'emplois et le travail temporaire contribuent à masquer l'apparition de maladies du fait de l'impossibilité de disposer de groupes de population définis.

### Épidémiologie analytique – études d'observation

Dès lors que le diagnostic d'une entité morbide est non ambigu, la recherche de facteurs associés à la survenue du problème de santé a du sens. En épidémiologie des maladies chroniques, c'est au milieu du XX<sup>e</sup> siècle que la mise en évidence du lien entre consommation de tabac et cancer du poumon d'une part (Doll *et al.*, 1950 ; Doll *et al.*, 1952) et entre tabac, cholestérol, hypertension artérielle et infarctus du myocarde d'autre part (Chron, 1978) ont consacré l'utilité de l'épidémiologie analytique. Simultanément, les méthodes analytiques ont été formalisées dans le cadre de la surveillance épidémiologique des maladies infectieuses incluant l'investigation d'épidémies (Langmuir, 1963).

Les résultats des études analytiques d'observation se résument au tableau 2 x 2 de la figure 4.

Figure 4 : Résultats analytiques : tableau 2 x 2

Effectifs observés		Variable « santé »		
		Malade	Non malade	Total
Variable « exposition »	Exposé	a	b	a + b
	Non exposé	c	d	c + d
Total		a + c	b + d	n

$$n = a + b + c + d$$

$$\text{Rapport de cotes} : (a/b) / (c/d) = (a/c) / (b/d) = (a \times d) / (b \times c)$$

Un tel tableau permet de se prononcer sur l'existence d'un lien statistique entre exposition et maladie. Classiquement, on formule l'hypothèse nulle suivante : il n'y a pas de lien entre les variables « exposition » et « santé ». Le test statistique utilise les résultats obtenus par l'étude pour estimer la probabilité de se tromper si on décide de rejeter l'hypothèse nulle ou, en d'autres termes, de se tromper en concluant qu'un lien existe. Plus cette pro-

babilité est faible, plus la décision de rejeter l'hypothèse a de chances de correspondre à la vérité.

Il existe 3 manières d'obtenir le tableau de la figure 4 selon les critères de sélection des individus retenus pour l'étude.

1. La sélection des individus repose sur un critère différent de l'exposition et de la maladie. Par exemple, un tel tableau a été obtenu dans l'étude de Doll et Hill sur le

lien entre consommation de tabac et cancer du poumon en sélectionnant l'ensemble des « n » hommes inscrits à l'ordre des médecins de Grande-Bretagne et ayant répondu à un questionnaire sur leurs habitudes tabagiques en 1951. Les données sur le cancer du poumon ont été recherchées chez ceux de ces médecins décédés au cours des années suivantes.

2. La sélection des individus repose sur la connaissance a priori de leur état de santé. Un groupe de « a + c » personnes atteintes de la maladie (les « cas ») et un groupe de « b + d » personnes indemnes (les « témoins ») sont constitués. Les informations sur les expositions sont recueillies en principe rétrospectivement pour l'ensemble des individus sélectionnés.

3. La sélection des individus repose sur la connaissance a priori de leur exposition. Un groupe de « a + b » personnes exposées (les « exposés ») et un groupe de « c + d » personnes non exposées (les « non-exposés ») sont constitués. Les informations sur la survenue de problèmes de santé sont recueillies en principe par un suivi prospectif dans chacun des deux groupes.

Dans la pratique, le caractère prospectif d'un recueil d'informations sur les problèmes de santé et rétrospectif sur les expositions souffre d'exceptions. Bien des études épidémiologiques sont construites a posteriori en utilisant des données disponibles recueillies antérieurement.

Traditionnellement, on teste l'hypothèse nulle en recourant à des lois de probabilité classiques (hypergéométrique, binomiale, Poisson, Gauss ou  $\chi^2$  par exemple). L'indicateur statistique le plus communément utilisé pour quantifier l'association statistique entre exposition et maladie est le rapport de cotes. Il s'interprète comme le rapport entre densité d'incidence chez les exposés et densité d'incidence chez les non-exposés. Il a l'avantage d'être robuste par rapport à la méthode d'échantillonnage de l'étude analytique, notamment lors de l'investigation de maladies chroniques où ces taux sont stables dans le temps. Par exemple, si le rapport de cotes obtenu à partir des données analytiques d'observation vaut 2, on estime que la densité d'incidence est deux fois plus éle-

vée parmi les personnes exposées que parmi les personnes non exposées, quel que soit le type d'étude réalisé.

### **Biais et limites en épidémiologie analytique d'observation**

Les problèmes méthodologiques des études analytiques d'observation peuvent être dus à la constitution des échantillons et aux méthodes d'observation.

Dès lors que les conditions d'exposition ou d'apparition de problèmes de santé ne varient pas suffisamment entre individus sélectionnés, un total d'une ligne ou d'une colonne du tableau 2 x 2 sera insuffisant pour permettre de mesurer l'association. Par exemple, dans l'étude sur le tabac et le cancer du poumon chez les médecins britanniques, Doll et Hill ont renoncé à inclure les femmes car, à l'époque, peu d'entre elles fumaient. Dans ces conditions, il n'aurait pas été possible de mesurer la survenue du cancer du poumon chez les femmes qui fument.

Le problème des erreurs de classification par rapport à l'état de santé et aux expositions diffère selon le type d'échantillonnage utilisé. En règle générale, les résultats d'une étude recueillant la survenue de problèmes de santé dans des groupes de population déjà identifiés quant à leur statut d'exposition sont sujets à discussion. Par exemple, dans l'étude des médecins anglais, la reconnaissance d'un cancer du poumon comme cause de décès a pu souffrir d'un biais allant dans le sens d'une surestimation du rapport de cotes du fait qu'une même toux persistante a bien des chances d'avoir été investiguée différemment chez un non-fumeur où l'on aura plutôt cherché une tuberculose et chez un fumeur a priori suspect de carcinome bronchique.

Une étude de cas et de témoins est particulièrement sujette au biais d'observation du statut d'exposition. Par exemple, si on demande à des femmes ayant mis au monde un enfant présentant une malformation et à des femmes ayant accouché d'un enfant normal quels médicaments ont été consommés en cours de grossesse, on peut s'attendre à un effort de mémoire différent selon qu'il s'agisse des cas ou des témoins, ce qui entraînerait une vraisem-

blable surestimation des rapports de cotes par médicament.

Les problèmes de faisabilité dans le suivi sanitaire ou dans la reconstruction des expositions peuvent altérer les critères d'inclusion initiaux et entraîner des biais imprévisibles.

Les limites le plus souvent évoquées dans les études analytiques résident cependant dans l'interprétation abusive de liens statistiques observés dans le sens de la causalité. Ce type de problème dû à des tiers facteurs est illustré par la relation entre la couleur voyante des voitures et le risque d'accident. À partir de données brutes, on conclura à un risque accru si la voiture est de couleur voyante. On peut supposer qu'un homme jeune prend plus de risques et qu'il conduit préférentiellement des voitures de couleur vive. Ainsi, la prise en considération de tiers facteurs tels que l'âge et le sexe du conducteur donne des résultats montrant un risque moindre lorsque la voiture se voit mieux, les autres conditions étant égales par ailleurs.

Une autre limite des études analytiques d'observation réside dans l'acceptabilité de leurs résultats dans le contexte de la santé publique. Par exemple, on a observé depuis les premières grandes enquêtes sur les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires une relation inverse entre consommation de tabac et tension artérielle systolique, en particulier chez la femme. Cependant, les publications documentant ce fait sont difficilement accessibles, et pour cause : globalement, le tabac nuit à la santé.

### **Études analytiques d'intervention**

L'étape de démonstration d'une relation causale entre exposition et maladie nécessite d'intervenir sur un ensemble d'individus en manipulant le niveau d'exposition. L'essai contrôlé et l'essai thérapeutique font partie de l'épidémiologie expérimentale. Ceux-ci constituent la méthode ultime pour prouver l'efficacité d'un nouveau médicament. En voici le principe. Le hasard désigne dans un ensemble d'individus volontaires atteints d'une maladie les-

quels seront traités par un médicament traditionnel ou par un nouveau médicament à tester. Jusqu'au terme du recueil des données de santé, les observateurs et les patients ignorent la nature du médicament consommé. En fin d'étude, l'exposition, à savoir le médicament nouveau ou traditionnel, est révélée pour classer les patients dans la table 2 x 2. La différence de fréquence des problèmes de santé observés entre les deux groupes est seulement imputable au type de médicament consommé ou à des variations dues au hasard. En effet, l'allocation aléatoire au type de médicament a permis de minimiser les limitations dans l'interprétation des résultats dues aux tiers facteurs. La vraisemblance d'une relation causale s'obtient le plus souvent selon des principes analogues au test d'hypothèse classique. Si la différence entre fréquences de problèmes de santé observées est statistiquement significative et qu'elle va dans un sens favorable pour le nouveau médicament, elle est interprétable comme un bénéfice obtenu par le nouveau médicament.

De très nombreuses études d'épidémiologie expérimentale ont contribué à remettre en question les a priori sur les facteurs causals d'une maladie ou de ses conséquences. Elles constituent de ce fait un outil de recherche de très grande valeur.

Peu d'études de cette nature ont été tentées à des fins de recherche en induisant une augmentation de l'exposition. En revanche, la recherche a pu utiliser des situations d'exposition particulières, comme dans le cas des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki. Le caractère expérimental des résultats obtenus leur confère une validité à laquelle les études d'observation ne sauraient prétendre, comme le montre par exemple l'utilisation de ces résultats anciens dans une récente publication sur les risques de leucémies chez l'enfant après irradiation intrautérine (Wakeford *et al.*, 2003).

### **Biais et limites des études d'intervention**

Une des plus grandes études expérimentales a tenté de modéliser l'effet sur la mortalité cardio-vasculaire d'une modifica-

tion de l'exposition aux facteurs de risque classiques en réduisant la consommation de tabac, en traitant l'hypertension artérielle et en abaissant le taux de cholestérol dans le sang. Plus de 400 000 Américains ont été examinés pour en sélectionner 13 000 alloués aléatoirement soit au groupe d'intervention, soit au groupe des « soins habituels ». Après plusieurs années d'efforts, l'étude n'a pas conclu à une modification de la mortalité par les actions entreprises. Les biais et limites évoqués dans cette étude relèvent notamment de la difficulté d'induire une différence d'exposition notable sur des facteurs qui dépendent essentiellement de modes de vie adoptés par les individus eux-mêmes. Les personnes allouées au groupe témoin des « soins habituels », sensibilisées du simple fait de leur adhésion à l'étude, ont en effet modifié leur comportement dans le même sens, quoique dans une moindre mesure, que le groupe d'intervention. L'absence d'impact des différences d'exposition résiduelles a été attribuée à la durée insuffisante de l'étude. On pense aujourd'hui que la formation d'athéromes résulte de plusieurs dizaines d'années d'exposition aux facteurs de risque.

Les contraintes liées à la faisabilité d'un essai contrôlé constituent la principale limitation de leurs apports, du fait de l'impossibilité d'induire une variation suffisante de l'exposition, ou d'une durée insuffisante souvent associée à des problèmes de « perdus de vue ».

### Conclusion

L'épidémiologie permet de mettre en évidence les problèmes de santé mesurables dans une population et de contribuer à leur explication. Les mesures de gestion des facteurs de risque environnementaux identifiés par l'épidémiologie explicative peuvent contribuer à l'amélioration de la santé publique par la prévention primaire.

La principale limite dans l'acquisition de connaissances par l'épidémiologie tient aux variations de la pratique médicale. Au fur et à mesure de l'apport de résultats épidémiologiques descriptifs et analytiques, le système de diagnostic et de soin évolue, entraînant par là des modifications artificielles de la perception des problèmes de santé. Un récent rapport de l'Académie de médecine (Wakeford *et al.*, 2003) relève qu'en épidémiologie du cancer la perception de la réalité sanitaire change avec l'intensité de l'activité diagnostique. Il en résulte une surestimation conjointe tant de la perception clinique de l'incidence des cancers que de l'efficacité des traitements. Dans ce cas, la mainmise du corps médical sur les résultats épidémiologiques dessert leur utilisation à des fins de santé publique (Alla *et al.*, 2003).

Enfin, lorsque l'épidémiologie a fait la démonstration de la nocivité de facteurs environnementaux tels que la fumée du tabac, la principale limite de son utilité réside dans les difficultés d'agir dans le sens d'une prévention primaire efficace.

## Étude de cohorte

### Définition

Étude d'un ou de plusieurs groupes d'individus sélectionnés ou caractérisés selon leur(s) exposition(s) et suivis pour repérer la survenue de modifications de leur état de santé.

### But

Décrire les conséquences sanitaires d'expositions par comparaison entre exposés et non-exposés.

### Durée

Les études de cohorte prospectives peuvent durer plusieurs décennies selon le délai entre l'exposition et la survenue des affections repérées.

### Points forts

- Apport de résultats descriptifs sur la survenue de modifications de l'état de santé avec la possibilité de repérer plusieurs maladies lors du suivi.
- Minimisation d'un biais d'observation de l'exposition lorsqu'elle est caractérisée avant la survenue éventuelle de modifications de la santé des sujets étudiés.

### Points faibles

- Durée et nombre de sujets nécessaires parfois considérables, entraînant un coût élevé et des problèmes dus aux « perdus de vue ».
- Biais d'observation de la survenue de modifications de l'état de santé dû à la caractérisation antérieure de l'exposition.
- Difficulté de choisir un groupe non exposé adéquat dans les études d'exposés et de non-exposés.

## Étude cas-témoins

### Définition

Étude comparative d'expositions antérieures dans deux groupes d'individus :  
1. des cas sélectionnés du fait qu'ils présentent un problème de santé ;  
2. des témoins sélectionnés du fait qu'ils ne présentent pas le problème de santé des cas.

### But

Déduire les conséquences des expositions antérieures sur le problème de santé considéré par la comparaison des cas et des témoins.

### Durée

Les études cas-témoins peuvent se dérouler rapidement, en quelques jours ou quelques mois, notamment lors de la survenue de cas groupés dans une durée et un espace restreints.

### Points forts

- Apport de données descriptives sur une ou plusieurs expositions.
- Minimisation d'un biais d'observation sur la santé par l'application de critères de définition adéquats des cas et des témoins.

### Points faibles

- Décalage entre le moment de l'étude et le vécu des expositions par les cas et les témoins.
- Biais d'observation ou de mémoire des expositions lorsque l'état de santé est connu ou ressenti lors de leur mesure.
- Difficulté du choix d'un groupe témoin adéquat.

# L'épidémiologie à l'origine de l'évaluation du risque cancérogène des rayonnements ionisants

par Roland Masse – Académie des technologies

## Historique et généralités

En matière de risque pour la santé, on distingue généralement ce qui revient à l'identification du danger, propriété de la situation créée dans une population exposée à un agent cancérogène, de ce qui revient à l'évaluation du risque qui en quantifie la valeur. Ces 2 aspects sont abordés respectivement par l'épidémiologie descriptive et l'épidémiologie analytique. En ce qui concerne l'exposition aux rayonnements ionisants, cependant, l'identification de cancers induits par irradiation est antérieure aux développements de la science épidémiologique, avant 1930. Elle repose sur l'observation de cas cliniques de cancers cutanés sur radiodermite et sur l'observation d'excès évidents de leucémies chez les radiologues, de cancers du maxillaire induits par le radium 226 à la fois en milieu professionnel et chez les patients, et des cancers professionnels en milieu minier exposé massivement au radon (Masse R., 2003).

Néanmoins, l'évaluation du risque, qui suppose une relation quantitative entre le niveau d'exposition et la fréquence des cancers induits, est entièrement dépendante de la science épidémiologique et n'apparaît que bien plus tardivement. C'est à partir de 1952 (*American Journal of Medicine*) que l'on voit se succéder dans les grands journaux scientifiques et médicaux (*Science, New England, Blood, J Ntl Canc Inst, JAMA...*) la description détaillée des leucémies et cancers solides induits dans les populations d'Hiroshima et de Nagasaki (HN). L'ensemble en est réuni dans les Technical reports de la Radiation Effects Research Foundation. La fondation RERF avait été installée en 1946 sous le nom de Atomic Bomb Casualties

Commission (ABCC) par le président Truman et financée par la Commission US de l'énergie atomique (USAEC) renforcée en 1948 par l'Institut de santé japonais (JNIH). L'effort épidémiologique a ainsi été maintenu pendant plus de 55 ans et constitue un exemple unique, unanimement considéré comme le modèle des enquêtes de cohorte, remarquable par la durée de l'observation, par la démographie et le nombre de patients suivis, par le caractère quasi instantané et unique de l'exposition au facteur de risque, et enfin par la qualité de la reconstitution du niveau des expositions individuelles.

L'influence de cette enquête sur la radioprotection devait être déterminante. Au début des années 50, si la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) reconnaît la possibilité d'effets génétiques et cancérogènes (Lindell B., 2000), elle maintient la notion de seuil d'exposition pour prendre en compte la production d'effets délétères dus aux rayonnements. À partir du milieu des années 50, la position de la Commission s'infléchit, sans doute influencée par l'observation que les effets génétiques relevés chez l'animal manifestaient un caractère probabiliste proportionnel à la dose, mais surtout parce que les observations faites chez les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki quantifiaient la réalité du risque de cancer et en situaient l'évolution dans une perspective probabiliste de même nature que les effets héréditaires. L'hypothèse de « dose tolérée » sera remplacée dès 1955 (Lindell B., 2000) par celle de dose « à maintenir aussi basse qu'il est possible d'atteindre », préfigurant les principes qui donneront naissance, 20 ans plus tard, à la publication de la CIPR 26 en 1977

qui formalisera, elle, la notion ALARA (As low as reasonably achievable).

### Robustesse des études

Un certain nombre de critères, connus depuis Doll et Hill par l'épidémiologie des cancers dus au tabac, constituent des référentiels pour établir les relations causales entre l'exposition à un agent cancérigène et la survenue de la maladie dans un groupe humain : la séquence dans le temps, la constance de l'association, la force de l'association statistique, l'existence d'une relation dose-effet et la plausibilité biologique en constituent les éléments principaux. Les cancers radio-induits dans les différents groupes humains obéissent à tous ces critères<sup>1</sup>.

- Ils n'apparaissent qu'après un long délai après l'exposition, délai nécessaire à la prolifération des cellules tumorales : les leucémies et les cancers de la thyroïde de l'enfant après quelques années seulement, les autres cancers après un délai supérieur en général à 5 ans.
- Des cancers ont été observés dans tous les cas d'exposition aux rayonnements ionisants, incluant :
  - l'exposition naturelle dans le cas des cancers du poumon après exposition au radon ;
  - des expositions médicales après irradiation externe en radiothérapie ou en radiodiagnostic (cas des tumeurs du sein après radioscopie du thorax et diagnostic prénatal) et après exposition à des radionucléides (iode 131, thorium 232, radium 224, phosphore 32) ;
  - des expositions professionnelles externes et internes, radiologues, miniaturistes (radium 226), mineurs (radon et poussières d'uranium), ouvriers des programmes nucléaires de l'ex-URSS (plutonium) ;
  - des expositions environnementales (îles Marshall contaminées par des retombées d'iode, vallée de la Tеча et autres sites

contaminés par les produits de fission du programme militaire soviétique).

- Selon l'importance du groupe humain exposé et les doses délivrées, la force statistique de l'association est variable, mais elle est forte dans la majorité des cas.
- Dans de nombreuses études il existe une relation dose-effet nette établissant l'augmentation de la proportion des cancers en fonction de l'augmentation de la dose reçue dans chaque tranche de population correspondant à une classe de dose ; c'est particulièrement le cas dans la cohorte HN, dans certains groupes de patients comme ceux traités pour spondylarthrite, dans différents groupes de mineurs exposés au radon.
- Enfin l'expérimentation animale et la recherche in vitro montrent que l'irradiation est capable de provoquer les lésions moléculaires, cellulaires et tissulaires qui sont directement associées à la survenue de cancers.

Prenant en considération l'ensemble de ces données, l'International Agency for Research on Cancer (IARC) a classé l'ensemble des expositions externes : X, gamma et neutrons comme cancérigènes pour l'homme (groupe 1 de l'IARC) dans sa monographie 75. Cette décision introduisait une pratique nouvelle à l'IARC, entièrement fondée sur la plausibilité biologique, puisque aucune donnée ne permet actuellement de conclure directement à l'action cancérigène des neutrons chez l'homme. De la même manière, elle a classé l'ensemble des émissions internes alpha et bêta dans le groupe 1 (monographie 78), bien que relativement peu de radionucléides aient pu faire l'objet d'une enquête épidémiologique.

### Quantification du risque individuel

Malgré des différences, toutes contenues à l'intérieur d'un ordre de grandeur (UNSCEAR, II, 2000), ce qui est relativement faible compte tenu de la variabilité des conditions d'exposition et des populations exposées, la valeur du risque est cohérente parmi les populations exposées. Elle s'exprime en comparant le nombre de cancers attendus (E) sur la base de l'observation

1. UNSCEAR: Sources and Effects of Ionizing Radiation. Volume II Effects, Annex I 297-450, 2000.



d'un groupe témoin à celui des cancers réellement observés (O) dans le groupe exposé.  $O - E$  définit l'excès de risque,  $O/E$  définit le risque relatif (RR) souvent ramené à l'unité de dose  $D$  ( $O/ED$ ), de même que l'excès de risque relatif (ERR) par unité de dose ( $O/ED - 1$ ). Il faut en plus définir le temps pendant lequel a été suivie la population exposée pour permettre les comparaisons intergroupes, ce qui s'exprime en nombre de personnes/années (PY). En réalité, la comparaison directe avec le groupe témoin n'est généralement pas possible, et les données sont utilisées après un certain nombre d'hypothèses qui ne sont pas forcément apparentes (Estève J., 2001). Dans le modèle statistique le plus courant, il est postulé que l'excès de cas pour 100 000 PY est proportionnel au nombre observé en l'absence de rayonnement et à la dose reçue, en faisant ainsi l'hypothèse a priori d'un effet multiplicatif (l'irradiation multiplie le taux de base du cancer dans la population considérée) et d'une relation linéaire sans seuil (l'accroissement est proportionnel à la dose, aussi faible soit-elle). Les taux de cancers sont déterminés par les méthodes biostatistiques usuelles et prennent en compte l'âge au moment de l'exposition, le délai après l'exposition et le sexe. Parmi les groupes humains exposés la cohorte HN fournit la valeur de risque la plus élevée. L'excès de risque relatif par Sv est de 0,45 (0,3 – 0,6) pour les décès par cancer solide et de 5,2 (3,8 – 7,1) pour les leucémies. Ces résultats servent de réfé-

2. En France, le mécanisme de reconnaissance obéit à un mécanisme particulier. Les leucémies, le cancer bronchopulmonaire primitif par inhalation et le sarcome osseux, inscrits au tableau 6 des maladies professionnelles, justifient une présomption d'imputabilité pour les agents exposés au risque et ne requièrent pas d'évaluation dosimétrique. Les autres cancers éventuellement imputables doivent être déclarés au titre d'un régime complémentaire, et leur reconnaissance nécessite que la relation entre l'exposition et l'effet soit établie à partir d'un jugement d'expert sans que l'évaluation quantitative du risque soit un prérequis.

3. IAEA Tec Doc 870 Methods for estimating the probability of cancer from occupational radiation exposure 1996.

rence pour l'évaluation conservatoire quantitative du risque concernant les populations exposées.

Pour les besoins spécifiques de l'évaluation de risque, comme ceux que suscite la reconnaissance des maladies professionnelles imputables aux rayonnements dans les pays anglo-saxons<sup>2</sup>, différents modèles ont été affinés. Ils prennent en compte la manière dont le cancer apparaît dans le temps selon l'âge et le sexe du sujet pour chaque site de cancer en fonction de la dose. On aboutit ainsi à une modélisation empirique destinée à produire le meilleur ajustement aux données quantifiées représentant l'évolution des cancers radio-induits dans les populations humaines étudiées.

Ces outils peuvent être utilisés pour déterminer individuellement le risque attribuable à une exposition donnée. Ils sont à la base de l'évaluation de « probability of causation » (PC). L'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) en donne une application<sup>3</sup> à partir de modèles décrits dans les rapports de l'UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation) et du BEIR (Biological Effects of Ionizing Radiation), comité de l'Académie des sciences des États-Unis.

Ces modèles ne prétendent pas donner une base biologique aux phénomènes décrits. Tout au plus prennent-ils en compte la variation de la radiosensibilité en fonction de l'âge et du sexe, des notions acquises en radiobiologie comme la relation linéaire quadratique qui décrit correctement la survie cellulaire en fonction de la dose, et la notion de risque multiplicatif dans le cas d'exposition combinée au tabac et au radon.

Une succession d'équations décrit ainsi de manière discontinue la relation entre le taux de mortalité ou d'incidence par tranche d'âge considérée pour les deux sexes.

### Modèles biologiques de risque

Décrire un phénomène biologique comme la survenue des cancers après exposition aux rayonnements sans distinction possible entre les cancers radio-induits et ceux qui

ne le sont pas, et sans relation directe avec les mécanismes biologiques qui y concourent est assez frustrant. Par ailleurs, dans les cas où l'épidémiologie demeure muette, en raison de l'absence d'effet ou du défaut de puissance statistique de l'étude, la justification d'une extrapolation nécessite la cohérence avec les données biologiques. Cette problématique trouve toute son acuité avec l'évaluation du risque à faible dose. Elle justifie la recherche de modèles épidémiologiques « biologiques » (UNSCEAR, 2000).

On sait que la majorité des cancers épithéliaux apparaissent en proportion croissante quand l'âge augmente et que leur fréquence à l'âge  $t$  obéit à une relation de type  $Ct^b$ , où  $C$  et  $b$  sont des constantes,  $b$  étant compris entre 4 et 6. Par ailleurs, la cytogénétique des cancers, en particulier des cancers du côlon, montre que ce sont bien en effet plusieurs étapes distinctes, 6 dans le cas du côlon, caractérisées par des modifications de gènes, qui sont nécessaires à la cancérisation des tissus. Le cancer est ainsi décrit comme un phénomène multi-étapes et résulte de la probabilité combinée pour une cellule de franchir ces différentes étapes. Dans le cas des cancers survenus chez les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, différentes études ont montré la compatibilité de modèles où de 1 à 3 étapes de la cancérisation peuvent être franchies après exposition aux rayonnements ionisants, la dernière étape n'étant pas sensible puisque les temps de latence sont en général supérieurs à 5 ans.

La probabilité que plusieurs mutations ordonnées dans le temps interviennent au hasard dans une cellule donnée est très peu plausible : une variante a donc été proposée, dans laquelle la première mutation est suivie d'une phase de prolifération cellulaire accélérée, suivie finalement d'une

seconde mutation conduisant directement au cancer. Ce modèle, introduisant des paramètres de croissance, de mort et de différenciation cellulaires, a été généralisé.

Ces modèles, et d'autres impliquant des coopérations plus complexes entre les différents stades considérés, peuvent être amenés à décrire de manière compatible l'apparition de cancers dans les groupes exposés aux rayonnements ionisants en adaptant les paramètres concernant le nombre de cellules souches, les taux de mutations induites par unité de dose, la mort cellulaire, le nombre de stades sensibles et la cinétique cellulaire. Il est ainsi possible d'obtenir des relations aux formes variables, linéaires ou non linéaires (Little MP *et al.*, 2002), fournissant un ajustement acceptable aux données épidémiologiques et considérées comme des modèles « semi-biologiques » par rapport aux modèles purement descriptifs. Il reste néanmoins que leur valeur prédictive est entièrement dépendante de la qualité des hypothèses faites, limitées le plus souvent au nombre de mutations induites et aux effets létaux concurrents. Ils n'intègrent pas en particulier les observations impliquant la communication intercellulaire, les effets collatéraux, la réaction adaptative et l'hypersensibilité à faible dose conduisant préférentiellement à la mort cellulaire<sup>4</sup>.

### Projection de risque, problème des faibles doses

Près de la moitié des victimes d'Hiroshima et de Nagasaki qui ont survécu aux effets aigus sont encore en vie. L'âge moyen de la population était de 29 ans au moment du bombardement, et la dose moyenne de 240 mSv pour ce qui concerne dans le groupe retenu pour l'étude de mortalité. Parmi les 86 572 exposés, le nombre total de cancers en excès dans la dernière étude publiée était de 440 (Preston *et al.*, 2003) et le nombre de leucémies de 78 (Estève J., 1996). Ces nombres sont relativement faibles et ne représentent qu'une fraction du risque total qui ne pourra être déterminé directement qu'à l'extinction de la cohorte. Pour avoir accès au risque total sur la vie entière, il faut faire des hypothèses sur la manière dont se projettera le risque dans les années futures. En 1977, au

4. Quelques exemples de modélisation *in vitro* (Schollnberger *et al.*, 2002, J Radiol Prot 22, A21-A25) intègrent la notion de réaction adaptative qui permet de rendre compte de courbes en U observées avec la lignée C3H10T1/2 pour la transformation maligne. Les courbes en U sont non monotones et impliquent un effet protecteur de l'irradiation au départ de la relation dose-effet.

moment de la publication 26 de la CIPR, les hypothèses courantes considéraient que l'irradiation ajoutait un contingent de cancers radio-induits aux cancers spontanés en fonction de la dose ; on sait que l'hypothèse additive maintenant n'a pas été vérifiée, alors que l'hypothèse multiplicative (un facteur dépendant de la dose multiplie le taux dans la population concernée) est demeurée plausible. On a vérifié également depuis que le risque relatif était beaucoup plus élevé chez le jeune que chez l'adulte, ce qui devait conduire en 1990, dans la publication 60 de la CIPR, à une évaluation de risque « vie entière » fondée entièrement sur la notion de risque multiplicatif et sur la constance de la valeur du risque relatif par tranche d'âge et par unité de dose. On sait depuis que le risque relatif mesuré dans les tranches jeunes diminue rapidement en fonction de l'âge atteint, ce qui diminue d'environ 30 % les valeurs retenues à l'époque pour l'ensemble de la population (UNSCEAR, 2000).

De nombreux facteurs peuvent influencer la projection de risque pour des groupes humains différents de HN. Les plus couramment pris en compte concernent la structure démographique de la population, la dose moyenne et le débit de dose.

Pour une exposition à 1 Sv de type HN des populations japonaise, chinoise et américaine, par exemple, dans le modèle de risque relatif à valeur constante par tranche d'âge au moment de l'exposition, les risques globaux sont respectivement de 11,2, 9,9 et 12,5 % de probabilité de mourir d'un cancer radio-induit.

Le problème se complique lorsque l'on veut introduire la notion de débit de dose. Bien qu'on admette sur la foi de données radiobiologiques que de faibles débits doivent avoir des effets cancérogènes atténués, il n'y a pas jusqu'alors d'enquête épidémiologique qui permette de corriger en toute fiabilité les valeurs de référence. Il existe certes de nombreuses populations exposées à faible débit, mais elles ne permettent pas de confronter la valeur de risque observé à celui dégagé par l'enquête HN. Ce que l'on remarque généralement pour ces populations exposées à faible débit, c'est que le risque y est inap-

parent ou, fréquemment (NCRP, 2001), plus faible que dans le groupe témoin : c'est vrai pour les cancers solides des travailleurs du nucléaire, c'est vrai pour les radiologues et c'est vrai pour les populations exposées à de très forts niveaux d'irradiation naturelle en dehors des effets du radon. La signification de ces observations est controversée. Les effets cancérogènes des radiations sont de faible amplitude, de faibles débits de dose ne peuvent conduire qu'à de faibles doses et donc à des effets minimes non statistiquement décelables si les populations étudiées ne dépassent pas largement le million d'individus pour des doses de l'ordre de la dizaine de mSv (Land CE., 1980). Dans l'étude HN, la limite où l'on décèle un excès de cancers est 200 mSv (UNSCEAR, 1994) et même si il y a apparente linéarité exprimant une croissance de la mortalité par cancer entre 0 et 50 mSv, la probabilité d'un biais de recrutement est très forte, en particulier parce qu'on n'observe aucune tendance de ce type dans l'étude d'incidence (UNSCEAR, 2000). La seule enquête, toujours controversée d'ailleurs (IARC monographie 75), qui atteste d'un risque dans la gamme de 10 mSv est celle concernant les enfants irradiés in utero pour des raisons diagnostiques (UNSCEAR, 1994).

Les valeurs de risque que l'on attribue aux expositions à faible débit de dose sont donc des extrapolations. Elles s'appuient sur des observations médicales d'expositions fractionnées (qui ne sont pas des faibles débits de RX) dans la gamme du Sv comme les cancers du sein et du poumon chez les patientes suivies pour pneumothorax : dans ce cas, on observe que l'excès de cancers du sein est compatible avec les valeurs HN, alors que l'absence d'excès de cancers du poumon témoigne d'une forte atténuation dû au fractionnement. Les valeurs de risque s'appuient également sur des données animales à fortes doses, délivrées de manière chronique (qui ne sont pas non plus de faibles débits...), qui témoignent d'une atténuation d'effet variant entre 2 et 10 (UNSCEAR, 1994). Pour des raisons de simplification et de prudence, le choix d'un facteur unique (DDREF) divisant le risque HN par 2 est supposé couvrir l'ensemble de l'atténuation attendue de doses faibles délivrées à faible débit.

Actuellement, les valeurs de 4 à 5 % d'excès de cancers par Sv (UNSCEAR, 2000), censées représenter le risque à faible débit de dose pour une population occidentale globalement exposée, ne peuvent être modifiées par les enquêtes épidémiologiques, l'importance des incertitudes statistiques, recouvrant les valeurs prévues par ce calcul même lorsque le risque est inapparent.

### Conclusion

On dispose, grâce à la qualité des enquêtes épidémiologiques concernant le risque de cancer dû à l'exposition aux rayonnements à fort débit de dose, d'un ensemble cohérent qui constitue un remarquable outil pour l'évaluation et la prévention des risques. On ne peut utiliser cet outil pour la gestion du risque à faible débit qu'après de multiples extrapolations jusqu'à ce que de nouvelles données en milieu environnemental ou professionnel d'une part, ou biologique d'autre part, s'y substituent. Il n'existe pas en particulier de justification

épidémiologique à l'absence de seuil qui, au titre de la précaution, constitue la base de la gestion du risque pour les travailleurs et la population. Compte tenu des incertitudes statistiques, il est très improbable que l'épidémiologie puisse trancher ce point, à moins, ce n'est pas le cas actuellement, que l'on puisse distinguer les cancers radio-induits de ceux qui ne le sont pas. C'est donc la biologie de la transformation cancéreuse et de l'introduction de ses concepts dans la modélisation qui permettra de progresser dans la voie de la connaissance des effets des faibles doses. Actuellement, ce que dit la biologie, c'est qu'il s'agit d'un mécanisme très complexe avec des voies de rétroaction variables en fonction du débit et de la dose, impliquant les cellules et leur environnement, et impossible à réduire à l'impact aléatoire d'une cession d'énergie dans une cible. La biologie n'est pas compatible avec la linéarité, même en considérant une large répartition des variations de sensibilités individuelles qui lisserait les relations dose-effet.

# L'épidémiologie peut-elle caractériser les effets des faibles doses d'un agent toxique ?

par Rémy Slama et Alfred Spira – Unité 569 « Épidémiologie, démographie et sciences sociales : santé reproductive, sexualité et infection à VIH » – INSERM et INED

## I. Définition de l'épidémiologie environnementale

On cite souvent la caractérisation de l'effet sur la santé d'expositions à un facteur environnemental aux faibles doses comme une des limites de l'approche épidémiologique. Cette affirmation pose avant tout la question de la définition de l'expression de *faible dose*. Dans bien des situations, elle désigne les doses dont les effets sont encore inconnus, par opposition aux effets des doses plus fortes, déjà caractérisés. Sous cet angle, considérer les faibles doses comme problématiques est une évidence correspondant en fait à une des tâches de l'épidémiologie environnementale : élargir le champ des situations d'exposition, et notamment des doses, dont l'effet est caractérisé.

L'épidémiologie est l'étude des états de santé de la population et de leurs déterminants, principalement par une approche reposant directement sur les populations. Nous considérerons que l'épidémiologie *environnementale* concerne les déterminants exogènes des maladies. Ces déterminants peuvent être de nature biologique (des virus, bactéries...), chimique, physique, mais aussi, et il n'en sera pas question ici, sociale, politique ou culturelle (Hertz-Picciotto I., 1998). À ce titre, et parce qu'elle utilise une méthodologie similaire, l'épidémiologie des risques professionnels sera ici considérée comme une des composantes de l'épidémiologie environnementale. L'étude des effets de ces facteurs environnementaux nécessite leur quantification : l'*exposition*, qui désigne le contact de l'organisme avec le facteur présent dans l'environnement, est caractérisée par la durée de ce contact et la concen-

tration du facteur dans l'environnement ; *la dose* représente quant à elle la quantité du facteur absorbée ou déposée dans l'organisme.

Plutôt que de discuter, de façon un peu spéculative, sur la manière dont l'épidémiologie pourrait répondre aux défis du futur, nous avons choisi de rappeler comment, par le passé, elle avait réussi à caractériser les effets de doses toujours plus faibles. Après un rappel sur le caractère probabiliste des effets étudiés en épidémiologie, nous verrons le rôle déterminant d'avancées méthodologiques dans le processus d'exploration des faibles doses pour trois exemples : ceux de l'amiante, des polluants de l'atmosphère et des rayonnements ionisants. Nous distinguerons ces avancées selon qu'elles concernent la mesure des expositions, la survenue de la maladie, l'échantillonnage des sujets ou l'approche statistique. Ceci nous amènera finalement à relativiser l'importance de la notion de dose dans l'étude des relations entre santé et environnement, et à la replacer dans une trame plus large incluant d'autres caractéristiques de l'exposition.

## II. Les effets probabilistes nécessitent une approche spécifique

Il y a des cas où l'effet d'un facteur environnemental est tellement manifeste que la formalisation épidémiologique est superflue : les effets néfastes d'une intoxication par le monoxyde de carbone à des concentrations dans l'air de l'ordre de 1 g/m<sup>3</sup> peuvent être mis en évidence à partir d'un très petit nombre de sujets exposés ; ces effets – perte de conscience,

coma... – étaient d'ailleurs déjà connus au temps de l'Empire romain, alors que l'épidémiologie n'existait pas encore. De même, les scientifiques travaillant sur les rayonnements ionisants ont très rapidement pris conscience qu'ils pouvaient, à des expositions que nous considérons aujourd'hui très élevées, induire des brûlures cutanées ou des atteintes oculaires (Edison TA., 1896).

Cette situation ne concerne pas que certaines doses très élevées, mais aussi certains effets qui ne s'observent qu'exceptionnellement en l'absence de l'exposition considérée ; par exemple, l'efficacité de la streptomycine sur la méningite tuberculeuse est apparue sitôt le premier cas traité, car cette maladie ne guérit jamais spontanément (cité par Schwartz D., 1996). Ici, l'exposition a un effet quasi systématique (cause *suffisante* pour entraîner la maladie), son effet se manifeste peu de temps après l'exposition, et la description de cas se révèle bien souvent satisfaisante : le lien entre la cause et l'effet s'impose « de lui-même », comme s'impose à un enfant l'évidence que c'est l'interrupteur qu'il vient d'actionner qui a fait s'allumer l'ampoule.

Mais ce schéma est malheureusement inopérant pour la plupart des maladies pesant sur la santé publique en Europe aujourd'hui (cancers, maladies cardio-vasculaires, diabète...) car les facteurs de risque de ces maladies n'ont pas d'effet *déterministe* (ou systématique, à la manière d'une cause suffisante), mais un effet *probabiliste*. L'approche épidémiologique, combinée à celles de disciplines telles que la toxicologie, la biologie plus fondamentale et la recherche clinique, sera d'autant plus utile que l'effet de l'exposition est rare, le délai de latence entre l'exposition et la maladie *important*, et que la maladie possède de nombreuses causes possibles autres que l'exposition (caractère *multifactoriel* de la maladie). Pour reprendre la comparaison de l'interrupteur, nous sommes face à une situation où une action sur l'interrupteur ne provoque qu'occasionnellement l'allumage de l'ampoule, et avec un retard variable. Dans bien des cas, de plus, il y a plusieurs ampoules et de nombreux interrupteurs, reliés entre eux par un réseau électrique complexe.

Si on veut connaître l'effet d'expositions au monoxyde de carbone bien plus faibles que celles déjà évoquées, l'étude d'un unique sujet exposé chroniquement à une concentration de monoxyde de carbone dans l'air de 5 mg/m<sup>3</sup> n'est pas concluante car une telle exposition n'entraîne aucun signe immédiat ni systématique. Elle pourrait en revanche, chez les femmes enceintes, augmenter le risque de naissance prématurée (Ritz B *et al.*, 2000), et ceci ne peut être mis en évidence qu'en considérant simultanément un grand nombre de femmes enceintes, ou d'animaux exposés en cours de gestation à une concentration jugée équivalente, et en décrivant les variations de la *probabilité* de naissance prématurée à mesure que la dose varie. Il en va de même si on s'intéresse à l'effet de l'exposition aux rayonnements ionisants à des doses absorbées de quelques dizaines ou centaines de mGy, ce qui est aujourd'hui considéré en radioprotection comme des faibles doses.

L'approche épidémiologique s'est, depuis la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle, considérablement développée en réponse à de telles situations, et pour explorer des doses toujours plus faibles et des effets toujours plus rares, comme nous allons maintenant le voir à partir de trois exemples.

### III. Amiante et fonction pulmonaire

L'étude des effets sur la santé de l'exposition aux différentes fibres d'amiante remonte au moins au début du XX<sup>e</sup> siècle (Auribault M., 1906), à une époque où l'épidémiologie moderne n'existait pas vraiment, et a connu de nombreuses évolutions méthodologiques.

La première évolution concerne *la définition et la mesure des événements de santé* considérés. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, les pathologies pulmonaires liées à l'amiante étaient parfois confondues avec la tuberculose ou la pneumonie, qui pouvaient survenir simultanément. La définition de l'*asbestose*, une fibrose pulmonaire extensive, à partir d'une série de cas, a constitué une étape importante, venant des disciplines cliniques, qui a permis à l'épidémiologie d'avancer. En effet, une pathologie *spécifique* de l'amiante était identifiée

(Gee D *et al.*, 2001), qui ne touchait pas les travailleurs non exposés. Ceci allait faciliter les études futures, en définissant un événement de santé fréquent et suivant l'exposition assez rapidement. La caractérisation du risque d'asbestose dû à l'amiante a rendu la nocivité de l'amiante plus vraisemblable aux yeux des pouvoirs publics, et a permis les premières mesures de diminution de l'exposition des travailleurs. Plus tard, dans les années 1930 et 1940, c'est d'ailleurs le suivi médical et l'autopsie des sujets atteints d'asbestose qui a laissé soupçonner un effet de l'amiante sur une autre pathologie, le cancer du poumon. La diminution des niveaux d'exposition à l'amiante a entraîné une diminution de la fréquence de l'asbestose, qui auparavant pouvait masquer les manifestations du cancer. Les études épidémiologiques réalisées à partir des années 1950 ont montré l'effet de l'amiante sur le cancer du poumon – ce qui imposait de prendre simultanément en compte amiante et tabac –, puis sur le mésothéliome de la plèvre. Le délai de latence moyen avant l'apparition de ces maladies est considérable, de 10 à 25 ans pour le cancer du poumon et autour de 35 à 40 ans pour le mésothéliome pleural. On ne pouvait donc plus se contenter, comme dans le cas de l'asbestose, de mesurer la fréquence de la maladie chez les travailleurs encore en activité. Un mode d'échantillonnage et de suivi à long terme des travailleurs défini et rigoureux, la méthodologie de l'enquête de cohorte (Doll R., 2001) rétrospective, a alors été utilisée (Dement JM. *et al.*, 2001). Cette méthodologie permet notamment d'éviter l'effet *travailleur sain* qu'on retrouve dans les enquêtes transversales reposant sur un échantillon de travailleurs interrogés à un moment unique sur leur santé, et qui consiste en une absence de prise en compte des travailleurs qui ont dû quitter l'usine pour cause de mauvaise santé, et entraîne donc une sous-estimation de l'effet de l'exposition.

Simultanément avaient lieu des progrès dans la *mesure de l'exposition* à l'amiante. Si les études réalisées par les inspecteurs du travail dans la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle se contentaient de caractériser l'exposition par le nombre d'années de travail en contact avec l'amiante, les études de

cohorte ultérieures ont notamment reposé sur l'utilisation de *matrices emploi-exposition* : en combinant la concentration d'amiante dans l'air au poste de chaque travailleur avec la durée d'occupation du poste, et en sommant ces niveaux pour l'ensemble des postes occupés dans la vie professionnelle du travailleur, on arrive à une estimation de l'exposition cumulée (Dement JM. *et al.*, 1983). En plus de la connaissance des postes successifs occupés par chaque travailleur, ceci nécessite bien sûr de pouvoir reconstituer les niveaux d'exposition dans chaque secteur de l'usine et à chaque époque.

L'ensemble des travaux sur l'amiante a eu, certes avec un important retard, une traduction en termes de protection des travailleurs des pays industrialisés : la concentration maximale d'amiante autorisée dans les locaux professionnels par les lois américaines était de l'ordre de 30 fibres de plus de 5  $\mu$  par  $\text{cm}^3$  d'air en 1960 ; elle est descendue à 12 fibres en 1969, à 5 en 1971, pour atteindre 0,2 fibre de plus de 5  $\mu$  par  $\text{cm}^3$  d'air à la fin des années 1980 (Stolley PD. *et al.*, 1995) : la concentration maximale autorisée a ainsi été divisée par 150 en 30 ans !

Cet historique rapide rappelle que l'évolution des connaissances scientifiques sur les effets de l'amiante a eu lieu en parallèle avec des avancées méthodologiques cruciales dans la définition et la mesure de la survenue des pathologies, dans le mode d'échantillonnage et de suivi des sujets inclus dans les enquêtes épidémiologiques, et dans la mesure de l'exposition. On a maintenant caractérisé l'effet d'expositions chroniques à des concentrations de l'ordre d'une fibre d'amiante par  $\text{cm}^3$  d'air. Et il reste encore de nombreuses questions ouvertes (Goldberg M., 2001 ; INSERM, 1997), telles que celle de l'effet des doses plus faibles encore, absorbées lors de la fréquentation des bâtiments « amiantés ».

#### **IV. Pollution atmosphérique et séries temporelles**

Il existait à la fin des années 1970 un certain consensus sur l'innocuité de la pollution atmosphérique par les particules en suspension aux niveaux alors observés

dans les pays industrialisés (Holland WW. *et al.*, 1979). Les travaux menés, surtout à partir des années 1990, indiquent que ces niveaux de pollution ont bien un effet sur la santé. On estime ainsi que la pollution de l'air pourrait aujourd'hui, dans nos pays, être responsable d'environ 6 % des décès survenant dans la population adulte (Kunzli N. *et al.*, 2001). L'utilisation d'un type d'enquête particulier, l'approche des *séries temporelles*, est largement derrière ce revirement majeur dans les conclusions des scientifiques. Pour comprendre son intérêt, nous allons passer en revue les différents types d'études utilisées dans la seconde moitié du XX<sup>e</sup> siècle pour caractériser les effets sanitaires de la pollution atmosphérique.

Ces travaux peuvent être schématiquement regroupés en 3 époques (Hertz-Picciotto, 1998). Les premiers indices forts en faveur d'un effet de la pollution atmosphérique sur la santé provenaient d'études « avant-après » comparant la mortalité durant la période suivant immédiatement un pic de pollution avec la mortalité de la période le précédant ou la période calendaire équivalente les années antérieures. L'épisode de pollution survenu à Londres en décembre 1952, à l'issue duquel on a estimé que le taux de mortalité avait été le triple de la norme – voire davantage (Bell ML. *et al.*, 1952) – est illustratif des travaux de cette première époque. Les niveaux de pollution en particules en suspension étaient, lors de cet épisode, d'environ 1500 µg par m<sup>3</sup> d'air, de 8 à 10 fois supérieurs aux niveaux des 3 semaines précédentes.

L'approche utilisée à Londres en 1952 est limitée aux pics de pollution majeurs permettant de distinguer une période « avant » avec un niveau de pollution relativement faible et une période « après », avec une pollution forte. Or de tels pics sont devenus moins fréquents au cours des années 1950-1980, avec la diminution des concentrations atmosphériques en particules en suspension et en dioxyde de soufre. De plus, l'étude de la mortalité pouvait se révéler peu puissante pour caractériser l'effet des expositions plus faibles. Ce type d'étude est aujourd'hui généralement réservé à des situations par-

ticulières, notamment des « creux » de pollution, comme celui survenu lors de l'interdiction soudaine de la vente de charbon à Dublin en 1990.

Dans une deuxième période, on a réalisé des comparaisons de la fréquence de pathologies pulmonaires entre des villes ayant des niveaux de pollution plus ou moins élevés (Lave LB. *et al.*, 1970). La principale limite de ces comparaisons géographiques provient des corrélations entre les caractéristiques socio-économiques des villes et leurs niveaux de pollution (Hertz-Picciotto, 1998) : les zones les plus polluées étaient souvent aussi les moins favorisées socio-économiquement, ce qui pouvait en soi expliquer une situation sanitaire moins bonne. La relative faiblesse méthodologique de ce type d'approche les rendait moins convaincantes que les précédentes ; ceci pourrait avoir un rôle dans le fait déjà cité que la pollution de l'air par les particules en suspension et le dioxyde de soufre n'était plus considérée comme un réel problème dans nos pays à la fin des années 1970 (Holland WW. *et al.*, 1979).

Une réelle innovation méthodologique a bouleversé la donne dans les années 1990, avec l'utilisation de l'approche des séries temporelles. Cette méthodologie ouvre la troisième période de l'étude épidémiologique des effets de la pollution atmosphérique. Il s'agit, au sein d'une zone donnée, de « corrélérer » au jour le jour le nombre d'admissions à l'hôpital ou aux urgences, par exemple pour des causes respiratoires, au niveau de pollution les jours précédents, tout en contrôlant l'effet de caractéristiques météorologiques comme la température (Schwartz J. *et al.*, 1992). L'analyse de ces séries temporelles par un modèle de régression de Poisson tire profit de la forte variabilité quotidienne des niveaux de pollution dans chaque ville, et n'est pas restreinte aux jours de pollution élevée, ce qui permet de disposer d'une longue période d'observation sur de larges populations. La perte de sensibilité due à l'utilisation d'un unique indicateur d'exposition pour l'ensemble des habitants d'une zone (la moyenne des valeurs des capteurs de la zone), sans prise en compte de la variabilité dans l'exposition due aux comportements individuels, est à mettre en



regard du gain de sensibilité permis par le nombre important de sujets inclus, et le côté quasi *longitudinal* de l'étude. De plus, cette approche ne souffre pas de la limite des autres types d'études écologiques en termes de possibilité de prise en compte des facteurs de confusion potentiels (Greenland S. *et al.*, 1998 ; Wichmann HE. *et al.*, 2003) : d'une part, le fait que la comparaison se fasse au sein d'une unique ville permet de limiter l'hétérogénéité socio-économique des populations étudiées et les biais en découlant (d'une certaine façon, chaque ville est son propre témoin) ; d'autre part, si on s'intéresse aux effets à court terme de la pollution, il est peu vraisemblable qu'une modification importante de la prévalence de la consommation de tabac dans la ville puisse survenir en quelques jours et expliquer des variations dans le nombre d'admissions hospitalières. La difficulté méthodologique principale est le contrôle de tendances saisonnières dans les admissions hospitalières ou les maladies étudiées, et qui limitent l'aptitude de ces modèles à décrire les effets à moyen et long terme (à l'échelle de quelques mois ou plus) de la pollution (Schwartz J. *et al.*, 1996). Il faut insister sur la faiblesse des risques décrits par ce type d'approche : l'augmentation de la mortalité quotidienne associée à une augmentation de  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  de la concentration de particules de moins de  $10 \mu\text{m}$  est estimée à environ 0,8 % pour la mortalité toutes causes, et à 3 % pour la mortalité pour des causes respiratoires (Holgate ST., 1999). Ceci correspond à des risques relatifs de 1,008 et 1,03, respectivement. Bien qu'ils soient donnés pour une augmentation plutôt faible de la pollution, et qu'ils correspondent à une variation du risque de mortalité par jour et non pas cumulé sur une longue période, il est clair que ces risques relatifs sont considérablement plus faibles que ceux couramment décrits pour d'autres facteurs d'exposition, qui sont plutôt dans la gamme allant de 1,5 à 5. Ceci illustre la sensibilité potentielle de cette approche pour mettre en évidence des risques très faibles, mais aussi l'importance d'autres arguments étayant fortement la plausibilité biologique des associations décrites (Holgate ST. *et al.*, 1999 ; Brunekreef B. *et al.*, 2002).

L'approche des séries temporelles, parallèlement à des études de cohorte (Dockery DW. *et al.*, 1993), a en une quinzaine d'années permis de montrer la nocivité des particules en suspension sur les pathologies pulmonaires à des concentrations de l'ordre de 50 à  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , autrefois considérées anodines, d'indiquer un effet possible de la pollution particulaire sur les pathologies cardiovasculaires, et de caractériser l'effet possible d'autres polluants atmosphériques comme l'ozone ou les oxydes d'azote (Holgate ST. *et al.*, 1999 ; Brunekreef B. *et al.*, 2000 ; Dockery DW. *et al.*, 2001). Dans cet exemple, pour l'épidémiologie, ce sont principalement les avancées au niveau de la méthodologie d'enquête et du mode d'échantillonnage des sujets, composantes cruciales de l'approche épidémiologique, qui ont permis le progrès des connaissances.

## V. Rayonnements ionisants

Des évolutions méthodologiques similaires jalonnent l'étude de l'effet des rayonnements ionisants sur la santé qui, comme dans le cas de l'amiante, s'étend depuis le début du XX<sup>e</sup> siècle. Les niveaux d'exposition que les spécialistes de la radioprotection appellent les faibles doses ont connu au cours du XX<sup>e</sup> siècle des évolutions similaires à celles que nous avons décrites pour l'amiante et les particules en suspension dans l'air urbain. Ainsi, bien que les comparaisons temporelles soient délicates du fait d'évolutions dans les unités de mesure, on peut considérer que les doses d'exposition maximales recommandées par la Commission internationale de protection contre les rayonnements ionisants (CIPR) ont été divisées par 20 entre 1934 et 1990 (Moeller DW., 1997). Passons en revue, ici encore, les principales avancées méthodologiques qui ont accompagné cette évolution des normes de protection.

*Concernant la mesure des expositions*, les approches que nous avons décrites dans le cas des travailleurs exposés à l'amiante ont aussi été utilisées auprès de populations professionnellement exposées aux rayonnements ionisants ; l'exposition a ainsi d'abord été estimée, parmi des radiologues, par le nombre d'années de travail dans l'emploi exposé aux rayonnements

ionisants (Berrington A. *et al.*, 1897-1997) ou, pour les mineurs d'uranium, par une approche similaire à celle des matrices emploi-exposition (Lubin JH. *et al.*, 1991). Mais l'avantage considérable des études sur l'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants réside dans l'enregistrement prospectif des expositions des travailleurs au niveau individuel, disponible dans certains pays depuis les années 1950, au moins pour l'exposition aux rayonnements gamma. Bien sûr, ce mode de suivi est limité sous certains aspects, liés au fait que chaque type de rayonnement ionisant implique un mode de suivi de l'exposition différent ; cette difficulté existe aussi pour d'autres facteurs d'exposition, par exemple l'amiante, où plusieurs familles de fibres, dont la nocivité peut différer, doivent être prises en compte, ou la pollution de l'air. Cet enregistrement de l'exposition en vigueur dans le nucléaire permet d'éviter le recours à des approches moins directes de mesure de l'exposition, telles que celles des matrices emploi-exposition, qui impliquent de fréquentes erreurs de mesure de l'exposition au niveau individuel, et donc une plus faible puissance statistique à effectif égal. De plus, du fait du caractère très pénétrant du rayonnement gamma, dans la mesure où l'irradiation des travailleurs est uniforme pour l'ensemble du corps, l'indication fournie par les dosimètres est une bonne approximation de la dose absorbée par chaque organe, biologiquement pertinente ; pour des facteurs comme l'amiante ou la pollution de l'air, une telle dose est beaucoup plus difficile à estimer, et il faut se contenter d'une mesure de la concentration du facteur dans l'environnement. Ainsi, l'étude des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants constitue en quelque sorte un idéal en termes d'estimation de la dose, encore lointain pour d'autres facteurs environnementaux. L'étude du risque de mortalité par cancer associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants, à partir de cohortes de travailleurs, a ainsi indiqué une augmentation du risque de leucémie associé à l'exposition (Cardis E. *et al.*, 1995). Ce type d'étude permet aussi d'illustrer, incidemment, les limites de l'utilisation d'une population de référence (non exposée) externe : ainsi, on observe fré-

quement que les travailleurs exposés ont un risque de cancer globalement plus faible que la population générale (ce qui est dû à la sélection à l'embauche des travailleurs, à leur suivi médical souvent meilleur que la moyenne, et à l'effet travailleur sain déjà mentionné) et, simultanément, que, quand on se restreint aux travailleurs exposés, le risque de ce même cancer augmente avec la dose (voir [Sont WN. *et al.*, 2001] pour un exemple). C'est bien sûr cette restriction aux travailleurs exposés qui permet d'approcher l'effet biologique réel des rayonnements ionisants et de limiter les biais de sélection.

*Concernant la méthodologie d'enquête*, rappelons certains travaux sur l'exposition au radon à domicile. Si les études en milieu professionnel parmi les mineurs d'uranium indiquent assez nettement une augmentation du risque de cancer du poumon avec cette exposition, même pour des concentrations relativement faibles équivalentes à celles observées dans certains domiciles (Lubin JH. *et al.*, 1991), ces résultats n'étaient pas clairement confirmés par des études écologiques en population générale (Cohen BL., 1993). La réalisation d'études cas-témoins avec une mesure individuelle de l'exposition a indiqué en revanche un effet nocif du radon (Pershagen G. *et al.*, 1994). L'analyse d'une même étude cas-témoins, d'une part en prenant en compte les données au niveau individuel et d'autre part en agrégeant les données par ville, a clairement illustré les limites des études écologiques (Wichman HE, 2003 ; Lagarde F. *et al.*, 1999). Elles tiennent au fait que, bien que les facteurs de confusion potentiels (par exemple la consommation de tabac) puissent être mesurés de façon agrégée dans les études écologiques, on ne connaît pas leur distribution en fonction des différents niveaux d'exposition ; ceci empêche de contrôler efficacement les biais de confusion. Ces travaux ont permis de confirmer l'importance du risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon à domicile (Wichman HE, 2003 ; Pershagen G. *et al.*, 1994), établissant le radon comme la première cause de cancer du poumon chez les non-fumeurs, dans nos pays. Toujours concernant la méthodologie d'enquête, il faut rappeler les limites inhérentes à l'étu-

de des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, la *Life Span Study* (Preston DL. *et al.*, 1950-1997). Cette population ne constitue pas une cohorte car les sujets ont été inclus en 1950, 5 ans après le bombardement des 2 villes japonaises, alors qu'un grand nombre d'habitants étaient morts du fait des conséquences des bombardements, dans le contexte de mauvais état du système de soins du Japon dans l'immédiate après-guerre (35). Or une analyse révèle que chez ces sujets atteints de blessures, sous-représentés dans le groupe suivi, les rayonnements ionisants semblent avoir un effet plus important que chez les sujets sans blessures (Stewart AM. *et al.*, 2000). Le phénomène de sélection pourrait donc entraîner une sous-estimation du risque de cancer associé à l'exposition aux rayonnements ionisants (Stewart AM. *et al.*, 2000), qu'il est important de considérer vu la place prépondérante des résultats de la *Life Span Study* dans la définition des normes de radioprotection. La *Life Span Study*, par le grand nombre de sujets exposés à une dose inférieure à 500 mSv, n'en reste pas moins une des études importantes pour caractériser l'effet de l'exposition aux rayonnements ionisants à des doses considérées comme faibles (Pierce DA. *et al.*, 2000).

Concernant la mesure de l'événement de santé, il faut citer plusieurs innovations importantes : la première est celle consistant à avoir, dès les années 1950, étudié la survenue de cancer chez les enfants exposés *in utero* aux rayonnements ionisants, alors que l'attention était focalisée sur les expositions survenues à l'âge adulte. Ceci a permis de montrer une augmentation du risque de leucémie chez l'enfant, associée à la réalisation d'examens d'imagerie médicale concernant le bassin (des pelvimétries notamment) alors que la mère de l'enfant était enceinte (Stewart A. *et al.*, 1968). Un effet nocif d'une exposition aux rayonnements ionisants à des doses bien plus faibles que celles considérées nocives dans les années 1960 a ainsi été mis en évidence. Pour revenir aux adultes, dans un contexte où le pronostic vital de nombreux cancers va s'améliorant, un gain de sensibilité considérable pourrait être permis par une étude de l'incidence du cancer plutôt que de la mortalité par cancer parmi les

travailleurs du nucléaire. Une telle étude d'incidence a récemment été réalisée au Canada, confirmant que la leucémie n'est pas le seul cancer dont le risque de survenue augmente avec l'exposition aux rayonnements ionisants, et donnant des pistes pour considérer des localisations de cancer encore peu considérées comme susceptibles d'être associées à cette exposition (Sont WN. *et al.*, 2001). Une troisième innovation concerne les effets transgénérationnels des rayonnements ionisants, c'est-à-dire les conséquences d'une exposition sur la descendance du sujet exposé. Cette question, qui se pose aussi pour d'autres facteurs environnementaux (Feychting M. *et al.*, 2001), est difficile à étudier quand on s'intéresse à des événements aussi rares que la survenue d'une leucémie chez l'enfant : cela implique d'avoir un groupe de sujets exposés suffisamment nombreux et suivis assez longtemps pour que plusieurs cas de leucémies soient survenus parmi leurs enfants ; de tels groupes ne sont pas faciles à constituer, même parmi les travailleurs du nucléaire (Dickinson HO. *et al.*, 2002). Une idée mise en œuvre à la suite de l'accident de Tchernobyl a consisté à étudier la fréquence de mutations dans certaines parties du génome des cellules germinales (Dubrova YE. *et al.*, 1996) ; le type de séquence du génome choisi, des *minisatellites*, a une fréquence de mutation naturelle particulièrement élevée, ce qui rend l'étude de ces mutations possible auprès de quelques centaines de familles, contre plusieurs milliers ou une dizaine de milliers dans le cas des cancers de l'enfant. Bien sûr, de telles mutations n'impliquent pas automatiquement l'apparition ultérieure d'une maladie, ce qui rend plus complexe l'interprétation de tels travaux en termes d'impact sur la santé publique.

L'histoire de l'étude des effets des rayonnements ionisants sur la santé est, comme celle de l'amiante et de la pollution atmosphérique, loin d'être totalement écrite. Si l'effet sur la survenue de cancer pour des doses supérieures à 100 mSv reçues à l'âge adulte commence à être bien caractérisé, il faut continuer de s'intéresser aux doses plus faibles, mais aussi considérer plus en détail l'effet des rayonnements ionisants sur la survenue d'autres événements de

santé que le cancer (Preston DL. *et al.*, 1950-1997 ; Parker L. *et al.*, 1999).

## VI. Conclusion : tout n'est pas dans la dose

Si une grande part des attentes vis-à-vis de l'épidémiologie concernent l'étude des effets de doses faibles, c'est que la toxicologie – la compagne de l'épidémiologie dans l'étude de l'influence des facteurs environnementaux sur la santé – est limitée dans ce domaine par le caractère délicat de transpositions vers l'homme de courbes dose-effet observées chez différents modèles animaux (Clifton DK. *et al.*, 1983).

Nous avons passé en revue l'histoire de la caractérisation de l'effet sur la santé de 3 facteurs environnementaux, en insistant sur le rôle des avancées méthodologiques. Il est évident que l'évolution spectaculaire des connaissances concernant ces facteurs a été permise par des avancées dans de nombreuses disciplines, et pas seulement l'épidémiologie sur laquelle nous nous sommes centrés.

Ces avancées ont dans bien des cas permis une étude des effets dus à des doses toujours plus faibles. À nos yeux, les notions de *faible* ou *forte* dose caractérisent avant tout l'état des connaissances scientifiques à un moment donné. À la limite, elles représentent le compromis trouvé par une société entre d'un côté un détriment sanitaire et de l'autre un progrès technique pour la société ou des compensations pour les travailleurs. À ce titre, ces notions appartiennent d'abord au champ de la réglementation sur la protection des personnes (travailleurs et population générale) plus qu'au champ scientifique au sens strict. Pour l'épidémiologiste, il n'y a pas des doses fortes et des doses faibles séparées par une frontière nette, il y a avant tout un continuum de doses. De même, la recherche de seuils au-dessous desquels l'exposition serait sans effet, si elle est cruciale pour la réglementation, n'est pour le biologiste ou l'épidémiologiste qu'un des aspects parmi d'autres de la caractérisation des effets de l'exposition.

Mais la dose n'est pas tout. L'affirmation énoncée au XVI<sup>e</sup> siècle par Théophraste

Paracelse, selon laquelle c'est la dose qui fait le poison ne peut pas être utilisée comme un paradigme par les épidémiologistes (Axelrod D., 2001). L'effet de l'exposition aux rayonnements ionisants de la femme enceinte sur le risque de cancer de son enfant (Stewart A. *et al.*, 1968) est illustratif de l'importance d'une autre notion centrale, celle de *fenêtre d'exposition*. La sensibilité de l'organisme à un facteur dépend considérablement du stade de développement de chaque organe lors de l'exposition. Intégrant ceci, de nombreux travaux actuels cherchent aujourd'hui, pour différents facteurs environnementaux, à mieux connaître l'effet des expositions subies lors de la vie intra-utérine (Barker DJP., 1998), voire de celles subies par les parents avant la conception (Feytching M. *et al.*, 2001).

Ainsi, la dose n'est qu'un des nombreux paramètres pertinents pour caractériser l'effet de l'exposition à un facteur environnemental. Nous indiquons que l'épidémiologie environnementale s'est construite en explorant les faibles doses. Les exemples que nous avons cités permettent de voir que l'échelle des doses n'est toutefois qu'un des axes de cette exploration. L'épidémiologie et les autres disciplines concernées par l'influence de l'environnement sur la santé progressent en considérant un champ toujours plus large d'événements de santé (de l'asbestose aux cancers du poumon et au mésothéliome dans le cas de l'amiante, du décès aux pathologies pulmonaires, puis cardio-vasculaires, pour la pollution atmosphérique), en diversifiant les populations d'étude (les adultes, les personnes âgées, les enfants), et les situations d'exposition (pour l'amiante, on s'intéresse aux expositions des occupants des bâtiments amiantés ; pour la pollution de l'air, on cherche aussi à explorer les effets de la pollution de l'air intérieur). Cet impressionnant tableau, plutôt que de nous faire affirmer que nous sommes arrivés à une limite imposée par l'existence de seuils au-dessous desquels le risque dû à un facteur environnemental, s'il existe, serait trop faible pour être mis en évidence, doit au contraire nous amener à embrasser les nombreux enjeux du futur avec volonté, rigueur et imagination.

# Risque de cancer et radioactivité naturelle : apport de différentes approches épidémiologiques

par Margot Tirmarche, Dominique Laurier et Solenne Billon – Laboratoire d'épidémiologie – Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)

## INTRODUCTION

Il existe dans le monde des régions « à haut niveau de radioactivité naturelle » (HBRA, pour High Background Radiation Areas), où les habitants reçoivent une dose efficace individuelle moyenne de l'ordre de 5 à 10 mSv/an. Ces niveaux de dose relativement faibles peuvent néanmoins conduire à des expositions élevées en cumul sur la durée de vie. De plus, une variabilité importante existe au sein des HBRA, et certains individus peuvent recevoir des doses largement supérieures (jusqu'à un facteur 10 possible).

## POPULATIONS CONCERNÉES PAR DES EXPOSITIONS ÉLEVÉES

À partir des années 1970, des études épidémiologiques ont démarré dans certaines HBRA, en particulier dans les régions du Yangjiang (Chine) et du Kerala (Inde). D'autres régions à fort débit d'irradiation d'origine naturelle existent au Brésil (Cullen TL., 1966), en Iran (Ghiassi-nejad M *et al.*, 2002), et au Japon (Ye W *et al.*, 1998). Mais les populations concernées par des irradiations très élevées sont peu nombreuses. Le canton de Yangjiang, dans le sud de la Chine, comprend une population rurale d'environ 80 000 habitants. La dose efficace individuelle moyenne est estimée à 6,4 mSv par an. Dans la région du Kerala (sud-ouest de l'Inde), il existe des HBRA situées le long de la côte (environ 100 000 habitants), du fait de la présence de monazite et de thorium dans les sols. Les doses individuelles moyennes sont de l'ordre de 5 à 6 mSv/an, mais la dose par irradiation externe peut atteindre plusieurs dizaines

de mSv par an en certains points de la côte. Une publication récente (Chougaonkar MP *et al.*, 2004) a ciblé 2 villages dans le Kerala, afin de mieux définir la part liée à l'inhalation du radon, du thoron et de ses descendants, et celle de l'exposition externe dans les habitations. La composante « inhalation » est plus faible que celle de l'exposition externe ; elle constitue en moyenne 30 % de la dose totale. Cette situation est largement différente de celle de la France, où la composante « inhalation » des descendants du radon est prépondérante.



L'étude de Chougaonkar *et al.* a en fait ciblé seulement 200 habitations sur l'ensemble de la population de 2 villages, ayant respectivement 16 000 et 39 000 habitants. Elle conclut que 42 % de la population reçoit une dose située entre 0,5 et 5 mSv, 42 % une dose entre 5 et 10 mSv, et seulement 16 % une dose supérieure à 10 mSv par an. Il est donc impossible d'utiliser ces quelques mesures pour estimer une dose moyenne annuelle pour une famille habitant dans un habitat donné. Or les études épidémiologiques visant l'estimation d'un risque de cancer aux faibles doses demandent une grande précision au

niveau de la dose individuelle et, pour être informatives, doivent reposer sur une population de grande taille avec une grande variabilité au niveau de l'exposition individuelle.

### **APPROCHES ÉPIDÉMIOLOGIQUES ET LIMITES**

Une étude épidémiologique qui vise à estimer l'ordre de grandeur du risque de cancer encouru par ces populations des HBRA portera plus spécifiquement, soit sur le risque de cancer du poumon, organe cible où peuvent se déposer les descendants du radon ou du thoron, soit sur le risque de leucémie. En effet, de nombreuses études ont montré que la leucémie pouvait être induite par irradiation externe (en particulier l'étude du suivi des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki), et des études récentes indiquent que le radon peut également irradier les cellules souches de la moelle osseuse et donc contribuer au risque de leucémie (Kendall GM. et Smith TJ., 2003). Néanmoins, les doses à la moelle osseuse attribuables à l'inhalation du radon sont a priori faibles, et le bilan des études épidémiologiques actuellement disponibles n'a pas permis de montrer une augmentation du risque de leucémie associée à l'exposition au radon (Laurier D *et al.*, 2001).

L'essentiel des études mises en place dans les régions à forte radioactivité naturelle repose sur la comparaison des taux d'incidence ou de mortalité entre les habitants des HBRA (« exposés ») et les habitants de zones témoins (« non-exposés »). Ces approches descriptives, dites géographiques, sont souvent incapables de mettre en évidence un risque, sauf en cas de risque très élevé, spécifique d'une exposition donnée, et si la différence d'exposition entre les groupes fortement et faiblement exposés est très élevée. Une autre condition pour une bonne interprétation des résultats d'une étude géographique est l'hypothèse d'absence de migration dans les populations étudiées. En effet, un cancer peut se déclarer après un temps de latence de plus de 10 ans et peut être enregistré dans une région différente de celle où l'individu a été exposé. Enfin, il est indispensable d'étudier une population

ayant une espérance de vie au-delà de 50 ans (la plupart des cancers du poumon apparaissant au-delà de cet âge), et de disposer d'un enregistrement systématique des cancers, reposant sur une bonne qualité des diagnostics.

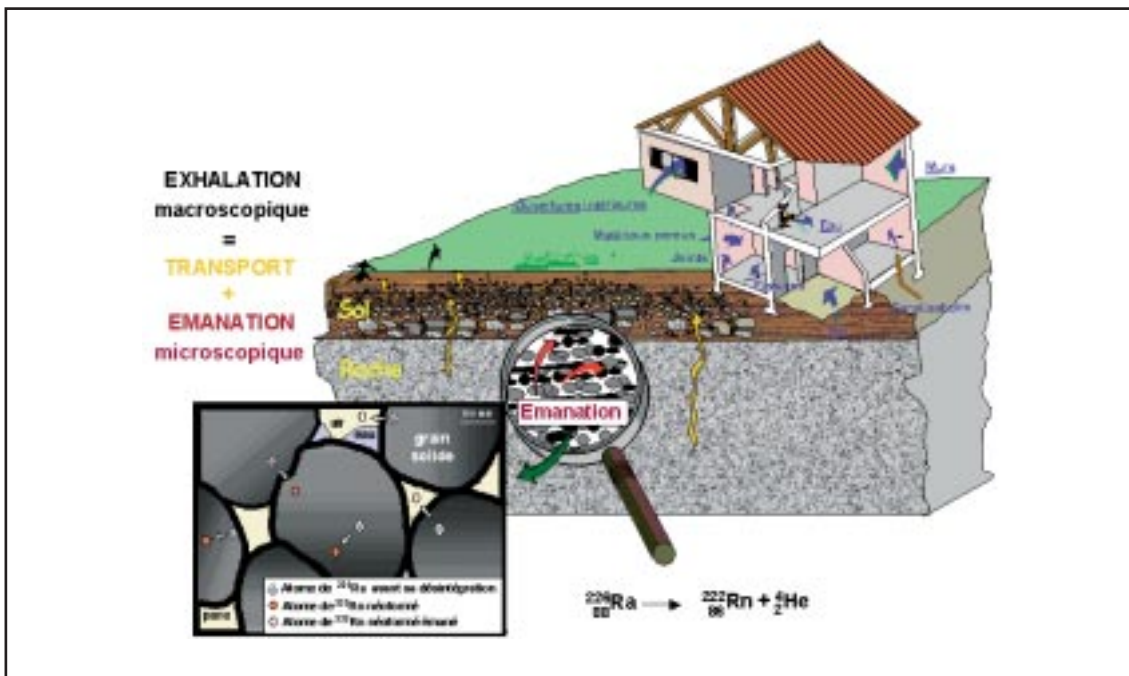
En considérant les études actuellement en cours, on peut supposer que certaines des conditions précitées sont probablement remplies : en Chine ainsi que dans certaines régions au Kerala, le taux de migration doit être faible. Mais nous disposons d'informations insuffisantes pour juger de l'exhaustivité de l'enregistrement des cancers pour les différentes populations étudiées. Les différences d'exposition escomptées peuvent se révéler plus faibles qu'initialement prévu, et la variabilité des doses à l'intérieur des zones « exposées » et « non exposées » peut suffire à masquer tout effet. De plus, l'absence d'étude analytique spécifique du cancer du poumon ne permet pas d'apprécier la part de la consommation tabagique comme facteur cancérigène dans ces régions.

En considérant les publications actuellement disponibles, nous pouvons conclure que, globalement, les études épidémiologiques effectuées ne montrent pas d'augmentation du risque de cancer ou de leucémie, ni de la fréquence de maladies héréditaires et congénitales, dans les HBRA par rapport à des zones témoins. En revanche, des études cytogénétiques ont observé une augmentation de la fréquence d'aberrations chromosomiques chez les habitants des HBRA par rapport aux habitants de zones témoins. Or, comme la majorité des études épidémiologiques effectuées reposent sur une simple comparaison de taux entre la population des HBRA et une population témoin, des biais méthodologiques importants ne peuvent pas être exclus. Compte tenu des limites méthodologiques des études effectuées, celles-ci ont une faible capacité à mettre en évidence un excès de risque associé à l'exposition, même si celui-ci existe. De plus, la qualité de certaines de ces études peut être mise en doute. Aussi, il ne nous semble pas que ces études puissent constituer un argument pour remettre en cause l'hypothèse communément admise d'une relation linéaire sans seuil aux

faibles doses et débits de dose, ni pour soutenir l'hypothèse d'un effet bénéfique d'une exposition chronique à faibles doses.

Les auteurs des études des HBRA sont conscients des limites de leurs études, et des efforts ont été fournis ces dernières années pour les améliorer. Des études épidémiologiques « analytiques » (cohortes et cas-témoins), reposant sur des données individuelles (suivi de l'état de santé de chaque personne dans le temps, estimation individuelle de la dose, renseignement des autres facteurs de risque personnels) ont été mises en place dans le Yangjiang et le Kerala. Elles devraient fournir des résultats plus probants dans les années à venir.

En France, l'exposition à la radioactivité naturelle constitue près de 60 % de la dose moyenne totale qui est de 4,07 mSv par an (figure 1). Dans certaines régions granitiques, cette exposition moyenne due à la radioactivité naturelle est bien sûr plus élevée. L'inhalation du radon et de ses descendants représente la composante principale de l'exposition individuelle et peut induire un risque de cancer du poumon. Les études épidémiologiques qui ont révélé ce risque de cancer ont suivi sur plus de 20 ans les mineurs d'uranium français, exposés quotidiennement durant leur activité professionnelle en galeries souterraines (Tirmarche M. *et al.* 1993, Rogel A. *et al.*, 2002).



Parallèlement, des études cas-témoins ont été mises en place en comparant l'exposition dans les habitations sur 2 groupes de personnes : celles hospitalisées pour un cancer du poumon et celles ayant atteint le même âge, mais hospitalisées pour une cause bénigne. L'IRSN a mené ces études dans plusieurs régions en France, en étroite collaboration avec les services de pneumologie de Brest, Quimper, Limoges, Clermont-Ferrand et Montpellier. Les résultats de l'étude française, ainsi que ceux de plusieurs autres études publiées récem-

ment (Darby S. *et al.*, 1998 ; Kreuzer M. *et al.* 2003 ; Lubin JH., 2003) vont tous dans le sens d'une augmentation du risque de cancer du poumon, fonction de l'exposition cumulée sur les 30 dernières années. L'augmentation du risque de cancer du poumon en relation avec l'inhalation du radon dans les habitations est néanmoins faible, comparativement au risque lié au tabac. Les études cas-témoins ont permis de tenir compte de la consommation tabagique individuelle, et la part du risque lié au radon n'a pu être mise en évidence

qu'après ajustement précis sur les composantes tabagiques. Cette étude sera publiée en 2004.

Une étude géographique visant à déterminer si les enfants vivant dans des régions à radioactivité naturelle élevée ont un risque plus élevé de leucémie est en cours en France. Cette étude est conduite en collaboration entre l'unité 170 de l'INSERM et le Laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN. Elle repose d'une part sur les données d'ex-

position de la population française à la radioactivité d'origine naturelle (campagnes de mesures IRSN-DGS), et d'autre part sur les données d'incidence recueillies par le registre national des leucémies de l'enfant (INSERM U170), pour l'ensemble des régions françaises. Les résultats sont prévus pour 2004. En fonction des résultats obtenus, cette étude pourra servir de base à des développements futurs, par exemple d'études analytiques.

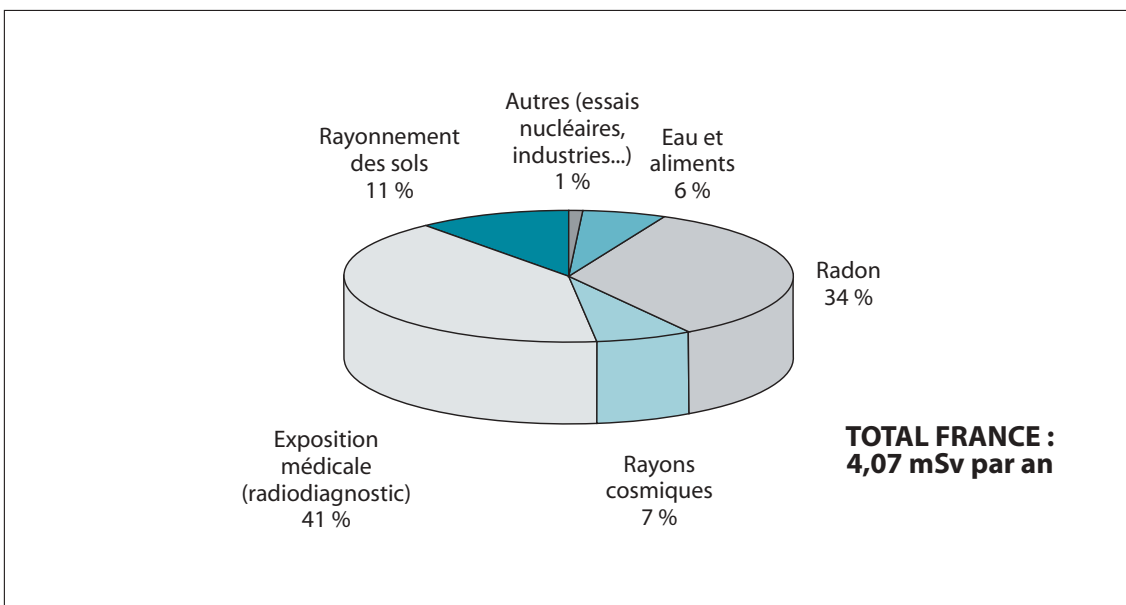


Figure 1 : Les différentes composantes de l'exposition radiologique en France (source : Sugier A. et Hubert P., RESP 2002).

### CONCLUSION

En France, l'irradiation naturelle constitue, à côté de l'exposition médicale, la part essentielle de l'exposition moyenne aux rayonnements ionisants. Mais les composantes de la radioactivité naturelle sont multiples et peuvent contribuer différemment à l'irradiation des différents organes de notre corps. Les études épidémiologiques doivent tenir compte de ces composantes variées : irradiation externe, cosmique ou tellurique, contamination interne par inhalation ou ingestion. En France, des études épidémiologiques en cours à l'IRSN et à l'INSERM étudient

actuellement le risque de cancer du poumon ou de leucémie de l'enfant en relation avec différents niveaux de radon. Des études supplémentaires permettront d'étudier ce risque en fonction de la dose totale (irradiation externe et interne) à la moelle osseuse ou au poumon.

Dans les régions à HBRA, des études de cohortes sont en cours, mais elles reposent trop souvent sur des estimations moyennes de l'exposition annuelle de la population dans une région donnée. Des efforts sont en cours pour améliorer les protocoles des études, et préciser une dose plus proche de la dose individuelle cumulée sur la période précédant la maladie étudiée.



# Les études épidémiologiques sur les travailleurs de l'industrie nucléaire

par Agnès Rogel et Maylis Telle-Lamberton – Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)

## 1. Introduction

Les connaissances actuelles sur les effets d'une exposition faible et de faible débit aux rayonnements ionisants sont encore partielles. Elles sont issues soit de l'extrapolation de l'étude des survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki *Life Span Study*, soit des études sur les patients exposés pour raisons médicales et sur les travailleurs exposés professionnellement.

Dans le but d'accroître ces connaissances, de nombreuses études portant sur des travailleurs du secteur nucléaire (militaire, de l'industrie, de la recherche...) ont été mises en place et analysées depuis le début des années 1970, essentiellement aux États-Unis, au Royaume-Uni et au Canada. Les études de cohortes composées d'un grand nombre de travailleurs, dont l'exposition individuelle est connue et bien caractérisée et dont le suivi moyen est de plusieurs dizaines d'années, sont particulièrement appropriées.

Après avoir rappelé leur intérêt face aux autres études épidémiologiques, cet article présente les différentes études comportant une analyse de la relation entre mortalité par cancer et niveau d'exposition aux radiations, publiées dans des revues scientifiques à comité de lecture. Les résultats généraux, puis les limites particulières liées à l'étude de ces populations et inhérentes à l'épidémiologie des faibles doses et faibles risques seront ensuite précisés. L'apport espéré par leur mise à jour sera mentionné. Les nouvelles études à venir, particulièrement en France, seront brièvement énumérées.

## 2. Intérêt des études sur les travailleurs du nucléaire

Les travailleurs du nucléaire représentent une population de grande taille, relativement stable, et dont l'exposition aux rayonnements ionisants a été enregistrée depuis l'origine de cette industrie. Cette population est particulièrement bien adaptée à l'étude du risque de cancer attribuable à une exposition faible et de faible intensité, et son étude présente de nombreux avantages.



*Par rapport à l'étude des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki .*

La *Life Span Study* (LSS), étude épidémiologique sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, porte sur une population qui a reçu une exposition de forte intensité (fort débit d'exposition). Les connaissances que l'on peut en déduire sur les effets des rayonnements à faible débit ne peuvent donc être obtenues que par extrapolation. À l'inverse, les études sur les travailleurs du nucléaire permettent d'effectuer une estimation directe. Par ailleurs, la LSS est composée d'une population particulière, à la

fois par ses origines essentiellement japonaises, et par le fait qu'il s'agit de survivants. Les travailleurs du nucléaire ont des origines plus variées, et les connaissances acquises peuvent être transposées à des populations ayant d'autres taux de mortalité de base. Pour la LSS, les doses ont été reconstituées a posteriori en tenant compte de la situation des individus survivants au moment des bombardements. Pour les travailleurs du nucléaire, l'exposition est continuellement mesurée, et donc enregistrée en temps réel grâce à des dosimètres portés individuellement comme le préconise la réglementation.

### *Par rapport aux études de populations exposées pour raison médicale*

La population exposée pour raison médicale (à visée diagnostique ou thérapeutique) permet de constituer des cohortes de très grandes tailles, mais qui sont probablement moins appropriées que celles des travailleurs du nucléaire pour estimer l'effet des faibles doses de rayonnements. Il s'agit d'une population d'individus déjà malades ou susceptibles de l'être, pour lesquels on ne peut exclure une sensibilité à l'exposition éventuellement différente celle de la population générale. Les individus reçoivent pour la plupart des fortes doses, et il est souvent difficile de reconstituer de façon précise les doses reçues. Les expositions concernent en général une partie du corps, et l'estimation du risque de cancer obtenu n'est pas forcément extrapolable à des expositions du corps entier.

### *Par rapport aux autres études en milieu professionnel*

Dans un contexte autre que celui de l'industrie du nucléaire, il existe des études portant sur des populations professionnellement exposées aux rayonnements ionisants en milieu professionnel, dans un autre contexte que celui de l'industrie nucléaire. Les mineurs d'uranium constituent une population qui présente les mêmes avantages que celle de l'industrie nucléaire, mais l'exposition est très spécifique puisqu'il s'agit essentiellement d'une exposition interne des bronches par inhalation de gaz. Les niveaux d'exposition

sont plus élevés que dans l'industrie nucléaire. Il s'agit en outre d'une population masculine.

Les médecins et techniciens radiologistes constituent une population potentiellement très intéressante pour l'étude de l'exposition chronique aux faibles doses. Mais la majorité des études réalisées a porté sur des populations fortement exposées dans le passé. Les études en cours se heurtent à des difficultés de reconstitution de la dose individuelle.

Le personnel navigant peut être exposé à des niveaux comparables à ceux des travailleurs du nucléaire, et il représente une population potentielle de grande taille. Il s'agit cependant d'une population jeune avec un style de vie particulier. Les expositions actuelles ne sont pas systématiquement enregistrées par des dosimètres comme c'est le cas pour les travailleurs du nucléaire, et les expositions ne peuvent être que reconstruites rétrospectivement à partir de carnets de vol.



### **3. Principaux résultats des études de cohortes publiées**

Les premiers enregistrements des expositions reçues par les travailleurs de l'industrie nucléaire remontent aux années 40. Cependant, l'exposition de la plupart des individus a eu lieu après les années 60 avec la commercialisation de l'énergie nucléaire. Les premières études de cohortes ont été constituées dans les années 70. À ce jour, environ 35 études de cohortes ont été publiées, concernant des travailleurs princi-

palement des États-Unis, du Royaume-Uni et du Canada, mais aussi d'Espagne, de Finlande, du Japon et de France. Le suivi moyen de ces cohortes varie de 10 à 25 ans. L'indicateur de santé utilisé est essentiellement la mortalité. Très peu d'études ont inclus l'incidence des cancers car le nombre de pays ayant mis en place des registres de cancer au niveau national est rare.

24 études incluent une estimation quantitative individuelle de l'exposition reçue au cours du temps. Le tableau synthétise chacune de ces études : entreprise ou site

concerné, effectifs de travailleurs surveillés et nombre de décès observés. Les effectifs annoncés dans les résumés de ces publications sont parfois plus élevés que ceux sur lesquels porte l'estimation de la relation exposition-risque de cancer, parce qu'ils incluent des travailleurs non surveillés (ne portant pas de dosimètre). Il faut mentionner que les populations constituant ces études publiées ne sont pas indépendantes, et il existe des chevauchements importants entre certaines cohortes.

**Tableau 1 : Cohortes incluant l'estimation quantitative de l'exposition, publiées dans des revues scientifiques à comité de lecture**

Cohorte publiée par pays	Auteur, année <sup>1</sup>	Travailleurs surveillés	Décès observés	Tendance significative à l'augmentation de décès par cancer par niveau de dose de radiation
<b>Royaume-Uni</b>				
Porthmouth Naval Shipyards	Rinsky, 1981	8 960	1 029	
Springfields site of British Nuclear Fuels	Mc Geoghegan, 2000	13 960	3 476	Maladie de Hodgkin, vessie
Sellafield Plant of British Nuclear Fuels (Sell)	Omar, 1999	10 382	2 682	Leucémie, leucémie et lymphome, myélome multiple
Chapelcross Plant of British Nuclear Fuels	Mc Geoghegan, 2001	2 209	449	Prostate
Atomic Energy Authority (AEA)	Fraser, 1993	21 545	2 021	Prostate, utérus
Atomic Weapons Establishment (AWE)	Beral, 1988	9 389	972	Tous cancers, poumon
<b>National Registry for Radiation Workers (NRRW)</b>	Muirhead, 1999	124 743	12 765	Myélome multiple
Combinée Sell + AEA + AWE	Carpenter, 1998	40 761	13 505	Leucémies
Capenhurst Uranium Enrichment Facility	Mc Geoghegan, 2000	3 244	585	
<b>États-Unis</b>				
Mound Facility	Wiggs, 1991	3 229	304	Leucémie, leucémie et lymphome
Hanford site (Hanford)	Gilbert, 1993	36 971	7 391	Pancréas, maladie de Hodgkin
Oak Ridge National Laboratory (ORNL)	Wing, 1991	8 318	1 524	Tous cancers, poumon
Oak Ridge Federal Nuclear Plants	Frome, 1997	28 347	4 786	Tous cancers
Los Alamos National Laboratory	Wiggs, 1994	15 727	3 196	Cerveau, œsophage, maladie de Hodgkin
Rocky Flats Nuclear Weapons Plant (Rocky)	Wilkinson, 1987	5 413	409	
Combinée Hanford + ORNL + Rocky	Gilbert, 1993	44 865	7 863	Œsophage, larynx, myélome multiple, maladie de Hodgkin
Rocketdyne/Atomics International	Ritz, 1999	4 563	875	Tous cancers, poumon, leucémie et lymphome
Mallinckrodt Chemical Works	Dupree-Ellis, 2000	2 514	1 013	Rein
<b>Canada</b>				
Atomic Energy of Canada Limited (AECL)	Gribbin, 1993	8 977	878	Leucémie
<b>National Dose Registry of Canada (NDRC)</b>	Ashmore 1998	105 456	4 210	Tous cancers, poumon
<b>Espagne</b>				
Junta de Energia Nuclear (JEN)	Artalejo, 1997	5 657	591	
<b>Finlande</b>				
Finnish Nuclear Reactor Workers	Auvinen, 2002	15 619	331	
<b>Japon</b>				
Nuclear Industry Workers of Japan	Iwasaki, 2003	119 484	2 934	Œsophage, estomac, rectum, myélome multiple
<b>International</b>				
<b>Combinée</b>				
<b>Hanford + Rocky + ORNL + Sell + AEA + AWE + AECL</b>	Cardis, 1995	95 673	15 825	Leucémie, myélome multiple

<sup>1</sup> Premier auteur, année de dernière publication.

### Comparaison de la mortalité des travailleurs avec la mortalité nationale

Bien que l'objectif principal de ces études réside dans l'estimation quantitative du risque de cancer associé à une exposition à de faibles doses et de faibles débits de dose, chaque étude s'attache dans un premier temps à comparer la mortalité des

travailleurs avec celle de la population générale. La méthode utilisée est le calcul des rapports standardisés de mortalité (Standardised Mortality Ratio SMR). Les études montrent que la mortalité est systématiquement plus faible que celle de la population générale. Cet effet bien connu est appelé « l'effet du travailleur en

bonne santé » (Healthy worker effect) et reflète l'évidence qu'une population en âge de travailler est en meilleure santé que la population générale<sup>1</sup>. Cet effet est plus fort que dans d'autres études en milieu professionnel, et s'explique en partie par le fait que cette population présente un niveau d'éducation et un statut social plus élevés. Certains auteurs avancent en plus l'hypothèse qu'il existe un recrutement particulier dans le secteur nucléaire, aussi bien avant l'embauche qu'au cours de leur emploi, dès l'apparition des symptômes d'une maladie. Certaines localisations de cancer apparaissent significativement en excès par rapport à la population nationale, mais de manière aléatoire. Le cancer de la plèvre apparaît, presque systématiquement, en excès significatif.

#### *Comparaison de la mortalité des travailleurs par niveaux d'exposition*

Les études sur les travailleurs du nucléaire ont pour objectif principal l'estimation quantitative de la relation entre la dose cumulée au cours de la carrière et le risque de cancer. Une relation positive<sup>2</sup> est un critère nécessaire (mais pas suffisant) pour conclure à une relation causale entre exposition aux radiations et décès par cancer. La première méthode repose sur l'utilisation d'un test de tendance comparant le nombre de décès pour des niveaux croissants de dose. La deuxième méthode repose sur l'estimation d'une pente mesurant l'augmentation de risque par niveau de dose, grâce à l'utilisation d'un modèle statistique d'excès de risque relatif. Le terme significatif utilisé veut dire que la tendance ou la pente est significativement supérieure à zéro. Le tableau présente pour chacune des études les excès significatifs observés. Les auteurs discutent leurs résultats en émettant parfois des doutes sur le caractère plausible de la causalité entre rayonnements et excès de mortalité pour une pathologie particulière.

Prises une à une, la plupart de ces études de cohorte ont une puissance statistique faible<sup>3</sup>. Bien qu'elles apportent des informations, elles ne peuvent seules permettre de conclure. Certains excès significatifs ont pu être observés par hasard, soit en raison

du nombre important d'études publiées (environ 25), soit en raison du nombre important de localisations de cancer étudiées au sein d'une même étude (environ 30). Les excès significatifs observés peuvent également provenir d'un biais de confusion<sup>4</sup>. En revanche, des conclusions plus fondées peuvent être tirées à partir d'une récurrence d'un excès observé sur plusieurs études. Elles peuvent également être tirées des grandes études combinées, indiquées en caractère gras dans le tableau : l'étude anglaise fondée sur le registre national des travailleurs du nucléaire (NRRW), l'étude canadienne fondée sur le registre national des doses (NDRC), et enfin l'étude du Centre international de recherche sur le cancer, regroupant les cohortes anglaises, américaines et une petite cohorte canadienne. Un grand nombre d'études mentionne une tendance à l'augmentation du risque de leucémie en fonction de la dose, l'excès étant significatif dans quatre études (Sellafield, Mound Facility, AECL, Rocketdyne). L'excès est également significatif dans l'étude combinée internationale. Un excès significatif de myélome multiple a été observé dans deux études individuelles (Sellafield, Japon), et dans les études combinées (NRRW, HS + ORNL + RF, International). Des excès significatifs de cancer du poumon ont été observés dans 3 études individuelles (AWE, ORNL, Rocketdyne) et une étude combinée (NDRC).

L'estimation de l'excès de leucémie dans l'étude combinée internationale est compatible avec les extrapolations issues de l'étude d'Hiroshima et de Nagasaki. Elle se traduit de la façon suivante : un individu ayant reçu une exposition cumulée de 100 mSv a un risque de mortalité par leucémie (en excluant la leucémie lymphoïde

1. On dit qu'il s'agit d'un biais de sélection.
2. Le risque de cancer croît avec le niveau de dose.
3. Elles avaient au départ une faible probabilité de trouver un excès significatif même si l'excès existe vraiment.
4. Il y a biais de confusion lorsqu'il existe un ou plusieurs facteurs non pris en compte dans l'analyse statistique, qui sont liés à la fois à la maladie et à l'exposition.
5. Une probabilité de 10 % de conclure à un risque, alors qu'il n'existe pas, est autorisée.



chronique) de 22 % supérieur à un individu non exposé, avec un intervalle de confiance<sup>5</sup> à 90 % de cette estimation variant entre un risque supérieur à 1 % et un risque supérieur à 57 %

#### 4. Discussion et perspectives

Ces études montrent un résultat cohérent avec celui de l'étude d'Hiroshima et de Nagasaki en ce qui concerne le risque de leucémie, avec cependant un large intervalle des estimations. L'étude internationale ne montre pas d'excès significatif de cancers solides, contrairement aux extrapolations issues des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki. Les cancers solides peuvent apparaître comme un effet tardif d'une exposition aux rayonnements ionisants (on suppose une latence minimale de 10 ans). Le tableau montre d'ailleurs que les résultats obtenus sont assez hétérogènes pour les cancers autres que les leucémies. Ceci illustre les difficultés des études épidémiologiques portant sur des individus faiblement exposés dès lors que les risques sont faibles. Certaines raisons de l'hétérogénéité des résultats peuvent être avancées : les populations sont elles-mêmes hétérogènes ; les cohortes individuelles ont une puissance statistique parfois insuffisante, en raison par exemple d'un suivi moyen

trop court ; un grand nombre de tests statistiques sont effectués dans une même étude ; il existe un fort biais de sélection du « travailleur en bonne santé » ; la précision des niveaux de dose est parfois insuffisante ; il peut exister des biais de confusion liés à des expositions concomitantes à d'autres cancérigènes ou à une exposition aux rayonnements mal définie, notamment s'il s'agit d'exposition interne par inhalation ou par ingestion. La moitié des études comprennent des travailleurs ayant eu une exposition interne, mais dont la mesure individuelle est souvent inexistante, notamment dans les années 70. Il est donc difficile de prendre en compte cette exposition dans l'analyse statistique.

En conséquence, il est nécessaire de travailler sur des cohortes de grandes tailles, avec une longue durée de suivi et une bonne définition et précision de l'exposition. C'est à partir de telles cohortes qu'il est ensuite possible de préciser des variations du risque en fonction de facteurs dépendant du temps, comme l'âge atteint, l'âge à l'exposition ou le délai depuis l'exposition. Ces variations ont été étudiées dans les études américaines, anglaises et canadiennes, et ont été mises en évidence dans 3 d'entre elles (Hanford,

ORNL, Rocketdyne). Il faut souligner que ces cohortes incluent très peu de femmes.

Les études sur les travailleurs de l'industrie nucléaire ont encore beaucoup à nous apprendre sur le risque de cancer associé à l'exposition aux rayonnements ionisants. Les cohortes sont composées en majorité de travailleurs encore jeunes. Leur mise à jour régulière permettra une estimation plus précise du risque de leucémie, et un éclaircissement concernant le risque de myélome multiple. L'augmentation de la durée moyenne de suivi nous informera sur le risque de tumeurs solides à forte latence, ainsi que sur les variations temporelles du risque de chaque pathologie. Pour les cancers à faible létalité, des études de morbidité seront également précieuses, car elles sont encore peu nombreuses. Plusieurs études sur les travailleurs du nucléaire, actuellement en cours, ne sont pas encore publiées. Dans les 5 années à venir, une dizaine de pays vont publier des études mises en place dans le cadre de l'« International Collaborative Study of Cancer Risk among Radiation Workers in

the Nuclear Industry » effectuée par le CIRC. Cette énorme étude, qui regroupe environ 600 000 travailleurs de 15 pays, s'est particulièrement attachée à dépasser les limites des études antérieures.

L'initiative du CIRC a permis la mise en place de grandes études françaises. Une étude sur la mortalité des travailleurs du CEA est publiée (Telle-Lamberton M. *et al.*, 2004). Deux études incluant des données d'exposition sont en cours de publication. L'une concerne 29 000 travailleurs du CEA et de la COGEMA (environ 1800 décès sont observés), l'autre concerne 22 000 travailleurs d'EDF (environ 400 décès sont observés). Une étude sur les travailleurs des entreprises prestataires est également en cours.

Dans ce contexte, un grand nombre d'études sur les travailleurs de l'industrie nucléaire seront publiées dans un futur proche, et devraient contribuer de manière significative à la connaissance des effets d'une exposition faible et de faible débit aux rayonnements ionisants.

# Les agrégats de leucémie à proximité des installations nucléaires : résultats et débats récents<sup>1</sup>

par **Bernd Grosche** – Bureau pour la protection contre les rayonnements (Bundesamt für Strahlenschutz) – Institut de radiohygiène (Institut für Strahlenhygiene – Oberschleissheim, Allemagne), **Per Hall** – Département d'épidémiologie médicale – Karolinska Institutet (Stockholm, Suède) et **Dominique Laurier** – IRSN (Fontenay-aux-Roses, France),

En 1983, une chaîne de télévision locale révélait l'existence d'un agrégat de cas de leucémies infantiles à Seascale, localité située à quelques kilomètres de l'usine de retraitement de combustibles irradiés de Sellafield, dans le West Cumbria, Grande-Bretagne. Depuis lors, un nombre élevé de chercheurs ont entrepris d'analyser le risque de leucémies à proximité d'installations nucléaires. Aujourd'hui, alors que les chercheurs disposent des résultats accumulés au fil de près de 18 années de recherche, l'existence d'un risque accru de leucémies pour les jeunes vivant à proximité de sites nucléaires demeure sujet à controverse.

La leucémie infantile est une maladie rare qui touche les personnes âgées de moins de 15 ans au moment du diagnostic, et dont le taux d'incidence annuel est compris entre 1,5 et 5,0 pour 100 000 (Parkin DM. *et al.*, 1998). Dans près de 80 % des cas, il s'agit de leucémies aiguës, pour lesquelles le taux de rémission complète avoisine 75 % (Liesner RJ. *et al.*, 1997). L'étiologie des leucémies infantiles est

encore mal connue, mais un lien a pu être établi entre l'existence de malformations congénitales, telles que le syndrome de Down, et un risque accru de leucémies (Robinson LL., 1992. Ross JA. *et al.*, 1994). Les études épidémiologiques, notamment celles effectuées auprès des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, ont montré que l'exposition aux rayonnements ionisants constitue un facteur de risque de leucémies, en particulier chez les jeunes. Le risque augmente 2 à 3 ans après l'exposition, avec un maximum 7 à 8 ans après celle-ci, puis diminue (UNSCEAR, 2000 ; UNSCEAR, 1994 ; Doll R. *et al.*, 1997). L'existence d'autres facteurs potentiels de risques tels que l'exposition aux pesticides (Meinert R. *et al.*, 2000) ou au benzène (Finklestein MM., 2000 ; Pearson RL. *et al.*, 2000) a également été avancée. Une étiologie d'origine infectieuse a également été envisagée (Greaves MF., 1998 ; Kinlen L., 1994 ; Mueller N., 1995).

L'existence d'une tendance potentielle à l'agrégation des cas de leucémies infantiles fait l'objet de recherches depuis de nombreuses années déjà ; la détection d'un agrégat de cas de leucémies non loin du site de Sellafield a eu un impact dans 2 domaines de recherche : l'étude des causes des agrégats et l'estimation des risques associés aux rayonnements ionisants. Le présent article se limite à la question de la formation d'agrégats au voisinage des installations nucléaires.

1. Cet article, traduit de l'anglais, est paru sous le titre original de « Risk of Childhood Leukaemia in the Vicinity of Nuclear installations – Findings and recent controversies » dans la revue *Acta Oncologica* 41 (I) pp. 14-24, 2002. Publication autorisée par les auteurs et l'éditeur. Pour les références bibliographiques, veuillez consulter l'article original.

## Études d'agrégats de cas de leucémies

Les études dites d'agrégats visent à évaluer la fréquence des cas de leucémies dans une zone géographique donnée, par exemple à proximité d'installations nucléaires, et éventuellement à vérifier la présence d'un agrégat de cas anormalement élevé. La méthode utilisée est en règle générale très simple : la zone géographique d'étude est divisée en différentes zones suivant leur distance à l'installation nucléaire. Pour chaque zone, le nombre de cas observés au cours d'une période donnée est comparé au nombre de cas attendus pour la même période. Le nombre de cas attendus est normalement calculé en multipliant le nombre de personnes-années par le taux d'incidence national ou régional. Le risque relatif est généralement calculé en divisant le nombre de cas observés par le nombre de cas attendus.

### Études locales

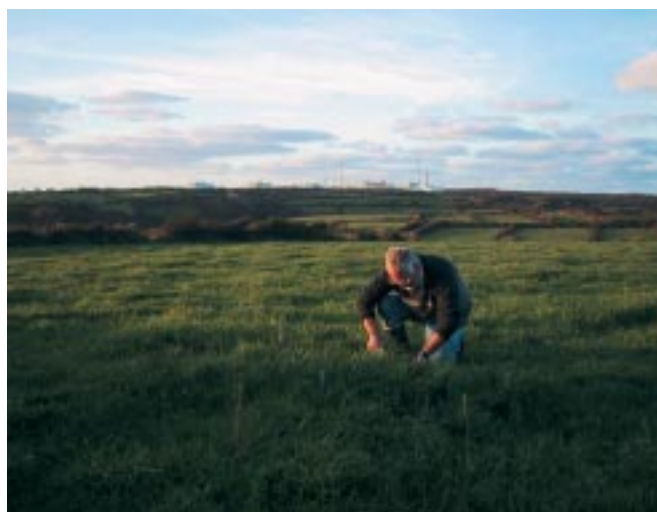
Un nombre élevé d'études d'agrégats de cas locales, c'est-à-dire ciblées sur une zone spécifique, ont été publiées depuis 1984, mais les informations recueillies dans le cadre de ces études sont contradictoires (Laurier D. et Bard D., 1999).

Au Royaume-Uni, 3 agrégats de cas ont été enregistrés entre 1983 et 1987, et ont fait l'objet de nombreuses analyses dans la littérature scientifique. Le premier agrégat de cas de leucémies a été détecté dans une zone située à proximité de l'usine de retraitement de combustibles irradiés de Sellafield et reposait sur 5 cas observés entre 1950 et 1983 dans le village de Seascale (Black D., 1984). La permanence de cet excès de cas a été confirmée par la suite (COMARE, 1996). Le deuxième agrégat de cas a été décelé en 1986, à proximité de l'usine de retraitement de combustibles irradiés de Dounreay, en Écosse (Heasman MA. *et al.*, 1986). La persistance de cet agrégat de cas a également été confirmée, bien que le risque relatif ait eu tendance à décroître au fil du temps (Sharp L. *et al.*, 1996). Le troisième agrégat de cas a été observé en 1987 au voisinage des usines d'armement nucléaire

d'Aldermaston et de Burghfield (Roman E. *et al.*, 1987). L'excès de cas se retrouvait si l'on utilisait d'autres délimitations spatio-temporelles, mais avec un risque associé de niveau moindre (Bithell JF. *et al.*, 1994). Depuis lors, l'existence d'autres agrégats de cas a été avancée, sans qu'il soit possible de la confirmer par la suite (Ewings PD. *et al.*, 1989).

Les études d'incidence ou de mortalité réalisées en Californie et autour des sites de Rocky Flats (Colorado), Hanford (Washington State) ou Oak Ridge (Tennessee) n'ont mis en évidence aucun excès de cas de leucémies (Enstrom JE., 1985 ; Crump KS., 1987 ; Goldsmith JR., 1989). Entre 1982 et 1984, un excès de cas de leucémies a été observé autour de l'usine de Pilgrim (Massachusetts), mais cet excès était compensé par un déficit de cas entre 1985 et 1986 (Pool C. *et al.*, 1988). Une étude réalisée à l'aide de doses reconstituées a montré une augmentation de l'incidence des leucémies infantiles (touchant les moins de 15 ans) entre 1975 et 1985 autour de l'usine de Three Mile Island (Pennsylvanie), mais cette étude ne portait que sur 4 cas et l'excès n'était donc pas significatif d'un point de vue statistique (Hatch MC. *et al.*, 1990 ; Wing S. *et al.*, 1997).

D'autres études effectuées à proximité de la centrale nucléaire de Dimona, en Israël (Sofer T. *et al.*, 1991), ou près de l'installation nucléaire de Marcoule, en France (Bouges S. *et al.*, 1999), n'ont conclu à aucun excès d'incidence de leucémie infantile.





### Études multisites

Les études multisites cherchent à évaluer le risque de leucémies existant autour de plusieurs sites nucléaires à la fois. Il s'agit moins de détecter la présence d'excès de

risques localisés que de déceler l'existence de taux accrus. La méthode utilisée est identique à celle choisie pour les études d'agrégats, mais les études multisites portent sur un nombre supérieur de cas, ce qui permet de généraliser les résultats.

Tableau 1 : Incidence et mortalité de la leucémie infantile à proximité d'installations nucléaires : études multisites classées par ordre chronologique

Source	Objet de l'étude	Âge	Sites	Période d'études	Résultats O/A ; RR <sup>1</sup>
Baron 1984	Mortalité	≤ 14	6, Angleterre et pays de Galles	1963-1970 1972-1979	1,60 1,42
Cook-Mozaffari et al. 1987	Mortalité	≤ 24	Tous, Angleterre et pays de Galles	1959-1980	1,15 <sup>2</sup>
Jablon et al. 1990	Mortalité	≤ 9 10-19	Les 62 sites d'exploitation commerciale, E.U.	1950-1984 1950-1984	1,03 0,94
Clarke et al. 1991	Incidence	≤ 14	6, Ontario, Canada	1964-1986	1,06
Hill & Laplanche 1992	Mortalité	≤ 24	6, France	1968-1987	0,86
Keller et al. 1992	Incidence	≤ 14	Tous, ex-Allemagne de l'Ouest	1980-1991	1,06
Möhner & Stabenow 1992	Incidence	≤ 14	3, ex-Allemagne de l'Est	1961-1988	1,26
Bithell et al. 1994	Incidence	≤ 14	Tous, Angleterre et pays de Galles	1966-1987	0,99
Hattchouel et al. 1995	Mortalité	≤ 24	13, France	1968-1989	0,80
Iwasaki et al. 1995	Mortalité	≤ 14	Tous, Japon	1973-1987	1,06
Sharp et al. 1996	Incidence	≤ 14	7, Écosse	1968-1993	0,97
Kaletsch et al. 1997	Incidence	≤ 14	Tous, ex-Allemagne de l'Ouest	1991-1995 1980-1995	1,05 1,00
Lopez-Abente et al. 1999	Mortalité	≤ 24	3, ex-Allemagne de l'Est 7, Espagne	1991-1995 1975-1993	0,92 1,21

1 - O/A : rapport entre les cas de leucémies observés et attendus ; RR : risque relatif.

2 - Valeur significativement différente de 1.

La majorité des études multisites ont été réalisées en Angleterre et au pays de Galles ; l'étude la plus importante à ce jour a porté sur 4100 cas de leucémies survenus chez des enfants âgés de 0 à 14 ans vivant autour de 29 installations nucléaires en Angleterre et au pays de Galles (Bithell JF. *et al.*, 1994 ; Cook-Mozaffari PJ. *et al.*, 1989 ; Goldsmith JR. *et al.*, 1992). D'autres études multisites ont été effectuées en Écosse (Sharp L. *et al.*, 1996), aux États-Unis (Jablon S. *et al.*, 1991), en Ontario (Canada) (McLaughlin JR. *et al.*, 1993), en France (Hill C. *et al.*, 1992 ; Hattchouel JM. *et al.*, 1995), en Allemagne (Michaelis J. *et al.*, 1992 ; Michaelis J. *et al.*, 1998), au Japon (Iwasaki T. *et al.*, 1995), en Suède (Waller LA. *et al.*, 1995) et en Espagne (Lopez-Abente G. *et al.*, 1999). Comme le montre le tableau 1, à l'exception d'une étude, les taux d'incidence de leucémies observés près des installations nucléaires n'ont pas différé des taux attendus (Cook-Mozaffari PJ. *et al.*, 1989).

Toutefois, un risque accru a été mis au jour pour la classe d'âge la plus jeune vivant à distance minimale des installations nucléaires (tableau 2). On relève que certaines études ont enregistré un taux de mortalité identique avant et après la mise en service des installations nucléaires (Baron JA., 1994 ; Jablon S. *et al.*, 1990).

### Études réalisées au voisinage d'installations non nucléaires

Des études ont également été réalisées auprès de populations installées au voisinage d'éventuels sites nucléaires, c'est-à-dire de sites susceptibles d'être retenus en vue de l'implantation d'installations nucléaires (Bithell JF. *et al.*, 1994 ; Michaelis J. *et al.*, 1992 ; Cook-Mozaffari P. *et al.*, 1989), ou vivant à proximité de centrales de production d'électricité non nucléaire (Hole DJ. *et al.*, 1994). Selon les résultats de ces études, le risque de cas de leucémies infantiles à proximité de sites envisagés pour l'implantation d'une installation nucléaire est analogue à celui

Tableau 2 : Incidence et mortalité de la leucémie infantile autour d'installations nucléaires : études multisites portant sur la classe d'âge la plus jeune et le voisinage le plus proche de l'installation

Source	Objet de l'étude	Âge	Sites, distance de l'installation nucléaire	Période d'études	Résultats O/A ; RR <sup>1</sup>
Cook-Mozaffari <i>et al.</i> , 1987 (110)	Mortalité	≤ 9	Tous, Angleterre et pays de Galles dans un rayon de 6 miles – Étude lancée avec 1955	1959-1980	3,95 <sup>2</sup>
Keller <i>et al.</i> , 1992 (113)	Incidence	≤ 4	Tous, ex-Allemagne de l'Ouest dans un rayon de 5 km	1980-1991	3,01 <sup>2</sup>
			Tous, ex-Allemagne de l'Ouest dans un rayon de 5 km. Étude lancée avant 1970	1980-1991	7,09 <sup>2</sup>
Kaletsch <i>et al.</i> , 1997 (109)	Incidence	≤ 4	Tous, ex-Allemagne de l'Ouest dans un rayon de 5 km	1991-1995	2,00
			Tous, ex-Allemagne de l'Ouest dans un rayon de 5 km. Étude lancée avant 1970	1991-1995	0,49
			Tous, ex-Allemagne de l'Ouest dans un rayon de 5 km	1980-1995	2,87 <sup>2</sup>
			3, ex-Allemagne de l'Est dans un rayon de 5 km	1991-1995	1,37 <sup>2</sup>

1 - O/A : rapport entre les cas de leucémies observés et attendus ; RR : risque relatif.

2 - Valeur significativement différente de 1.

relevé auprès d'installations nucléaires en service (tableau 3) ; en outre, des taux élevés ont là encore été observés parmi les enfants les plus jeunes vivant au voisinage le plus proche des sites industriels (tableau 4).

Des excès d'incidence de cas de leucémies infantiles statistiquement significatifs ont également été enregistrés dans des zones dépourvues d'installations nucléaires, sans qu'il soit possible d'identifier une source spécifique, par exemple à Cambuslang, en Écosse (Hole DJ. *et al.*, 1994), ou dans le village de Sittensen, en Allemagne (Grosche B., 1992).

#### Études relatives à la répartition spatiale de la leucémie

De nombreuses études se sont intéressées à la répartition spatio-temporelle des cas de leucémies, indépendamment de la localisation des réacteurs nucléaires (Ederer F. *et al.*, 1964 ; Openshaw J. *et al.*, 1988 ; Draper GJ., 1991 ; Knox EG. *et al.*, 1992 ; Westermeier T. *et al.*, 1995 ; Petridou E. *et al.*, 1996). Ces études couvrent généralement des zones géographiques étendues et peuvent par conséquent traiter un nombre élevé de cas à l'aide de méthodes avancées de statistiques spatiales. Une étude internationale récente (EuroClus) a porté sur plus de 13 000 cas de leucémies infantiles en Europe (Alexander FE. *et al.*, 1998). La plupart de ces études ont conclu à l'existence d'une tendance à l'agrégation

spatiale des cas de leucémies infantiles, mais les causes de cette tendance restent à établir.

#### Discussion

Toutes les études mentionnées s'appuient non sur des données individuelles, mais sur des données agrégées, c'est-à-dire correspondant au nombre de cas survenus dans une zone géographique donnée. Ces études suscitent d'importantes réserves ; en particulier, les migrations des individus ne sont pas prises en compte, ce qui signifie qu'aucune distinction n'est établie entre un malade résidant dans la zone étudiée depuis sa naissance et un malade dont l'arrivée dans cette même zone remonte à quelques mois seulement. Il a été démontré que le simple fait de recourir à des données agrégées sur la migration se répercute sur la répartition régionale des cas de leucémies d'enfants (Grosche B. *et al.*, 1988). Les études de ce type ne prennent pas en compte le facteur temporel, c'est-à-dire le délai entre la période d'exposition à un risque potentiel et la manifestation de la maladie. Ces études ne sont donc pas adaptées à la vérification d'hypothèses et doivent être classées dans la catégorie des études descriptives.

Les études locales d'agrégats de cas portent sur des zones géographiques et un nombre de cas limités. Les résultats sont par conséquent particulièrement sujets à des variations aléatoires concernant la

**Tableau 3 : Incidence et mortalité de la leucémie infantile à proximité de sites envisagés pour l'implantation d'installations nucléaires, par ordre chronologique**

Source	Objet de l'étude	Âge	Sites retenus pour l'implantation d'une installation nucléaire	Période d'études	Résultats O/A ; RR <sup>1</sup>
Cook-Mozaffari <i>et al.</i> , 1989	Mortalité	≤ 24	Angleterre et pays de Galles	1959-1980	1,14
Keller <i>et al.</i> , 1992	Incidence	≤ 14	Ex-Allemagne de l'Ouest	1980-1991	1,42 <sup>2</sup>
Bithell <i>et al.</i> , 1994	Incidence	≤ 14	Angleterre et pays de Galles	1966-1987	1,02
Kaletsch <i>et al.</i> , 1997	Incidence	≤ 14	Ex-Allemagne de l'Ouest	1991-1995 1980-1995	1,35 1,05

1 - O/A : rapport entre les cas de leucémies observés et attendus ; RR : risque relatif.

2 - Valeur significativement différente de 1.

**Tableau 4 : incidence et mortalité de la leucémie infantile à proximité de sites envisagés pour l'implantation d'installations nucléaires : études portant sur la classe d'âge la plus jeune et le voisinage le plus proche de l'installation**

Source	Objet de l'étude	Âge	Distance du site retenu pour l'implantation d'une installation nucléaire	Période d'études	Résultats O/A ; RR <sup>1</sup>
Keller <i>et al.</i> , 1992	Incidence	≤ 4	Ex-Allemagne de l'Ouest dans un rayon de 5 km	1980-1991	4,16 <sup>2</sup>
Kaletsch <i>et al.</i> , 1997	Incidence	≤ 4	Ex-Allemagne de l'Ouest dans un rayon de 5 km	1991-1995 1980-1995	1,52 3,82 <sup>2</sup>

1 - O/A : rapport entre les cas de leucémies observés et attendus ; RR : risque relatif.

2 - Valeur significativement différente de 1.

répartition spatio-temporelle des cas observés et sont fortement dépendants de la période et de la taille de la zone géographique étudiée (Valenty M. *et al.*, 1997).

Le nombre de cas attendus peut également présenter une certaine incertitude, car il dépend de l'estimation de la taille de la population et de la précision des taux de référence.

À l'exception d'un très petit nombre de cas, les études multisites souffrent des mêmes limites que les études locales (données agrégées, non-prise en compte des migrations, absence d'informations sur les niveaux d'exposition potentiels). Ainsi, certains auteurs ont avancé que l'observation d'un excès de risques parmi la classe d'âge la plus jeune vivant au voisinage immédiat de certains sites pouvait être due à un taux d'incidence particulièrement bas dans les régions témoins et que ces résultats demandaient à être confirmés par des études futures (Michaelis J. *et al.*, 1992 ; Cook-Mozaffari P. *et al.*, 1989).

Il est important d'établir une distinction entre les études portant sur des agrégats de cas détectés par hasard et les études réalisées au titre de la vérification d'hypothèses. Les premières ont été entreprises

de manière spécifique en réponse à la détection d'un excès d'incidence (l'agrégat de cas de Seascale, par exemple). Elles visent donc à vérifier la réalité de cet excès et non à estimer la probabilité d'infirmier l'hypothèse d'absence d'excès. Dans le cas des secondes, dont certaines font référence à un site unique (études locales) et d'autres à plusieurs sites (études multisites), il s'agit de vérifier une hypothèse (nombre élevé de cas dans certaines zones).

Ces différents inconvénients remettent en question la valeur des études d'agrégats de cas (Wartenberg D., 1995 ; Urquhart JD., 1996). Dans ce contexte, certains auteurs ou organismes ont rédigé des recommandations et des guides de procédures à mettre en œuvre pour la réalisation et l'interprétation d'études d'agrégats de cas (Center for disease control, 1990). La première solution proposée consisterait à maintenir la surveillance autour d'un site après la détection d'un excès de cas, de manière à vérifier la persistance de cet excès. Une autre proposition serait de recourir à de nouvelles méthodes pour réduire certains de ces inconvénients (Elliot P. *et al.*, 1996 ; Richardson S. *et al.*, 1996).

Les méthodes décrites ci-dessus ont également été mises en œuvre dans le cadre d'études sur la répartition géographique des cancers survenus à proximité d'installations non nucléaires, telles que des installations industrielles (Wilkinson P. *et al.*, 1996), des émetteurs radioélectriques (Feychting M. *et al.*, 1993) et des lignes électriques (Elliot P. *et al.*, 1992). La multiplication des études de ce type a même conduit à la création au Royaume-Uni d'un service dédié à l'épidémiologie dans les zones de faible surface (*Small Area Health Statistics Unit*).

Toutefois, même dans ce cadre, il convient de souligner que ces études sont purement descriptives. Leurs résultats ne permettent ni de conclure qu'une installation nucléaire exerce une influence sur le risque observé (dans l'hypothèse où les taux d'incidence sont élevés) ni d'exclure la possibilité que cette même installation ait un impact (dans le cas où les taux d'incidence sont bas). Pour parvenir à ce type de conclusions, il faut recourir à des études analytiques.

### **Hypothèses relatives aux causes des agrégats de cas de leucémies**

Depuis 1984, des études ont cherché à déterminer les facteurs expliquant l'excès d'incidence de cas de leucémies constatés. Ces études analytiques sont principalement des études cas-témoins, mais des études radio-écologiques et des études géographiques ont également été réalisées pour éclairer certaines hypothèses spécifiques. 3 hypothèses principales ont pour l'essentiel été analysées : l'exposition environnementale aux rayonnements ionisants, l'exposition paternelle antérieure à la conception et la présence d'agents infectieux.

#### *L'exposition environnementale aux rayonnements ionisants*

À la suite de la publication des résultats des études menées à Seascale et à Dounreay, des études radioécologiques ont été réalisées, principalement au Royaume-Uni (Stather JW. *et al.*, 1984 ; Dionan J. *et al.*, 1986 ; Dionan J. *et al.*, 1987). En 1995, l'exposition des individus de moins de 25 ans vivant dans le village de Seascale (COMARE, 1996 ; Simmonds

JR. *et al.*, 1995) a été soigneusement reconstituée en tenant compte de toutes les voies de contamination possibles et de toutes les sources d'exposition potentielles. Les doses délivrées à la moelle osseuse ont été estimées provenir à 80 % de la radioactivité naturelle, à 5 % de l'exposition médicale, à 6 % d'autres sources telles que l'accident de Tchernobyl ou les retombées d'essais atmosphériques et à environ 9 % de rejets de routine et de rejets accidentels de l'usine de Sellafield. Le nombre de cas attribuables aux rayonnements ionisants a été estimé respectivement à 0,46 pour l'ensemble des sources d'exposition et à 0,04 pour les rejets de l'usine de Sellafield (à comparer aux 12 cas réellement enregistrés à Seascale entre 1955 et 1992) (COMARE, 1996).

Des analyses comparables ont été réalisées auprès des jeunes résidant à Thurso, près de l'usine de retraitement de combustible de Dounreay. L'influence des diverses sources d'exposition aux rayonnements sur le risque de leucémies radio-induites survenant avant l'âge de 25 ans a été estimée comme suit : sources radioactives naturelles 79 %, rejets de l'usine de Sellafield 0,3 %, rejets de l'usine de Dounreay 1,2 %, retombées des essais atmosphériques 12 %, exposition médicale 7,5 % (Dionan J. *et al.*, 1986 ; COMARE, 1988).

Il convient de souligner que ces études radio-écologiques sont des processus d'évaluation des risques. Les doses sont estimées en tenant compte de plusieurs hypothèses et comportent certaines incertitudes difficilement quantifiables. De plus, l'application des modèles de risques à des niveaux d'exposition chronique aussi faibles est incertaine. Néanmoins, les résultats semblent cohérents, et les informations disponibles indiquent que l'hypothèse d'un rôle causal de l'exposition environnementale à la radioactivité ne suffit pas à expliquer la présence d'agrégats de cas de leucémies parmi les jeunes vivant à proximité d'installations nucléaires (Bithell JF. *et al.*, 1994 ; Doll R. *et al.*, 1996).

Plusieurs études cas-témoins ont pris en compte des facteurs comportementaux pouvant conduire à une élévation de l'exposition aux rayonnements ionisants (Gardner MJ., *et al.*, 1990 ; Urquhart JD. *et*

*al.*, 1991 ; Roman E. *et al.*, 1993 ; Pobel D. *et al.*, 1997). Parmi le grand nombre de facteurs pris en compte, certains, comme la fréquentation des plages (Urquhart JD. *et al.*, 1991 ; Pobel D. *et al.*, 1997) ou la consommation de poissons et de coquillages d'origine locale (Pobel D. *et al.*, 1997), ont montré une association significative avec le risque de leucémies. Toutefois, ces facteurs ne constituent que des indicateurs indirects d'une éventuelle exposition environnementale aux isotopes radioactifs ou à d'autres substances toxiques. Toute conclusion établissant un lien causal entre le risque de leucémies et la contamination environnementale doit être considérée avec la plus grande précaution, dans la mesure où les doses de rayonnements ionisants liées à ces activités n'ont pas été estimées.

#### *Exposition paternelle antérieure à la conception*

En 1990, Gardner *et al.* ont avancé l'hypothèse d'une maladie génétiquement transmissible pour expliquer l'agrégat de cas de Seascale. À l'occasion de cette étude cas-témoins, les auteurs ont observé que le risque de leucémies était 8 fois plus élevé chez les enfants dont le père avait reçu avant la conception une dose aux gonades cumulée supérieure à 100 mSv. Plusieurs études ont tenté de vérifier l'existence d'un tel lien causal, mais les résultats d'ensemble infirment cette hypothèse (Doll R. *et al.*, 1994 ; Little MP. *et al.*, 1995).

#### *Existence d'un agent infectieux*

L'hypothèse d'une étiologie infectieuse de la leucémie infantile a été émise il y a longtemps (Mueller N. *et al.*, 1995). L'existence d'une transmission virale favorisée par d'importants brassages de populations a été postulée pour expliquer la présence d'agrégats de cas de leucémies chez des enfants vivant près de certaines installations nucléaires (Kinlen LJ., 1993). Selon une autre hypothèse envisagée, la leucémie lymphoblastique aiguë pourrait constituer une forme de réaction exceptionnelle à des infections communes de la part de certains individus aux systèmes immunitaires immatures (Greaves MF., 1996). La tendance à l'agrégation spatio-

temporelle des cas de leucémies (Petridou E. *et al.*, 1996 ; Alexander FE. *et al.*, 1998 ; Birch JM. *et al.*, 2000) ainsi que le caractère supposé saisonnier de la survenue de cas de leucémies viennent indirectement à l'appui de cette hypothèse (Gilman EA. *et al.*, 1998).

Cette hypothèse a été avancée pour expliquer les agrégats de cas de leucémies observés près des usines de retraitement de combustibles irradiés de Sellafield et de Dounreay (Kinlen LJ. *et al.*, 1995). Une étude réalisée dans le Cumbria, au Royaume-Uni, a confirmé, sur la base d'informations géographiques et individuelles (Dickinson HO. *et al.*, 1999), l'existence d'une association entre les brassages de populations et le risque de survenue d'une leucémie avant 15 ans. Le modèle conçu par l'auteur a permis d'estimer que la moitié du nombre total de cas de leucémies enregistrés à Seascale pouvait être attribuée aux brassages de population survenus dans la région.

Au vu de ces nouveaux résultats, Richard Doll a déclaré que « le temps est peut-être venu de considérer comme exacte l'hypothèse de Kinlen selon laquelle le brassage de populations constitue l'une des causes de la leucémie lymphoblastique des enfants » (Doll R. *et al.*, 1999).

#### *Discussion*

Les études réalisées pour établir les causes éventuelles des agrégats de cas de leucémies observés près d'installations nucléaires suscitent d'importantes réserves en raison de leurs limites potentielles. L'un des principaux défauts des études réalisées localement concerne les possibilités limitées d'interprétation des résultats du fait de la taille modeste de ces études. La plupart des études cas-témoins réalisées ont porté sur un nombre limité d'individus. Dans la mesure où les parents interrogés dans le cadre de ces études cas-témoins sont susceptibles de se remémorer différemment à la fois leur comportement passé et leurs habitudes de consommation, il existe un problème de biais de mémoire.

La plupart des études cherchant à vérifier l'hypothèse infectieuse étaient des études géographiques impliquant des biais parfait-

tement connus. À ce jour, aucun résultat obtenu dans le cadre d'essais en laboratoire n'est venu corroborer cette hypothèse, et l'agent ou le mécanisme responsable n'a pu être identifié. Cependant, certains résultats, comme par exemple un accroissement du risque de leucémie, en cas de non-vaccination infantile, de fréquentation tardive ou de non-fréquentation de la crèche semblent aller dans la même direction.

Jusqu'à présent, les études analytiques n'ont permis ni d'établir l'origine des agrégats de cas observés à proximité de certaines installations nucléaires ni de déterminer la cause de l'importance du nombre de cas touchant de très jeunes enfants à proximité de nombreux sites. La compréhension des causes des agrégats de cas devrait s'appuyer davantage sur des études réalisées à grande échelle, telles que les études cas-témoins en cours aux États-Unis, en France et en Allemagne (Robinson LL. *et al.*, 1995 ; Meinert R. *et al.*, 1999 ; UK Childhood Cancer Study Investigators, 2000).

### **L'agrégat de cas de leucémies dans le Nord-Cotentin, en France**

Deux exemples permettent de décrire la difficulté d'apprécier l'existence éven-

tuelle d'un lien entre la leucémie infantile et les rejets radioactifs provenant d'installations nucléaires.

Le Nord-Cotentin se situe dans le quart nord-ouest de la France, dans une zone où sont implantées quatre installations nucléaires, dont le centre de retraitement de combustibles irradiés de La Hague. Plusieurs études descriptives réalisées entre 1989 et 1995 n'ont pas établi d'excès de risque de leucémies à proximité de l'usine de retraitement. En 1995, une nouvelle étude d'agrégats de cas a révélé une élévation de l'incidence de la leucémie dans un rayon de 10 km autour de l'usine de La Hague. Le risque, évalué sur la base de quatre cas, se situait à la limite de la significativité statistique.

En 1997, les résultats d'une étude cas-témoins de facteurs de risque de la leucémie, portant sur 27 cas de leucémies et 192 témoins dans le Nord-Cotentin, ont montré que plusieurs facteurs étaient associés au risque de leucémies (Pobel D. *et al.*, 1997), au nombre desquels la fréquentation des plages locales par les enfants ( $p < 0,01$ ) et / ou par leur mère durant la grossesse ( $p < 0,01$ ), ainsi qu'une consommation élevée de poissons et de crustacés locaux. Dans les conclusions de leur étude, les auteurs jugeaient avoir identifié « un élément probant du rôle de facteur causal



La Hague.

Tableau 5 : Études descriptives de la fréquence des leucémies parmi les jeunes vivant près de l'usine de retraitement de combustibles irradiés de La Hague, Nord-Cotentin, France, par ordre chronologique

Source	Objet de l'étude	Âge	Période d'étude	Rayon, en km	Type histologique	Cas observés	Cas attendus	Observés/Attendus	IC 95 %
Dousset, 1989	Mortalité	≤ 24	1970-1982	10	Leucémie	0	0,4	0,0	0,0-8,9
Viel & Richardson, 1990	Mortalité	≤ 24	1968-1986	35	Leucémie	21	23,6	0,9	0,6-1,4
				10		1	1,1	0,9	0,0-4,9
Hill & Laplanche, 1992	Mortalité	≤ 24	1968-1987	21	Leucémie	12	14,9	0,8	0,4-1,4
				10		1	0,8	1,2	0,0-7,0
Viel <i>et al.</i> , 1993	Incidence	≤ 24	1978-1990	35	Leucémie	23	19,6	1,2	0,7-1,8
				10		3	1,2	2,5	0,5-7,3
Hattchouel <i>et al.</i> , 1995	Mortalité	≤ 24	1968-1989	16	Leucémie	2	5,4	0,4	0,1-7,3
				10		4	1,4	2,8	0,8-7,3
Viel <i>et al.</i> , 1995	Incidence	≤ 24	1978-1992	35	Leucémie	25	22,8	1,1	0,7-1,6
				10		4	1,4	2,8	0,8-7,3
Guizard <i>et al.</i> , 1997	Incidence	≤ 24	1993-1996	35	Leucémie	8	7,1	1,1	0,5-2,2
				10		0	0,7	0,0	0,0-5,5
Guizard <i>et al.</i> , 2001	Incidence	≤ 24	1978-1998	10	Leucémie	5	2,3	2,2	0,7-5,7
		1-6		10	ALL	4	1,0	4,2	1,1-10,7

Abréviations : IC : intervalle de confiance ; ALL : leucémie lymphoblastique aiguë.

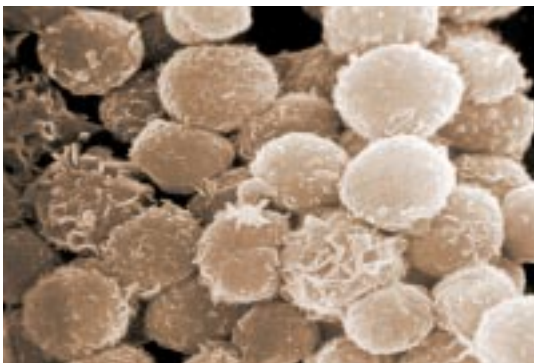
de la leucémie infantile joué par l'exposition aux rayonnements ionisants résultant de la fréquentation des plages ». L'étude a été critiquée en raison des limites liées à sa petite taille, du risque de biais et de l'écart entre les résultats finals et les conclusions des auteurs (Clavel J. *et al.*, 1997 ; Law G. *et al.*, 1997 ; Wakeford R., 1997). Ces réserves ont suscité une polémique dont les médias régionaux et nationaux se sont largement faits l'écho.

Les ministères français de l'Environnement et de la Santé ont alors décidé de commander une nouvelle étude épidémiologique dans la région du Nord-Cotentin, mais le Comité d'étude a été démantelé en juillet 1997 en raison de dissensions internes (Comité scientifique pour une nouvelle étude épidémiologique dans le Nord-Cotentin, 1997). En conséquence, le gouvernement français a défini 2 nouvelles missions. La première mission consistait à analyser les preuves épidémiologiques plus en détail et à faire des propositions concernant la surveillance des effets sanitaires potentiels de l'exposition aux rayonnements ionisants en France (Spira A. *et al.*, 1999). La première étape était d'étendre au Nord-Cotentin le suivi de l'incidence de la leucémie chez les jeunes. Ce suivi s'appuyait sur le registre local créé peu de temps auparavant, et n'a relevé aucun nouveau cas de leucémie entre 1993 et 1996 dans un rayon de 10 km autour de l'usine de retraitement de La Hague (voir

tableau n° 5) (Guizard AV. *et al.*, 1997). Les auteurs ont conclu à l'absence d'augmentation significative de l'incidence de la leucémie parmi les jeunes vivant dans le Nord-Cotentin (Comité scientifique pour une nouvelle étude épidémiologique dans le Nord-Cotentin, 1997). Une nouvelle étude, comportant un volet d'actualisation jusqu'en 1998, a été publiée très récemment. Les auteurs ont de nouveau constaté un accroissement de l'incidence proche de la limite de significativité dans un rayon de 10 km autour de l'usine, s'expliquant principalement par des cas de leucémie lymphoblastique aiguë survenus dans la classe d'âge des 1-6 ans. Une autre étude publiée en 2002 a suggéré la possibilité d'un lien entre l'incidence des leucémies et les mouvements de population survenus dans la région depuis 1980.

La seconde mission effectuée par le Groupe radio-écologie Nord-Cotentin (GRNC) avait pour but d'évaluer les doses d'exposition aux rayonnements ionisants et d'estimer par déduction les risques associés de leucémies. Le GRNC a mobilisé plus de 50 experts originaires de divers organismes pour procéder à l'évaluation critique de l'ensemble des rejets de routine des installations nucléaires et mesurer la radioactivité du milieu. L'exposition a été reconstituée de la manière la plus complète et la plus réaliste possible en tenant compte de toutes les sources de rayonnements et de toutes les voies d'exposition

possibles. Le risque de leucémie radio-induite dans la population des individus de 0-24 ans a été estimé attribuable à 74,1 % à la radioactivité naturelle, à 1,4 % à l'accident de Tchernobyl et aux retombées des essais atmosphériques, à 24,3 % à l'exposition médicale aux rayonnements ionisants et à 0,2 % (Nord-Cotentin Radioecology Group, 2000) aux rejets de routine des installations nucléaires locales. Dans le rapport final, les auteurs ont estimé que l'incidence élevée des cas de leucémies observée chez les jeunes vivant à proximité de l'usine de retraitement de La Hague ne pouvait être attribuée de manière significative à l'exposition liée aux installations nucléaires locales et que ce facteur ne pouvait expliquer les associations révélées par l'étude cas-témoins (Groupe radio-écologique Nord-Cotentin, 1999 ; Laurier D. *et al.*, 2000 ; Rommens C. *et al.*, 2000). Tous les membres du GRNC ont approuvé la méthodologie de l'étude, mais plusieurs ont émis des réserves au sujet de l'interprétation des résultats, principalement parce qu'il n'avait pas été tenu compte des incertitudes relatives aux mesures. Les règles de fonctionnement adoptées par le GRNC (ouverture à des représentants d'organisations non gouvernementales, libre diffusion des documents à l'extérieur du groupe et liberté d'interprétation des résultats accordée à tous les membres du groupe) ont accru la confiance de l'opinion publique dans les conclusions du rapport.



Leucémie myélolymphocitaire (INSERM - Dantchev).

### Discussion

L'existence d'un excès de cas de leucémies associé aux rayonnements ionisants parmi les jeunes vivant à proximité de l'usine de

retraitement de La Hague n'a pas été confirmée. L'étude radio-écologique a montré que les faibles doses associées aux rejets de routine des installations nucléaires locales reçues par la population locale ne suffisaient pas à expliquer l'incidence élevée de la leucémie. L'estimation de l'incertitude associée à cette évaluation des risques, effectuée depuis lors, ne remet pas en cause cette conclusion. L'un des principaux apports de cette étude a été de remettre ces résultats en perspective au regard des connaissances épidémiologiques actuelles. La participation au GRNC d'experts appartenant à des associations de défense de l'environnement a fortement contribué à asseoir la crédibilité des résultats finaux.

### L'agrégat de cas de leucémies d'Elbmarsch, en Allemagne

La centrale nucléaire de Krümmel, située dans le Land de Schleswig-Holstein en Allemagne, est constituée d'un réacteur à eau bouillante de conception originale, rejetant dans l'atmosphère d'importants volumes de tritium. Le centre de recherche nucléaire GKKS est implanté à proximité de la centrale.

Entre décembre 1989 et mai 1991, sept cas de troubles hématologiques sont survenus parmi les jeunes, âgés de moins de 25 ans au moment du diagnostic, vivant dans la commune d'Elbmarsch, située sur la rive de l'Elbe opposée à l'usine, dans le Land de Basse-Saxe. Du fait de l'apparition de cette augmentation six ans après la mise en service de la centrale, l'hypothèse d'un lien causal entre les rejets radioactifs et les troubles a été émise. Un cas d'anémie aplasique, un cas de second cancer primaire (chez un jeune homme ayant reçu un traitement par chimiothérapie) et cinq cas de leucémie infantile ont été identifiés. Ces cinq cas survenus à Elbmarsch entre 1990 et 1991 sont à rapporter aux 0,12 cas attendus selon la moyenne nationale, soit une incidence 41,5 fois supérieure. D'après les informations du registre allemand des cancers infantiles, neuf cas de leucémies infantiles sont survenus dans un rayon de 10 km autour de la centrale entre 1990 et 1996. Alors qu'environ 9000 enfants résident dans cette zone et que le

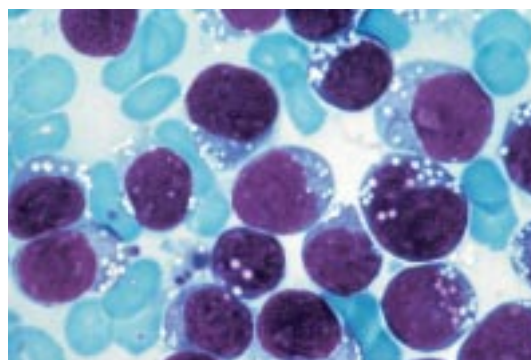


nombre de cas attendus était de 2,77, l'excès de risque apparaît donc significatif avec un facteur de multiplication de 3,25 (Schmitz-Feuerhake I. *et al.*, 1993 ; Hoffmann W. *et al.*, 1997 ; Grosche B. *et al.*, 1999). Les études les plus importantes consacrées à cette question sont indiquées au tableau 6.

Au moment de la survenue de l'agrégat de cas de Krümmel, le ministre des Affaires sociales de Basse-Saxe a institué un comité chargé de rechercher l'origine d'un autre agrégat de cas survenu à Sittensen. L'agrégat de cas de leucémies infantiles à Sittensen est antérieur à celui d'Elbmarsch et n'a pas été associé aux rayonnements ionisants provenant des rejets d'une centrale nucléaire. Une étude cas-témoins a été lancée pour rechercher d'éventuels facteurs de risques de la leucémie infantile (Kaatsch P. *et al.*, 1996). En 1991, le comité de Sittensen a étendu ses recherches à l'agrégat de cas de Krümmel. Des entretiens complémentaires poussés ont été réalisés auprès des parents. En 1991, le Gouvernement du Schleswig-Holstein a institué un autre comité, et un groupe de travail intergouvernemental a été instauré. Des représentants du monde associatif ont participé aux différentes réunions des comités. Par la suite, un groupe de travail commun, baptisé « indicateurs d'exposition », a été institué par les Gou-

vernements du Schleswig-Holstein et de Basse-Saxe avec mission de conduire des recherches variées sur ces indicateurs.

Un grand nombre de matériaux présents dans le milieu ambiant et susceptibles de contenir des substances cancérigènes ont été analysés (Grosche B. *et al.*, 1999). Des échantillons sanguins ont été prélevés sur les individus potentiellement exposés, et une étude préliminaire a révélé un nombre élevé d'aberrations chromosomiques chez les habitants d'Elbmarsch (Schmitz-Feuerhake I. *et al.*, 1993). Des études postérieures de plus grande envergure n'ont indiqué aucune élévation du nombre d'aberrations de nature dicentrique chez les enfants (Bruske-Hohlfeld I. *et al.*, 2001) ou chez les femmes.



Leucémie lymphoïde aiguë. Type immunoblastique (INSERM - DR).

Tableau 6 : Études de fréquence de la leucémie parmi la population vivant à proximité de la centrale nucléaire de Krümmel, Allemagne, classées par ordre chronologique

Source	Objet de l'étude	Âge	Période d'étude	Rayon, en km	Type histologique	Cas observés	Cas attendus	Observés/Attendus	IC 95 %
Dieckmann 1992	Incidence	≤ 24	1990-1991	1 agglomération	Désordres sanguins	7	< 1		
Schmitz-Feuerhake <i>et al.</i> , 1993	AC								
Hoffmann et Greiser, 1993	Incidence	Tous Tous, hommes Tous, femmes Tous Tous, hommes Tous, femmes	1984-1993	5	Leucémie Tous LMC	58 36 22 12 8 3	47,1 24,3 22,8 6,3 3,5 2,8	1,2 1,5 1,0 1,8 2,4 1,1	P = 0,14* P = 0,02* P = 0,94* P = 0,06* P = 0,02* P = 0,92*
Schmitz-Feuerhake <i>et al.</i> , 1993	AC								
Hoffmann <i>et al.</i> , 1997	Incidence	≤ 14	1990-1995 1990-1991	5 5	Leucémie	6 5	1,3 0,4	4,6 11,8	2,1-10,3 4,9-28,3
Grosche <i>et al.</i> , 1999	Incidence	≤ 14	1990-1991 1990-1996	1 agglomération 10	Leucémie	5 9	0,1 2,8	41,5 3,3	15-92 1,6-6,0
Bruske-Hohlfeld <i>et al.</i> , 2001	AC	≤ 14							

Abréviations : AC : aberrations chromosomiques.

LMC : leucémie myéloïde chronique.

\*Pas d'intervalle de confiance indiqué, seulement valeur de probabilité de significativité.

### Discussion

À ce jour, on ne dispose d'aucune explication satisfaisante des agrégats de cas survenus en Allemagne. Aucune relation n'a pu être établie entre la leucémie infantile et les différents agents pris en compte dans l'étude. Toutefois, le débat sur un éventuel lien causal entre les rejets radioactifs et les troubles hématologiques se poursuit.

Les Länder du Schleswig-Holstein et de Basse-Saxe ont fait réaliser une étude cas-témoins, portant sur la leucémie chez les adultes. Les résultats de cette étude devraient être connus à la fin du premier semestre 2001. L'étude part de l'hypothèse selon laquelle l'élévation de l'incidence de la leucémie ne toucherait pas seulement les enfants, mais aussi les adultes (Hoffmann W. *et al.*, 1984-1993, Bremen : Bremen Institut für Prävention und Sozialmedizin, 1994).

### Conclusions

Depuis 1984, de nombreuses études d'agrégats de cas destinées à évaluer le risque de leucémies infantiles ont été réalisées à proximité d'installations nucléaires. Il s'agissait en règle générale d'études de taille modeste portant sur un nombre limité de cas et qui n'ont pour la plupart pas permis d'établir l'existence d'excès de cas de leucémies parmi les jeunes vivant près de ces installations. Un excès d'incidence de la leucémie existe bel et bien à proximité de certaines installations nucléaires, au moins dans le cas des usines de retraitement de combustibles irradiés de Sellafield et de Dounreay et de la centrale nucléaire de Krümmel. Toutefois, l'existence d'excès de cas loin de toute installation nucléaire a également été constatée, et les résultats des études multisites infirment l'hypothèse d'un accroissement du risque de leucémie associé aux rejets radioactifs.

Au Royaume-Uni et en Allemagne, certains enquêteurs ont observé un risque accru parmi les enfants les plus jeunes vivant près de sites nucléaires ou de sites potentiellement destinés à accueillir des installations nucléaires. Ces résultats sont étonnants et restent à expliquer (Meinert R. *et al.*, 1999 ; Kaletsch U. *et al.*, 1997). L'hypothèse d'une étiologie infectieuse associée aux brassages de populations doit donner lieu à de nouvelles recherches.

L'annonce de l'existence d'un excès localisé de cas de cancers pouvant être associé à des rayonnements ionisants est toujours largement relayée par les médias, et la communication au sujet des agrégats de cas n'est pas aisée. La diffusion d'informations au sujet des risques de cancers associés aux rayonnements ionisants est malaisée dans la mesure où la perception des risques par l'opinion publique est entravée par la conviction que les rayonnements ionisants sont responsables d'effets nocifs quelle que soit la dose administrée. Peu de gens savent que l'excès de mortalité dû aux cancers solides survenus parmi les survivants à la bombe A d'Hiroshima et de Nagasaki est compris entre 400 et 500 cas. Des exemples récents démontrent la nécessité de rappeler l'état actuel des connaissances en épidémiologie et de faire systématiquement référence aux différents cas survenus pour replacer l'excès supposé dans un cadre plus général. Les récents exemples français et allemands devraient être mis à profit pour renforcer la confiance accordée aux résultats. En particulier, pour faciliter la communication directe auprès de l'opinion publique, l'ouverture des commissions à des spécialistes d'origines diverses, comme les exploitants et les experts gouvernementaux et non gouvernementaux, devrait être encouragée.

# Les risques de cancers liés à l'exposition aux rayonnements ionisants d'origine médicale<sup>1</sup>

par **Élaine Ron** – Division épidémiologie du cancer et génétique – National Cancer Institute (Institut national du cancer) – USA

## INTRODUCTION

Pour l'année 2000, l'UNSCEAR 2000 a estimé la dose efficace globale par personne et par an à une valeur légèrement inférieure à 3 mSv. En dépit des écarts que l'on peut observer à travers le monde, ce sont les sources naturelles qui contribuent pour l'essentiel, et de loin, à ces rayonnements (~ 85 %). Les ~15 % restants des rayonnements ionisants auxquels est exposée la population proviennent de sources artificielles, ou liées à l'activité humaine. L'exposition liée à l'activité humaine est, dans sa quasi-totalité (~ 95%), le résultat de rayonnements d'origine médicale, prin-

cipalement de procédures diagnostiques. L'exposition à des fins médicales peut varier considérablement selon le niveau des services de santé disponibles. Ainsi, une étude a été faite en prenant comme critère le nombre de médecins par unité de population pour déterminer le niveau des soins de santé ; et la dose efficace annuelle moyenne provenant de rayonnements d'origine médicale a été estimée à moins de 0,02 mSv pour les populations qui ne comptent qu'un seul médecin pour plus de 10 000 habitants et à 1,2 mSv pour celles qui comptent un médecin pour moins de 1000 habitants (tableau 1) (UNSCEAR 2000).

Tableau 1 : Exposition de la population aux rayonnements ionisants résultant d'examens radiologiques en fonction du niveau des soins de santé

Niveau des soins de santé	Population totale (millions)	Nombre d'habitants par médecin	Nombre total d'examens radiologiques médicaux (millions)	Nombre d'examens radiologiques médicaux par an pour 1000 habitants	Dose efficace moyenne par an par habitant (mSv)
I	1530	< 1000	1410	920	1,2
II	3070	1000-3000	470	150	0,14
III	640	3000-10 000	24 (III + IV)	20	0,02
IV	565	> 10 000		< 20	< 0,02
Moyenne internationale				330	0,4

Bien que l'on manque de données récentes sur l'exposition à des fins médicales de la population aux États-Unis, ce pays enre-

gistre un taux élevé d'examens radiologiques (Mettler *et al.* 1993). De 1991 à 1996, la dose efficace annuelle par personne aux États-Unis, administrée lors d'examens radiologiques, s'est élevée à 0,5 mSv. Dans plusieurs pays européens dotés d'un système de santé performant, tels que l'Allemagne, la France et la Norvège, la dose efficace par personne a même été supérieure (UNSCEAR 2000).

1. Cet article, traduit de l'anglais, est paru sous le titre original de « Cancer risks from medical radiation » dans la revue *Health Physics* 85 (1): 47-59 ;2003. Publication autorisée par l'auteur et l'éditeur. Pour les références bibliographiques, veuillez consulter l'article original.

Les rayonnements ont été utilisés à des fins diagnostiques et thérapeutiques dès 1896 (Hall 2000). Au début des années 20, les examens avec produit de contraste (baryum) ont été introduits. Depuis, les progrès continus réalisés dans le domaine de l'imagerie médicale et de la radiothérapie ainsi que le vieillissement de notre population ont entraîné une augmentation de l'utilisation des rayonnements à des fins médicales. Les tendances temporelles montrent que la fréquence des examens radiologiques à l'échelle mondiale pour 1000 habitants a augmenté de 10 % environ de la période 1983-1990 à la période 1991-1996, tandis que, pendant ces mêmes périodes, la dose efficace moyenne par examen augmentait de 20 % environ et la dose collective annuelle de près de 50 %. Aux États-Unis, l'utilisation des pratiques radiologiques à des fins diagnostiques et thérapeutiques est en constante progression. Le recul de la pelvimétrie comme pratique diagnostique est une exception (UNSCEAR 2000). Le taux de traitement des maladies bénignes par rayonnements est fluctuant, car il dépend dans une large mesure de la disponibilité d'autres traitements, tandis que l'utilisation de la radiothérapie sur les patients atteints de cancer a progressé peu à peu au cours des 25 dernières années. En 1975, 25 % environ des patients atteints de cancer enregistrés dans le registre du cancer du programme SEER aux États-Unis (Surveillance, Epidemiology and End Results Programm) ont reçu des rayonnements dans le cadre de leur traitement ini-



\*R. Curtis, communication personnelle, Institut national du cancer, Bethesda, Maryland.

tial, contre 30 % environ des patients actuellement atteints de cancer.\*

Pendant les 20 dernières années, de nombreuses données épidémiologiques ont été rassemblées concernant les populations ayant été exposées à des rayonnements ionisants d'origine médicale. Ainsi, Little (2001) a récemment analysé 65 études épidémiologiques sur des patients irradiés, et le dernier rapport UNSCEAR (2000) inclut près de 50 études sur des patients irradiés dans son évaluation épidémiologique des cancers radio-induits. Les rayonnements utilisés en médecine se caractérisent par des doses qui vont de quelques mGy pour la plupart des examens diagnostiques à plusieurs dizaines de Gy pour le traitement du cancer. Les enquêtes épidémiologiques effectuées sur des personnes exposées à des rayonnements dans le cadre d'un examen ou d'un traitement ont fourni des informations quantifiées sur le niveau de risque de cancers lié à un large éventail de pratiques médicales, et ces informations constituent un complément essentiel aux études sur les survivants des bombes atomiques. Afin de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la carcinogénèse, les études épidémiologiques des populations irradiées à des fins médicales incluent des composants moléculaires lorsque cela est possible. L'un des avantages d'étudier des populations de patients est que celles-ci présentent un taux de participation à l'étude élevé et acceptent volontiers de fournir des spécimens biologiques.

Cet article traite plus particulièrement de l'estimation du risque lié aux rayonnements à partir d'études épidémiologiques récentes menées sur des patients irradiés à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Bien que les expositions à des fins diagnostiques soient généralement faibles, elles concernent plusieurs millions de personnes. A l'inverse, les expositions à des fins thérapeutiques sont fortes mais peu de personnes sont traitées. Les études de cohortes exposées à titre médical à des doses modérées à fortes et dont le suivi médical est long sont particulièrement instructives. Les études sur l'exposition à des doses faibles ou fractionnées à des fins diagnostiques sont plus compliquées car leur puissance

statistique est faible, et l'influence potentielle de biais et de confusions est importante. Néanmoins, cet article s'attache à mettre en lumière les recherches effectuées sur les radiographies à des fins diagnostiques car ces expositions sont particulièrement importantes en termes de santé publique. Il montre également que les risques sont fonction de l'âge, l'exposition à un âge précoce étant souvent plus cancérigène qu'une exposition à l'âge adulte.

### EXPOSITION À DES FINS DIAGNOSTIQUES



Le tableau 2 présente une estimation de la fréquence et des doses efficaces de certains radiodiagnostic effectués dans les pays ayant le niveau de soins médicaux le plus élevé (UNSCEAR 2000). Il apparaît que les radiographies de la poitrine, des membres et des articulations sont de loin les examens les plus courants, tandis que la tomographie assistée par ordinateur, l'angiographie et les procédures interventionnelles présentent les doses efficaces les plus élevées par examen. Les tendances en matière de dose efficace annuelle par personne montrent que, si les doses ont diminué peu à peu pour les examens radiologiques de routine, de nouvelles procédures hautement perfectionnées et utilisant des doses plus fortes, telle la tomographie en acquisition volumique, ont connu une croissance rapide. Aux États-Unis, l'utilisation de films à des fins diagnostiques a augmenté de 31 % de 1980 à 1990 (Mettler *et al.*, 1993). Les radiodiagnostic sont passés de 790 pour 1000 habitants en 1980-1984 à 800 et 962 respectivement sur les périodes 1985-1990 et 1991-1996. On

estime que 250 millions environ d'examens radiologiques, auxquels s'ajoutent 8,2 millions d'examens de médecine nucléaire, sont effectués chaque année aux États-Unis, ce qui représente près d'un examen par personne par an.

Il est difficile d'évaluer les risques de cancers liés aux examens radiologiques en utilisant des méthodes épidémiologiques, et ce pour diverses raisons. Les doses sont généralement faibles, et l'estimation des doses individuelles par organe est rendue difficile par le fait que les dossiers radiologiques ne sont en règle générale pas disponibles. Les données relatives aux radiodiagnostic sont souvent collectées dans le cadre d'études cas-témoins, dans lesquelles il est demandé aux patients, ou parfois à leur famille, d'indiquer tous les examens diagnostiques qu'ils ont subis au cours de leur vie ou sur une période déterminée. Ces informations sont obtenues dans le cadre d'un entretien privé ou téléphonique, ou via un questionnaire envoyé au patient. Malheureusement, la mémoire humaine est parfois défaillante et les personnes concernées ne peuvent pas toujours se souvenir de tous les examens radiologiques qu'elles ont subis, ni de la date à laquelle ils ont été effectués, ni de leur nature. Dans les études cas-témoins, le problème supplémentaire du biais de mémoire, c'est-à-dire le fait qu'en règle générale les patients atteints de cancer se souviennent mieux de leurs antécédents médicaux qu'un témoin qui ne souffre pas d'une maladie grave, peut conduire à des estimations de risque artificiellement élevées. Néanmoins, certaines études sont une source précieuse d'informations, notamment lorsqu'un grand nombre d'examens ont été réalisés, car alors les doses cumulées peuvent atteindre des niveaux qui offrent une puissance statistique suffisante.

Le suivi systématique de cohortes de patients atteints de tuberculose et de scoliose et ayant subi des examens radiologiques répétés aux fins de contrôle du traitement fournit des informations sur la relation dose-effet dans le cas d'irradiations fractionnées. Les études réalisées sur des patients atteints de tuberculose et ayant subi de nombreuses radioscopies, généralement à l'adolescence ou au début de l'âge

Tableau 2 : Estimation de la fréquence et des doses efficaces moyennes des examens radiologiques<sup>a</sup> (1991-1996)<sup>b</sup>.

Examen	Examens/1000 habitants	Dose efficace par examen (mSv)
<b>Examens médicaux</b>		
Radiographie de la poitrine	281	0,14
Radiophotographie de la poitrine	35	0,65
Radioscopie de la poitrine	12	1,1
Membres et articulations	166	0,06
Colonne lombaire	48	1,8
Colonne thoracique	13	1,4
Colonne cervicale	32	0,27
Bassin et hanches	35	0,83
Tête	59	0,1
Abdomen	41	0,5
Voie gastro-intestinale supérieure	42	3,6
Voie gastro-intestinale inférieure	9	6,4
Cholécystographie	3	2
Urographie	12	3,7
Mammographie	25	0,5
Tomographie par ordinateur	57	8,8
Angiographie	8	12
Procédures interventionnelles	3	20
Total	920	330
Dose efficace moyenne par examen radiologique médical (mSv)		0,3
<b>Examens dentaires</b>		
Total	310	
Dose efficace moyenne par examen radiologique dentaire (mSv)		0,02

<sup>a</sup> Estimations arrondies fondées sur les données provenant d'un échantillon de pays disposant d'un médecin pour moins de 1000 habitants et ayant répondu à l'enquête de l'UNSCEAR sur l'utilisation des rayonnements à des fins médicales et les expositions.

<sup>b</sup> Adapté de UNSCEAR 2000.

adulte, sont particulièrement instructives car les doses individuelles par organe ont été calculées sur la base des dossiers médicaux et à l'aide de fantômes (Sherman *et al.*, 1978 ; Howe and McLaughlin 1996 ; Little and Boice 1999). En raison du nombre important d'examens subis par les patients, les doses cumulées dans la zone de la poitrine ont atteint 0,5 à 1 Gy. Le tableau 3 montre que le risque de développer un cancer du sein est très élevé chez les patientes atteintes de tuberculose (Boice *et al.*, 1991a ; Howe and McLaughlin 1996). Conformément à ce qui a pu être observé chez les survivants des bombes atomiques (Thompson *et al.*, 1994), le risque diminuait à mesure que l'âge à l'exposition augmentait, le risque étant faible après la ménopause. À l'inverse, bien que les doses administrées dans le poumon aient été élevées, il n'y a pas eu d'excès de risque de cancer du poumon (Davis *et al.*, 1989 ; Boice *et al.*, 1991 ; Howe 1995), ce qui semble indiquer

que le potentiel cancérigène d'une irradiation fractionnée de la poitrine n'est pas très différent de celui d'une exposition aiguë, alors qu'une irradiation fractionnée des poumons s'avère moins cancérigène qu'une exposition aiguë. Des excès de risque relatif et de risque absolu significatifs au niveau de la mortalité par cancer du sein ont également été signalés pour une cohorte de 5573 patientes atteintes de scoliose, qui avaient subi des examens radiologiques fréquents dans les dernières années de l'enfance et à l'adolescence (Doody *et al.*, 2000). Le risque de mortalité par cancer du sein s'est accentué de manière considérable avec l'augmentation du nombre d'examens radiologiques et de la dose administrée. La relation dose-effet a été particulièrement forte chez les femmes qui avaient été exposées pour la première fois entre l'âge de 10 et 11 ans, c'est-à-dire au moment de la puberté. Malgré une irradiation fortement fractionnée, l'excès de

risque relatif (ERR) par Gy ( $ERR_{Gy} = 5,4$  ; intervalle de confiance/IC à 95 % = 1,2-14,1) concordait avec celui des survivantes des bombes atomiques âgées de moins de 20 ans au moment des bombardements ( $ERR_{5y} = 3,16$  ; IC 90 % = 1,6-5) (UNSCEAR 2000).

Les études sur les risques cancérigènes associés aux examens radiologiques subis dans la petite enfance ont utilisé en règle générale un modèle cas-témoins, les cas étant essentiellement des patients atteints de cancers de l'enfant (tableau 3). Shu *et al.*

(1994) et Infante-Rivard *et al.* (2000) ont signalé que la fréquence des examens radiologiques antérieurs avait été plus élevée chez les enfants atteints de leucémie aiguë lymphocytaire (LAL) que chez les témoins. Ces constatations s'appuient sur les informations recueillies au cours des entretiens menés avec les mères des patients atteints de cancer. Dans ces deux enquêtes, les auteurs ont tenté d'évaluer le biais de mémoire potentiel. Dans l'étude menée en Chine, Shu *et al.* (1994) ont demandé que soient signalés également les

Tableau 3 : Risques de cancers liés à l'exposition aux rayonnements ionisants résultant d'examens diagnostiques<sup>a</sup>

Étude	Modèle d'étude	Population ciblée	Sièges de cancer étudiés	Dose moyenne dans l'organe (Gy)	Constatations significatives
<b>Exposition à l'âge adulte</b>					
<b>Radiodiagnosics mixtes</b>					
États-Unis : Kaiser Permanente HMO Boice <i>et al.</i> , 1991	Cas-témoins	565 leucémies 318 lymphomes non hodgkiniens (NHL) 208 myélomes multiples 1390 témoins	Leucémie, NHL, myélome multiple	ND <sup>b</sup>	
États-Unis : Los Angeles Preston-Martin <i>et al.</i> , 1998	Cas-témoins	408 parotides 408 témoins	Glande parotide <sup>e</sup>	0,15	$ERR_{Gy} = 1,65 (0,52-3,4)$
Suède Inskip <i>et al.</i> , 1995	Cas-témoins	484 thyroïdes 484 témoins	Thyroïde	ND	
Suède Hallquist and Nasman, 2001	Cas-témoins	180 thyroïdes 360 témoins	Thyroïde	ND	
<b>Exposition à l'adolescence</b>					
<b>Radioscopie (dépistage de la tuberculose)</b>					
Massachusetts Boice <i>et al.</i> , 1991 <sup>a</sup>	Incidence dans la cohorte	2367 pers. exposées 2427 pers. non exposées	Sein <sup>c</sup>	0,79	$ERR_{Gy} = 0,40 (0,2-0,7)$
Davis <i>et al.</i> , 1989	Mortalité dans la cohorte	3585 pers. exposées 7100 pers. non exposées	Œsophage Poumon Leucémie	0,80 0,84 0,09	$ERR_{Gy} = 0,53 (-0,22-2,5)$ $ERR_{Gy} = -0,19 (<-0,2-0,04)$ $ERR_{Gy} = <-0,2 (<-0,2-4,5)$
Canada Howe 1995: Howe and McLaughlin, 1996	Mortalité dans la cohorte	25 007 pers. exposées 39 165 pers. non exposées	Sein Poumon	0,89 1,02	$ERR_{Gy} = 0,90 (0,55-1,39)$ $ERR_{Gy} = 0 (-0,06-0,07)$
<b>Scoliose</b>					
État-Unis Doody <i>et al.</i> , 2000	Mortalité dans la cohorte	4822 pers. exposées 644 pers. non exposées	Sein <sup>c</sup>	0,11	$ERR_{Gy} = 5,4 (1,2-14,1)$
<b>Exposition pendant l'enfance</b>					
<b>Radiodiagnosics mixtes</b>					
Shanghai Shu <i>et al.</i> , 1994	Cas-témoins	642 cancers chez l'enfant 642 témoins	Cancer de l'enfant <sup>c</sup> Leucémie aiguë <sup>c</sup> Cancer du cerveau Lymphome	ND ND ND ND	OR = 1,3 (1-1,7) OR = 1,6 (1-2,6) OR = 1,5 (0,8-3) OR = 1,3 (0,6-22)
Canada Infante-Rivard <i>et al.</i> , 2000	Cas-témoins	491 LAL 491 témoins	LAL <sup>d</sup>	ND 0 1 2+	# examens OR 1 1,04 1,61 (1,1-2,3)
États-Unis : Children's Cancer Group Shu <i>et al.</i> , 2002	Cas-témoins	1842 LAL 1986 témoins	LAL Cellule pré+B LAL <sup>d</sup>	ND ND	aucun ??

<sup>a</sup> adapté de UNSCEAR (2000) et Little (2002).

<sup>b</sup> ND : non disponible.

<sup>c</sup> significatif statistiquement à  $p = 0,05$ .

<sup>d</sup> LAL = leucémie aiguë lymphocytaire.

examens par ultrasons ; ils n'ont trouvé aucune relation entre leur fréquence et la LAL. Au Canada, Infante-Rivard et Jacques (2000) ont confronté les chiffres concernant la fréquence des examens radiologiques prénataux fournis par les mères des patients, des témoins de la population et des témoins des hôpitaux, avec ceux des dossiers médicaux de l'hôpital. Bien que les mères des trois groupes n'aient pas mentionné tous les examens, le taux de sous-déclaration ne différait pas de manière significative entre les cas et les témoins. Le risque lié aux rayonnements était plus élevé lorsque l'analyse était faite à partir des données des dossiers médicaux, ce qui concorde avec la diminution de risque généralement observée en cas d'erreur de classification non différentielle. Les données issues de cette enquête, qui ont été élaborées à partir d'un très petit nombre de cas et de résultats statistiquement non significatifs, semblent indiquer que l'association entre exposition aux rayonnements et leucémie chez l'enfant est peut-être modifiée par des polymorphismes dans les gènes de réparation de l'ADN. Deux autres études cas-témoins n'ont pas établi, quant à elles, de lien entre la leucémie chez l'enfant et les irradiations antérieures résultant de radiodiagnostic. Dans une étude menée sur une grande échelle, conduite dans le cadre du Children's Cancer Group (Shu *et al.*, 2002), l'existence d'un lien entre leucémie chez l'enfant et radiodiagnostic n'a pu être prouvée que pour un sous-groupe d'enfants atteints de LAL avec cellules pré-B. Cette étude toutefois n'a pas validé les dossiers médicaux. Dans une étude cas-témoins de cancers de l'enfant menée en Allemagne, les auteurs Meinert *et al.* (1999) n'ont pas noté de différence statistique majeure dans la fréquence des radiodiagnostic déclarés par les intéressés, mais les limites méthodologiques de cette étude rendent compliquée l'interprétation des résultats. Les doses individuelles n'ont été estimées dans aucune des enquêtes, et les résultats contradictoires pourraient donc s'expliquer en partie par des différences de distribution de doses potentiellement importantes.

Les connaissances disponibles sur l'exposition de l'adulte aux rayonnements ionisants à des fins diagnostiques proviennent

elles aussi, pour la plupart, d'études cas-témoins. En se fondant sur les données concernant la fréquence des examens radiographiques antérieurs obtenues au cours d'entretiens complets et détaillés avec des patients, Preston-Martin et ses collègues (Preston-Martin *et al.*, 1988, 1989) ont signalé l'augmentation des risques de leucémie et de cancer de la glande parotide liée à l'exposition de l'adulte aux radiodiagnostic dentaires et médicaux effectués plusieurs années auparavant, à une époque où l'exposition est supposée avoir été élevée (tableau 3). Une étude antérieure sur la validité des déclarations des patients concernant leurs radiographies dentaires, menée par ce même groupe (Preston-Martin *et al.*, 1985), a montré que le taux de sous-déclarations était le même pour les cas et les témoins. Little (2001) a évalué le  $ERR_{SV}$  pour les affections malignes de la glande salivaire à 1,65 (IC 95 % = 0,52-3,40), chiffre presque identique à son estimation de 1,59 (IC 95 % = 0,35-3,91) pour les survivants des bombes atomiques. En Suède, des chercheurs (Inskip *et al.*, 1995, Hallquist and Nasman 2001) ont évalué les examens radiologiques et le risque de cancer de la thyroïde sur la base des dossiers médicaux afin de déterminer de la façon la plus complète et objective possible les antécédents d'exposition de tous les cas et témoins. Aucune de ces études n'a pu établir de lien entre examens et risques de cancers, mais la plupart des expositions avaient eu lieu à l'âge adulte, et l'existence d'un lien entre l'exposition aux rayonnements à l'âge adulte et le développement du cancer de la thyroïde n'a pas été prouvée (Thompson *et al.*, 1994 ; Ron *et al.*, 1995). Dans une étude menée par Kaiser-Permanente, la différence observée au niveau de la fréquence des radiodiagnostic effectués sur 1091 adultes souffrant de malignités hématopoïétiques et 1390 témoins n'était pas significative statistiquement (Boice *et al.*, 1991<sup>b</sup>). Les doses individuelles n'étaient pas connues, mais le nombre moyen de radiographies était de 12, et 12 % environ des examens diagnostiques étaient des radioscopies à forte dose ou avec des films multiples. Les auteurs ont estimé la dose correspondant à 5-14 radiographies à une valeur de 0,1 à 50 mGy.



Stewart *et al.*, (1956) ont découvert dans un premier temps que l'exposition du fœtus aux rayonnements in utero à des fins diagnostiques doublait le risque de cancer et de leucémie chez l'enfant. Cette étude (Oxford Survey of Childhood Cancers) a ensuite été élargie pour englober plus de 15 000 cas de cancers de l'enfant, diagnostiqués entre 1953 et 1981, et un nombre égal de témoins. La prise en compte de nouveaux cas a ramené les risques à 1,4 environ, peut-être en raison de la diminution au fil des années de l'exposition des femmes enceintes aux examens radiologiques à des fins diagnostiques (Knox *et al.*, 1987). La plupart des autres études cas-témoins sur l'exposition du fœtus lors d'examens diagnostiques in utero montre que les risques de cancers solides et de leucémies sont 1,4 fois plus élevés lorsque les doses atteignent 10 à 20 mGy environ (UNSCEAR 1994). Après avoir passé en revue toutes les publications contenant une évaluation du risque de cancer chez l'enfant après une exposition aux rayonnements in utero, Doll and Wakeford (1997) ont conclu qu'une exposition du fœtus à des doses allant de 10 à 20 mGy environ augmentait le risque de 40 % environ. Bien que ce rapport de causalité ait donné lieu à des controverses (Boice and Miller 1999), les données, prises en bloc, semblent indiquer que des doses faibles d'exposition in utero augmentent le risque de cancer chez l'enfant, encore que l'ampleur du risque soit incertaine (UNSCEAR 2000). Des études publiées récemment (Naumburg *et al.*, 2001 ; Shu *et al.*, 2002) sont rassurantes puisqu'elles laissent entendre qu'une exposition in utero à des doses plus faibles, comme cela se fait maintenant, n'augmente pas sensiblement les risques de cancers chez l'enfant.

Les effets cancérogènes des fixations internes de radionucléides à des fins diagnostiques n'ont pas été décrits de manière satisfaisante. Le thorotrast, produit de contraste qui émet des rayonnements alpha, a été utilisé à travers le monde de la fin des années 1920 au début des années 1950 pour diverses procédures diagnostiques. Il a une demi-vie de 400 ans environ et, le corps ayant du mal à l'excréter, les patients ont été exposés à la radioactivité tout au long de leur vie. Les études épidé-

miologiques de suivi de milliers de patients traités avec ce produit font toutes état de risques élevés de maladie du foie, de cancers et de leucémies (Dos Santos Silva *et al.*, 1999 ; Mori *et al.*, 1999 ; van Kaick *et al.*, 1999 ; Travis *et al.*, 2001 ; Nyberg *et al.*, 2002). Les risques accrus ont persisté pendant 40 ans, voire plus. Par ailleurs, les patients exposés au thorotrast ont présenté un nombre beaucoup plus élevé d'aberrations chromosomiques que les patients non exposés (Platz *et al.*, 2000). Le lien entre les examens diagnostiques à l'iode 131, un radionucléide à faible transfert linéique d'énergie (TLE) qui se concentre dans la glande thyroïde et a une demi-vie de 7-8 jours, et le cancer de la thyroïde (Hall *et al.*, 1996 ; Hahn *et al.*, 2001) ou toute autre affection maligne (Holm *et al.*, 1989) n'a pas été établi de manière convaincante. Les doses d'irradiation résultant d'examens utilisant l'iode 131 sont extrêmement faibles dans la plupart des organes et tissus, mais la dose moyenne dans la thyroïde a atteint près de 1 Gy dans une étude de cohorte englobant près de 35 000 patients suédois soumis à des examens à l'iode 131. Les résultats négatifs concernant la thyroïde auxquels aboutit l'étude suédoise peuvent s'expliquer notamment par le fait que presque tous les patients évalués avaient été exposés aux rayonnements à l'âge adulte et par l'absence de jeunes enfants parmi ces patients. Dans l'étude allemande (Hahn *et al.*, 2001), bien que les patients fussent des enfants, les sujets exposés aux rayonnements avaient en moyenne 14,9 ans, et seuls 147 sujets avaient 10 ans ou moins. Seuls 789 sujets au total avaient été exposés, si bien que la probabilité de détecter un risque mineur était très faible. En effet, l'estimation du risque (RR = 0,9) avait un intervalle de confiance très large (IC 95 % = 0,1-5,1). Bien qu'il ne soit pas prouvé que l'utilisation de l'iode 131 à des fins diagnostiques chez l'adulte ait un effet cancérogène, il convient de réunir davantage de données pour clarifier les risques liés à l'exposition à des fins médicales chez l'enfant.

Little (2001, 2002) a comparé les coefficients de risques chez les survivants des bombes atomiques à ceux provenant des études menées sur des patients exposés au titre d'un diagnostic et a conclu que les

risques étaient plus faibles chez les patients irradiés que chez les survivants des bombes atomiques de même âge et de même sexe et suivis sur une période comparable. Il laisse entendre que cette différence pourrait s'expliquer non seulement par l'exposition à une dose plus faible, mais également par la variation des taux de cancers d'origine naturelle au Japon par rapport à la plupart des pays occidentaux dans lesquels les études ont été effectuées. Si les doses administrées dans la plupart des examens diagnostiques sont faibles, en raison des millions de personnes de tous âges qui les ont reçues, la dose collective est élevée. On se préoccupe beaucoup à l'heure actuelle de l'impact sur la santé d'une utilisation fréquente et répétée de tomodensitométries en acquisition volumique pédiatriques administrant des doses relativement fortes (Brenner *et al.*, 2001 ; Donnelly *et al.*, 2001 ; Slovis 2002).

### **RADIOTHÉRAPIE DANS LE CADRE D'AFFECTIONS BÉNIGNES**

La radiothérapie dans le cadre d'affections bénignes a été relativement courante de 1930 à 1960. Si ces traitements ont été en général efficaces, certains ont contribué à accroître les risques de cancers. Avec l'évolution des connaissances en matière de risques de cancers radio-induits et l'élaboration de nouveaux traitements, l'utilisation de la radiothérapie pour les affections bénignes a diminué. Les risques liés aux rayonnements ont été estimés pour les adultes traités pour des spondylarthrites ankylosantes, mastites post-partum, troubles gynécologiques bénins, lésions bénignes de l'appareil locomoteur et ulcères gastroduodénaux, et pour les enfants et adolescents traités pour des hémangiomes de l'épiderme, teignes du cuir chevelu, hypertrophies du thymus, affections bénignes de la tête et du cou, y compris hypertrophies des amygdales et acné (UNSCEAR 2000). Plusieurs de ces cohortes sont suivies depuis des décennies et continuent de fournir des informations sur l'irradiation partielle du corps, le plus souvent à des doses modérées. Les développements suivants concernent une sélection d'études récentes de suivi de cohortes qui fournissent des éléments importants

pour une meilleure compréhension de la carcinogénèse radio-induite.

La mortalité par cancers a été actualisée dans une cohorte de patients atteints d'ulcère gastroduodéal à Chicago sur un suivi de plus de 50 ans (Carr *et al.*, 2002). Dans cette cohorte de 1831 patients traités par une irradiation extrêmement forte de l'estomac (dose moyenne 15 Gy) et du pancréas (dose moyenne 14 Gy), une augmentation de la mortalité par cancers a été observée plus de 10 ans après le traitement sur la base d'une comparaison avec 1778 patients recevant d'autres traitements. Pour l'ensemble de la cohorte, l'excès de risque relatif /  $ERR_{Gy}$  était de 0,06 (IC 95 % = 0,02-0,10) pour le cancer de l'estomac et de 0,04 (IC = 0-0,08) pour le cancer du pancréas. Lorsque les études étaient limitées aux patients recevant une dose inférieure à 10 Gy, les risques étaient plus élevés ( $ERR_{Gy}$  = 0,20 ; IC 95 % = 0-0,73 et  $ERR_{Gy}$  = 0,34 ; IC 95 % = 0,09-0,89 pour la mortalité due respectivement au cancer de l'estomac et au cancer du pancréas). Étant donné les taux très élevés d'incidence et de mortalité par cancers naturels de l'estomac au Japon comparés à ceux enregistrés dans la plupart des populations occidentales, la méthode consistant à faire par extrapolation, à partir des données connues pour les survivants des bombes atomiques, des estimations de risques pour d'autres populations est discutable. L'étude sur l'ulcère gastroduodéal complète les rares données existant sur le cancer de l'estomac radio-induit. Les résultats montrent que, lorsque les doses sont supérieures à 10 Gy, les estimations en matière de risque de mortalité sont similaires à celles connues pour les survivants des bombes atomiques (Pierce *et al.*, 1996).

Les recherches effectuées sur des cancers de la thyroïde apparus après une irradiation à des fins médicales, notamment pour le traitement d'affections bénignes, ont permis de recueillir des données quantitatives importantes concernant les effets à faible dose, l'âge à l'exposition, le temps écoulé depuis l'exposition, l'influence d'un dépistage précoce sur l'incidence du cancer et l'estimation des risques liés aux rayonnements, les aspects cliniques des tumeurs radio-induites et les réarrangements RET (Schneider and Ron 2003). Les nombreuses

études sur l'irradiation chez l'enfant font toutes état d'une incidence accrue de cancers de la thyroïde ayant une significativité statistique, et les études sur les doses individuelles par organe montrent une relation dose-effet linéaire sans seuil (tableau 4). Une synthèse réalisée à partir de sept études épidémiologiques a établi l'ERR<sub>Gy</sub> à 7,7 (IC 95 % = 2,1-29) pour les personnes exposées avant l'âge de 15 ans. Il ressort également de cette synthèse que le risque continue d'exister tout au long de la vie et qu'il diminue brusquement avec l'augmentation de l'âge au moment de l'exposition (Ron *et al.*, 1995). En revanche, les données sur les risques liés à l'exposition à l'âge adulte sont très peu nombreuses. Parmi les survivants des bombes atomiques âgés de plus de 20 ans au moment des bombardements, aucun excès significatif de cancer de la thyroïde n'a été observé (ERR<sub>Gy</sub> = 0,1 ; IC 95 % = ≤ 0,23-0,75) (Thompson *et al.*, 1994).

Damber *et al.* (2001) ont constaté récemment un risque faible mais significatif de cancer de la thyroïde parmi 8144 patients traités par irradiation de la colonne cervicale pour des lésions bénignes de l'appareil locomoteur. Ces patients ont reçu une dose moyenne de 1 Gy environ dans la glande thyroïde, ce qui a donné un ERR<sub>Gy</sub> de 0,58. Aucun excès de risque n'a été observé parmi 19 271 patients qui souffraient également d'affections bénignes de l'appareil locomoteur mais qui ont été traités par radiothérapie sans exposition de la glande thyroïde. Cette étude, à l'instar d'autres menées sur des adultes atteints de cancer et conduisant à des risques faibles après une radiothérapie à forte dose, semble indiquer que le risque de cancers de la thyroïde augmente légèrement après une exposition aux rayonnements à l'âge adulte, mais que ce risque est bien inférieur à celui observé après une exposition pendant l'enfance.

Tableau 4 : Cancer de la thyroïde à la suite d'une radiothérapie chez l'enfant<sup>a</sup>

Étude	Référence	Dose moyenne	ERR <sub>Gy</sub>	ERA (10 <sup>4</sup> année-personne Gy) <sup>-1</sup>
Cancer chez l'enfant				0,4 (0,2-0,5)
Tuberculose, lymphadénite				7,7 (3,3-15)
Tête et cou (Chicago)				3,5 (2-5,9)
Lymphadénite du thymus				1,2 (0,7-1,8)
Hypertrophie du thymus (Rochester)				3 (2,2-4)
Hypertrophie des amygdales (Michael Reese)				38 (32-43)
Hémangiome (Stockholm)	Lundell <i>et al.</i> , 1994	0,3	4,9 (1,3-10)	0,9 (0,2-1,9)
Hyperplasie lymphoïde	Pottern <i>et al.</i> , 1990	0,2	5,9 (1,8-12)	9,1 (2,7-18)
Teigne du cuir chevelu (Israël)	Ron <i>et al.</i> , 1989	0,1	34 (23-47)	13 (9-18)
Teigne du cuir chevelu (New York)	Shore 1992	0,1	7,7 (<0-60)	1,3 (<0-10)
Hémangiome (Göteborg)	Lindberg <i>et al.</i> , 1995	0,1	7,5 (0,4-18)	1,6 (0,09-3,9)

<sup>a</sup> Adapté de Shore (1992) et UNSCEAR (2000).

Dans un nouveau suivi de cohorte, effectué dans le cadre de l'étude sur la teigne du cuir chevelu à New York (Shore *et al.*, 2002), une augmentation significative du risque de carcinome basocellulaire (ERR<sub>Gy</sub> = 0,6, IC 95 % = 0,3-1,1) a été observée parmi les patients irradiés de race blanche, mais sans augmentation du risque de carcinome squameux. Dans cette cohorte de 2224 patients irradiés et 1380 patients non irradiés atteints de teigne du cuir chevelu, un risque relatif constant a été observé au cours du temps, et une interaction entre l'exposition aux rayonnements et l'exposition aux rayons ultraviolets semble être

apparue. Il n'a pas été possible d'évaluer cette interaction, mais il a été constaté que l'augmentation du risque de mélanome radio-induit était plus importante dans les zones de la tête et du cou non couvertes par les cheveux qu'au niveau du cuir chevelu et n'apparaissait pas chez les patients de race noire. Il est important de noter que le risque diminuait d'environ 12 % par année d'âge supplémentaire au moment de l'exposition. Les excès de risques relatifs étaient très proches de ceux constatés dans l'étude sur la teigne du cuir chevelu menée en Israël (ERR<sub>Gy</sub> = 0,7, IC 95 % = 0,3-1,4) (Ron *et al.*, 1991) et de ceux des survivants

des bombes atomiques ( $ERR_{Gy} = 0,6$ , IC 95 % = 0,3-1,1) (Ron *et al.*, 1998<sup>a</sup>), même si les taux de mélanome naturel varient considérablement entre ces trois populations. Parmi les survivants des bombes atomiques, les excès de risques relatifs étaient similaires pour les parties du corps exposées aux rayons ultraviolets et les parties non exposées.

Si les effets cancérogènes de doses modérées de rayons X et gamma à des fins thérapeutiques sont relativement bien décrits, on sait en revanche peu de choses sur les radionucléides déposés en interne. L'iode 131 étant le traitement de choix pour l'hyperthyroïdie, une affection relativement courante, notamment chez les femmes, des informations supplémentaires sont nécessaires. Des études sur des cohortes de patients souffrant d'hyperthyroïdie ont été menées en Suède (Holm *et al.*, 1991 ; Hall *et al.*, 1992), en Angleterre (Franklyn *et al.*, 1998, 1999) et aux Etats-Unis (Ron *et al.*, 1998<sup>b</sup>). Le traitement a pour but d'administrer des doses d'irradiation suffisamment fortes dans la thyroïde pour tuer toutes les cellules ; la probabilité d'induction du cancer de la thyroïde est alors faible. Pourtant, une faible augmentation du risque d'incidence ou de mortalité par cancer de la thyroïde a été observée dans deux des trois cohortes (Franklyn *et al.*, 1999 ; Ron *et al.*, 1998<sup>b</sup>). Dans la mesure où la thyroïde concentre la plus grande partie de l'iode radioactif, les doses dans d'autres organes sont très faibles, et les chances de déceler des risques de cancers radio-induits statistiquement significatifs dans une étude épidémiologique sont limitées. En Allemagne, les patients souffrant de spondylarthrite ankylosante, traités par injection de Ra<sup>224</sup> à haut transfert linéique d'énergie, présentent un risque accru de sarcome osseux (55 patients observés, 0,2 cas attendu ; dose moyenne administrée dans les os = 31 Gy) et aussi de cancer du sein, du foie, du tissu conjonctif, des reins, de la thyroïde et de la vessie (Henrichs *et al.*, 1995 ; Spiess 1995 ; Nekolla *et al.*, 1999, 2000). Un accroissement des risques a été démontré, uniquement pour la leucémie ( $ERR_{Gy} = 2,4$ ), dans une autre étude menée sur des patients allemands atteints de spondylite ankylosante, traités avec des doses beaucoup moins fortes (dose moyen-

ne administrée dans les os ~ 6 Gy) de Ra<sup>224</sup> (Wick *et al.*, 1995, 1999). Dans la première étude, 24 % des patients avaient été traités avant l'âge de 20 ans (Spiess 1995), tandis que les patients mentionnés dans la deuxième étude ont presque tous été traités à l'âge adulte. Ainsi, la différence d'âge au moment de l'exposition dans les deux enquêtes pourrait expliquer, elle aussi, la divergence dans les résultats.

Lorsque les doses administrées sont modérées, ce qui est le cas la plupart du temps dans le traitement des affections bénignes, des excès de risques de cancers sont observés aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte dans le champ ou à proximité du champ de rayonnement. Par exemple, des excès de cancers de la thyroïde, de la glande salivaire et du système nerveux central ont été observés après une radiothérapie de la tête et du cou pour des affections bénignes. Toutefois, un cancer de la thyroïde radio-induit survient rarement après une exposition à l'âge adulte. La radiothérapie est de nouveau utilisée pour traiter les affections bénignes, notamment pour prévenir la resténose après une angioplastie, et pour traiter les malformations artérioveineuses et la dégénérescence oculaire grave. Bien que le nombre de cancers induits soit faible par rapport à celui des patients traités, les séquelles potentielles à long terme de la radiothérapie pour des affections bénignes doivent être prises en compte lors de l'évaluation des risques et



des bénéfiques des différents traitements disponibles.

## LA RADIOTHÉRAPIE POUR LE TRAITEMENT DU CANCER

Les affections malignes secondaires sont une complication grave de la radiothérapie à forte dose pratiquée contre les affections malignes. L'amélioration significative du traitement du cancer au cours des dernières décennies a permis une survie plus longue et a conduit à un nombre croissant de cancers secondaires radio-induits. Les cancers secondaires primitifs liés à la radiothérapie sont susceptibles de se développer après la plupart des premiers cancers primitifs si la survie est suffisamment longue, mais les risques d'affections secondaires sont particulièrement élevés après une radiothérapie du cancer chez l'enfant. Les types de cancers secondaires observés à la suite d'une radiothérapie effectuée pour un premier cancer sont généralement les mêmes que ceux observés dans toute population irradiée. Toutefois, étant donné que certains organes et tissus se trouvent dans le champ du faisceau, tandis que d'autres ne reçoivent que des rayonnements diffus, il peut se produire à la fois des effets à faible dose et à forte dose. Des articles complets et détaillés ont fait le point ces dernières années sur les cancers secondaires et leur association avec le traitement (Inskip 1999 ; Van Leeuwen and Travis 2001 ; Bhatia and Sklar 2002). Cette brève revue se limite donc aux études menées récemment et met l'accent sur les estimations de risque quantifiées et la relation dose-effet.

Les cancers secondaires apparus après une radiothérapie appliquée pour traiter un cancer chez l'enfant, une maladie de Hodgkin, un lymphome non hodgkinien et des cancers du sein, du tractus génital féminin et des testicules ont été étudiés dans le détail. Étant donné les risques élevés observés à la suite d'une radiothérapie et la possibilité d'obtenir du sang et/ou du tissu tumoral, les études sur des patients cancéreux sont idéales pour étudier les interactions entre l'exposition aux rayonnements et la sensibilité génétique. Un exemple d'interaction avec l'environnement génétique est observé parmi les

patients atteints de rétinoblastome, une affection maligne rare de l'œil touchant les enfants. Le recours à la radiothérapie pour soigner le rétinoblastome est courant, et les chances de survie sont élevées. Parmi les patients atteints de rétinoblastome héréditaire, le risque de développer un cancer secondaire est élevé. Dans une étude de suivi de cohorte de patients atteints de rétinoblastome, le taux d'incidence cumulée sur 50 ans d'une seconde affection maligne s'est élevé à 58,3 % ( $\pm$  8,9 %) chez les patients traités par radiothérapie et à 26,5 % ( $\pm$  10,7 %) chez les patients non traités par radiothérapie. Pour les patients atteints de rétinoblastome non héréditaire, le risque de cancers secondaires n'a pas augmenté de manière mesurable (Wong *et al.*, 1997).

Les seconds cancers sont l'une des principales causes de mortalité des survivants de la maladie de Hodgkin. Plus de 80 % des patients atteints de cette maladie sont traités par radiothérapie, fréquemment avec des doses fortes et des champs d'irradiation importants. Les enfants atteints de la maladie de Hodgkin présentent un intérêt tout particulier, le taux de survie à 5 ans dépassant 90 % (Jemal *et al.*, 2002) et le taux de second cancer étant relativement élevé. Chez les femmes ayant eu la maladie de Hodgkin dans leur enfance, un excès de cancer du sein radio-induit a été observé dans de nombreuses études (cf. revue de Clemons *et al.*, 2000), en particulier chez les patientes recevant une radiothérapie en mantelet (Bhatia *et al.*, 1996). Le cancer du sein secondaire radio-induit après une maladie de Hodgkin de l'enfant tend à apparaître à un âge relativement jeune (âge moyen 30-45 ans) (Clemons *et al.*, 2000). Chez les femmes qui ont été traitées par irradiation et qui ont survécu à la maladie de Hodgkin, le risque de cancer du sein est légèrement accru. L'effet de l'âge au moment de l'exposition correspond aux observations faites dans l'étude *Life Span Study* sur les survivants des bombes atomiques (Thompson *et al.*, 1994) ; toutefois, comme le montre le tableau 5, l'ampleur de l'excès de risque par unité de dose est moins importante chez les patients atteints de cancer (Little 2002).

Tableau 5 : risques de cancer secondaire faisant suite à une radiothérapie pour une première affection maligne<sup>a</sup>

Siège du cancer secondaire	Premier cancer traité par rayonnements ionisants	Étude	Âge au moment de l'irradiation	Dose moyenne (fourchette) Sv	Patients atteints de cancer ERR/Sv (IC 95 %)	LSS <sup>b</sup> ERR/Sv (IC 95 %)
Côlon	Col de l'utérus	Boice <i>et al.</i> , 1988	< 30->75	24 (0->51)	-0 (-0,01-0,01)	0,75 (-0,05-2,18)
Pancréas	Col de l'utérus	Boice <i>et al.</i> , 1988	< 30->75	1,9 (0->3,4)	-0,02 (-0,17-0,35)	-0,35 (-0,58- -0,12)
Poumon	Maladie de Hodgkin	Van Leeuwen and Travis 2001	< 45->55	7,2 (0->21)	0,37 (0,01-1,16)	1,23 (0,43-2,45)
Os	Cancer chez l'enfant	Tucker <i>et al.</i> , 1987	< 18	26,9 (0-159)	0,08 (0,03-0,18)	16,5 (2,6-157)
	Cancer chez l'enfant	Hawkins <i>et al.</i> , 1996	< 15	inc (0->75)	0,16 (0,07-0,37)	16,5 (2,6-157)
	Rétinoblastome	Wong <i>et al.</i> , 1997	< 17	33 (0-212)	0,19 (0,14-0,32)	16,5 (2,6-157)
	Col de l'utérus	Boice <i>et al.</i> , 1988	< 30->75	22 (0->32)	0,01 (-0,02-0,11)	-0,27 (-0,34- -0,21)
Sein	Col de l'utérus	Boice <i>et al.</i> , 1989	< 30->75	0,31 (0-0,98)	0,63 (0,56-2,66)	0,42 (0,15-1,46)
	Maladie de Hodgkin	Hancock <i>et al.</i> , 1993	4-81	inc (0-47)	0,03 (0,08-0,87)	1,76 (0,94-2,92)
	Maladie de Hodgkin	Bhatia <i>et al.</i> , 1996	1-16	30 (0-52)	0,36 (0,09-0,63)	2,07 (0,97-3,77)
	Sein controlatéral	Boice <i>et al.</i> , 1992	< 45->55	2,8 (0-7,1)	0,07 (-0,02-0,18)	0,42 (-0,15-1,46)
	Sein controlatéral	Storm <i>et al.</i> , 1992	< 45->55	2,5 (0->6)	-0,01 (-0,08-0,10)	0,42 (-0,15-1,46)
Utérus	Col de l'utérus	Boice <i>et al.</i> , 1988	< 30->75	165 (0->222)	0 (0-0,02)	-36 (-0,92-0,21)
Ovaire	Col de l'utérus	Boice <i>et al.</i> , 1988	< 30->75	32,1 (0->51)	0,01 (-0-0,06)	2,64 (0,42-7,20)
Rein	Col de l'utérus	Boice <i>et al.</i> , 1988	< 30->75	2 (0->3,4)	0,30 (-0,10-1,63)	-0,32 (-1,36-0,72)
SNC	Cancer chez l'enfant	Little <i>et al.</i> , 1998	0-17	6,2 (0-83)	0,19 (0,03-0,85)	0,96 (-1,08-4,41)
Thyroïde	Cancer chez l'enfant	Tucker <i>et al.</i> , 1991	< 18	12,5 (0-76)	1,1 (0,4-29,4)	5,84 (2,64-12,1)
	Col de l'utérus	Boice <i>et al.</i> , 1988	< 30->75	0,11 (0,01-0,24)	34,9 (-2,2->1000)	0,41 (-0,73-2,23)
Lymphome non hodgkinien	Col de l'utérus	Boice <i>et al.</i> , 1988	< 30->75	7,1 (0,5-25)	0,06 (-0,03-0,46)	-0,23 (-0,96-0,50)
Myélome multiple	Col de l'utérus	Boice <i>et al.</i> , 1988	< 30->75	7,1 (0,5-25)	0,01 (-0,05-0,27)	-0,23 (-1,02-0,55)
Leucémie	Col de l'utérus	Boice <i>et al.</i> , 1987	< 30->75	7,1 (0,5-25)	0,03 (-0,06-0,12)	5,17 (1,99-11,9)
	Cancer chez l'enfant	Tucker <i>et al.</i> , 1987	< 18	10 (0-38)	-0 (-0,03-0,09)	16,1 (7,22-37,6)
	Maladie de Hodgkin	Kaldor <i>et al.</i> , 1990	42	inc (0->20)	0,24 (0,04-0,43)	5,24 (3,58-7,55)
	Maladie de Hodgkin	Boivin <i>et al.</i> , 1995	< 15->55	inc (0->30)	0,01 (0-0,02)	5,24 (3,58-7,55)
	Cancer des testicules	Travis <i>et al.</i> , 1995	< 30->50	13,6 (7,9-24)	0,27 (0,02-1,2)	3,34 ((1,57-6,36)
	Cancer du sein	Curtis <i>et al.</i> , 1992	< 50->70	7,5 (0->11)	1,53 (-18,2-21,2)	8,2 (1,86-33,5)

<sup>a</sup> Adapté de Little (2002).

<sup>b</sup> Life Span Study (étude sur toute la durée de la vie).

Dans l'étude la plus vaste menée sur les seconds cancers apparus après la maladie de Hodgkin, une augmentation des risques de tous les seconds cancers a été observée parmi les patients traités par rayonnements, même après 25 ans (Dores *et al.*, 2002). Les patients ayant survécu à la maladie de Hodgkin et traités par radiothérapie présentaient également un risque accru de cancers de l'œsophage, de l'estomac, du rectum, du poumon, du sein, de la vessie, de la thyroïde, des os et du tissu conjonctif, de lymphome non hodgkinien et de leucémie aiguë non lymphocytaire. Toutefois, étant donné que l'étude englobait des patients de tous âges, certains des risques observés étaient dus aux risques élevés chez les patients traités à un âge jeune. Le cancer secondaire du poumon est l'affection maligne la plus courante qui apparaît après la maladie de Hodgkin (Travis *et al.*, 2002). Après correc-

tions en fonction de la consommation de tabac et du recours à la chimiothérapie, le risque de cancer secondaire du poumon semble augmenter avec la dose administrée dans la zone irradiée du poumon, même lorsque les doses dépassent 40 Gy. Chez les 222 patients atteints du cancer du poumon qui avaient survécu un an ou plus, le risque relatif de cancer du poumon était de 7,2 pour les patients recevant plus de 40 Gy (Travis *et al.*, 2002).

Il convient également de prêter attention aux cancers secondaires radio-induits chez les patients atteints de cancer des testicules, notamment dans la mesure où le cancer est diagnostiqué chez de nombreux patients lorsqu'ils sont de jeunes adultes et où les progrès réalisés en matière de traitement ont permis un allongement sensible de la survie, voire des guérisons complètes. Dans une étude internationale menée sur

18 567 patients atteints du cancer des testicules, dont l'âge moyen au moment du diagnostic était de 39 ans, 36 patients ont développé une leucémie dans les 17 années qui ont suivi le traitement de leur premier cancer ; parmi ces patients, 22 ont été traités par radiothérapie uniquement et deux autres par radiothérapie et agents alkylants. Les auteurs de l'étude ont constaté que le risque de leucémie secondaire était multiplié par 3 chez les patients soignés par radiothérapie (dose moyenne administrée dans la moelle osseuse de 12,6 Gy) sans chimiothérapie. Le risque de leucémie a augmenté avec la dose d'irradiation, le facteur de multiplication pouvant atteindre 20 chez les patients traités avec une dose  $\geq 20$  Gy (Travis *et al.*, 2000).

Little (2002) a procédé à une estimation des  $ERR_{sv}$  à partir d'études menées sur des patients atteints de cancer et des survivants des bombes atomiques, puis les a comparés (cf. tableau 5). Il a constaté que les risques étaient nettement moins élevés chez les premiers que chez les survivants des bombes atomiques ayant le même âge à l'exposition. Le risque plus faible associé à une radiothérapie à forte dose est vraisemblablement dû aux effets de la destruction des cellules. Bien que leur nombre absolu soit faible, les cancers secondaires radio-induits sont un effet tardif grave de la radiothérapie. Étant donné que les informations relatives à ces cancers sont de plus en plus nombreuses, les médecins sont davantage conscients des conséquences potentielles à long terme d'une radiothérapie à forte dose, et des efforts supplémentaires sont faits désormais pour réduire au minimum l'exposition des tissus et organes non tumoraux chaque fois que cela est possible. Les doses administrées dans le cadre de la radiothérapie ont été réduites pour la maladie de Hodgkin, le cancer des testicules et le cancer du sein. Par conséquent, l'incidence des cancers secondaires liés au traitement pourrait diminuer à l'avenir.

## CONCLUSION

Les nombreuses études épidémiologiques menées sur les rayonnements ionisants à des fins médicales constituent une documentation extrêmement riche et fournissent le complément indispensable aux études sur les survivants des bombes atomiques. En règle générale, leurs conclusions concordent avec celles des études réalisées sur les survivants des bombes atomiques, par exemple quant au fait qu'une exposition à un âge jeune semble augmenter le risque de tumeurs radio-induites et que les risques radio-induits semblent persister tout au long de la vie. Par ailleurs, les recherches médicales semblent indiquer que le fractionnement peut réduire l'excès de risque pour certains sièges de cancer comme le cancer du poumon et que des doses d'irradiation extrêmement fortes (de l'ordre de dizaines de Gy) diminuent le risque, probablement à cause de la destruction des cellules. Les survivants des bombes atomiques présentent un excès de risque relatif d'incidence pour tous les cancers 2 fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Il n'y a pas eu d'évaluation comparable de l'ensemble des différences selon le sexe dans les populations irradiées à des fins médicales. Cette question mérite que l'on y prête davantage attention.

Dans la mesure où l'utilisation des rayonnements en médecine est largement répandue et semble augmenter aux États-Unis, il est impératif de rassembler des données supplémentaires afin de quantifier les effets à long terme sur la santé de l'utilisation des rayonnements à des fins diagnostiques et thérapeutiques. Un suivi continu des cohortes existantes sera précieux pour évaluer les risques à vie. La constitution de cohortes de patients exposés à des protocoles diagnostiques et thérapeutiques nouveaux ou modifiés peut contribuer à résoudre les problèmes qui se posent dans ces nouveaux domaines.

# Épidémiologie des effets des rayonnements ionisants : apport des nouveaux résultats du suivi des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki

par Olivier Catelinois, Isabelle Thierry-Chef et Dominique Laurier – Laboratoire d'épidémiologie – Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN)

## Introduction

En août 1945, deux bombes atomiques, respectivement de 15 et 21 kilotonnes, ont été lâchées sur les villes d'Hiroshima et de Nagasaki au Japon (population totale d'environ 630 000 personnes). Les conséquences immédiates des deux explosions ont entraîné de l'ordre de 200 000 décès.

Dès 1945, une commission américano-japonaise fut chargée d'étudier les effets obser-

vés sur la santé chez les victimes des bombes atomiques (Atomic Bomb Casualities Commission-ABCC) ; en 1975, elle a été remplacée par la Fondation pour la recherche sur les effets de rayonnements (Radiation Effects Research Foundation – RERF) [Bard D. *et al.*, 1997]. Ces institutions successives ont initié de nombreuses études épidémiologiques telles que l'étude sur la durée de vie (*Life Span Study* – LSS) et celle sur la santé des adultes (*Adult Health Study* – AHS). Par



Premier plan : Fondation pour la recherche sur les effets des rayonnements (RERF-Nagasaki).



ailleurs, les effets de l'exposition in utero et les effets héréditaires ont été étudiés (cohortes des descendants de la première et la seconde génération). L'ensemble de ces études se poursuit de nos jours et apporte périodiquement de nouveaux résultats. Elles contribuent à la compréhension des effets à long terme d'une exposition aux rayonnements ionisants sur la santé, qu'il s'agisse de cancers ou d'autres maladies.

La cohorte *Life Span Study* (LSS) des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki apporte des connaissances de plus en plus détaillées sur les risques associés aux rayonnements ionisants et sur la relation dose-effet. Les résultats de la LSS sont aujourd'hui la première source de données pour les évaluations des risques de cancers radio-induits et pour la radioprotection. Les nouvelles analyses de la LSS étaient donc très attendues par l'ensemble des scientifiques œuvrant dans les domaines de la santé et des rayonnements ionisants.

Le rapport n° 13 de la RERF, publié en octobre 2003 (Preston DL. *et al.*, 2003), présente les résultats de l'étude de la mortalité par cancers solides et par pathologies non cancéreuses, sur la période 1950 – 1997. Il ajoute ainsi 7 années de suivi au précédent rapport [Pierce DA. *et al.*, 1996 ; Shimizu Y. *et al.*, 1999]. Le suivi de l'incidence, c'est-à-dire de l'apparition des maladies (en termes de nouveaux diagnostics et non de décès) a également été prolongé. Les résultats de l'étude de l'incidence devraient bientôt faire l'objet d'un rapport spécifique. La prolongation du suivi permet de mieux interpréter les modifications des risques radio-induits en fonction de différents facteurs tels que l'âge à l'exposition, l'âge atteint, le sexe... De plus, d'importants travaux ont été conduits ces dernières années afin d'affiner l'estimation des doses reçues par les individus présents au

moment de l'explosion. Ces travaux ont abouti en mars 2003 à la mise au point d'un nouveau système dosimétrique, le DS02 (Cullings HM. et Fujita S., 2003). Il a pour objectif de réestimer les doses d'irradiation reçues par les survivants en tenant compte des récents progrès de la dosimétrie.

### La *Life Span Study* (LSS)

La cohorte LSS est une cohorte de grande taille incluant des individus des 2 sexes et de tous âges. Elle comprend 86 572 individus présents dans un rayon de 10 km au moment de l'explosion et pour lesquels la dose a pu être reconstituée. Parmi ces individus, 7169 étaient dans un rayon de 3 km au moment de l'explosion.

Le suivi a débuté en 1950 et vient d'être complété jusqu'à fin 1997. Le suivi est très complet ; le nombre de « perdus de vue » ne représente que 0,2 % de l'effectif de départ. Au total, la cohorte comprend plus de 3 millions de personnes-années.

Le calcul du risque dans le rapport n° 13 repose sur le système dosimétrique de 1986 (DS86). Par rapport aux travaux antérieurs, l'analyse intègre la prise en compte des erreurs de mesure dans les estimations de doses. Parmi les 50 000 membres de la cohorte qui ont une dose estimée supérieure à 5 mSv, 75 % en ont une inférieure à 200 mSv.

### Nouveaux résultats

Un peu moins de 50 % des individus inclus dans la LSS étaient vivants au 31 décembre 1997. Tous les individus de plus de 40 ans au moment de leur exposition sont aujourd'hui décédés, moins de 10 % des individus ayant moins de 10 ans au moment de leur exposition sont décédés. Sur les 44 771 décès, environ 20 % sont dus à un cancer solide et plus de 70 % de ceux-ci sont dus à une pathologie non cancéreuse, comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1 : Répartition des personnes-années et des décès au sein de la *Life Span Study* selon les périodes de suivi

	1950-97	1991-97
Personnes-années	3 032 046	(363 845) 12 %
Décès	44 771	(6 715) 15 %
Cancers solides	9 335	(1 773) 19 %
Autres maladies	31 881	(4 782) 15 %

### Décès par cancers solides

9335 décès par cancers solides ont été enregistrés durant la période 1950-1997, dont 440 (4,5 %) sont attribuables à l'exposition aux rayonnements ionisants.

Un excès persiste, même plus de 50 ans après l'explosion. Ainsi, environ 25 % des cancers radio-induits sont survenus durant les 7 années de suivi supplémentaires qui ne représentent pourtant que 12 % des personnes-années. L'estimation du nombre de décès par cancers radio-induits chez les individus de moins de 20 ans au moment de l'explosion a plus que doublé durant les 30 dernières années de suivi de la cohorte LSS. Pour ceux qui avaient entre 20 et 39 ans, une augmentation plus légère est aussi observée.

L'étude confirme l'existence d'une relation dose-effet compatible avec une relation linéaire. L'estimation de l'excès de risque

relatif est concordante avec celle des analyses antérieures :  $0,47 \pm 0,06$  par Sv (pour un âge de 30 ans lors de l'exposition et un âge atteint de 70 ans, risque moyenné sur le sexe), c'est-à-dire que le risque de cancers solides est augmenté de 47 % lorsque l'exposition augmente de 1 Sv. Bien que cette relation dose-effet varie en fonction du sexe, de l'âge à l'exposition et de l'âge atteint, cet excès de risque relatif par unité de dose fournit un repère pour décrire les effets des rayonnements ionisants sur le risque de décès par cancers solides dans la cohorte LSS.

Le tableau 2 illustre la méthode utilisée par les auteurs pour déterminer à partir de quelle dose la relation dose-effet devient statistiquement significative. Dans les analyses antérieures, les individus de la cohorte étaient répartis en groupes de dose, et l'analyse cherchait à déterminer à partir de quel groupe l'excès de risque devenait

Tableau 2 : Estimations des excès de risque relatif par Sv pour différents intervalles de doses restreints (Preston *et al.*, 2003).

Intervalle de doses (Sv)	Excès de risque relatif par Sv (Et) <sup>a</sup>	P value <sup>b</sup>
0 - 0,05	0,93 (0,85)	0,120
0 - 0,1	0,64 (0,55)	0,300
0 - 0,125	0,74 (0,38)	0,025
0 - 0,15	0,56 (0,32)	0,045
0 - 0,2	0,76 (0,29)	0,003
0 - 0,5	0,44 (0,12)	<0,001
0 - 1	0,47 (0,10)	<0,001
0 - 2	0,54 (0,07)	<0,001
0 - 4	0,47 (0,05)	<0,001

<sup>a</sup>: Risque moyen à 70 ans en considérant une exposition à l'âge de 30 ans. Et : Écart type

<sup>b</sup>: Test de l'existence d'une augmentation du risque avec la dose. Une « p value » inférieure à 5 % indique que la relation estimée est statistiquement significative (pente différente de 0).

statistiquement significatif. Néanmoins, cette méthode dépendait fortement du choix du découpage et de la taille des groupes constitués. La méthode d'« intervalles de dose restreints », utilisée dans les nouvelles analyses répète l'estimation de la relation dose-effet sur des intervalles de dose en tronquant l'échantillon sur la dose maximale. Ainsi, toute l'information disponible au-dessous d'une dose donnée est prise en compte, et l'analyse teste bien l'existence d'une pente positive de la relation dose-effet et non l'observation d'un

excès de risque dans un groupe donné. Cette méthode avait déjà été utilisée en 2000 (Pierce and Preston 2000), et les résultats obtenus récemment concordent avec les résultats antérieurs. La relation dose-effet est statistiquement significative dès 0-125 mSv. L'excès de risque par Sv estimé sur des intervalles de doses restreintes (moins de 200 mSv) n'est pas plus faible que celui estimé sur l'ensemble des doses (0 à 4000 mSv). Il n'y a donc aucune indication d'une réduction du coefficient de risque aux faibles doses (tableau 2).

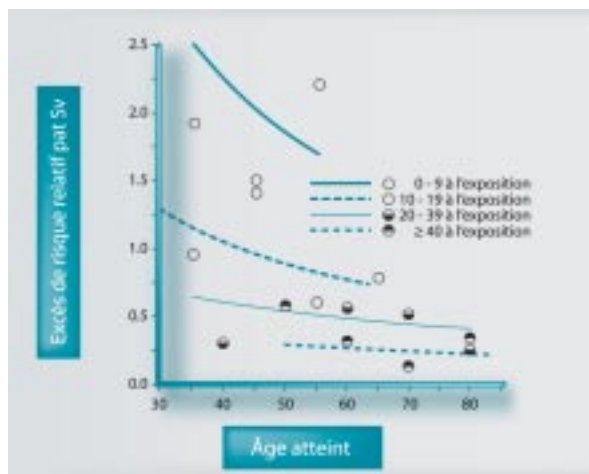


Figure 1 : Évolution de l'excès de risque par Sv en fonction de l'âge atteint et de l'âge au moment de l'exposition (Preston et al., 2003).

Les données confirment l'existence d'une réduction du risque relatif avec l'âge à l'exposition, mais montrent aussi, ce qui est nouveau, une diminution du risque relatif avec l'âge atteint (figure 1).

L'analyse confirme l'existence d'un risque de décès par cancers radio-induits pour la plupart des organes (œsophage, estomac, côlon, foie, vésicule biliaire, vessie, poumon, sein, ovaire). Néanmoins, il apparaît une hétérogénéité statistiquement significative entre les différents sites de cancers. Une augmentation significative de la mortalité par cancers solides avec la dose a été mise en évidence pour les cancers des sites suivants : œsophage, estomac, côlon, foie, vésicule biliaire, poumon, sein, ovaire et vessie. En revanche, ceci n'a pas été montré pour les cancers du rectum, du pancréas, de l'utérus et de la prostate (figure 2).

Dans un article publié parallèlement (Preston DL. et al., 2003), les auteurs indiquent que ces résultats sont globalement

cohérents avec ceux sur les données d'incidence à paraître prochainement.

### Décès par maladies non cancéreuses

L'analyse des données de la cohorte LSS permet d'observer une association significative entre l'exposition due aux bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki et le risque de décès par maladies non cancéreuses (Preston DL. et al., 2003). Les auteurs indiquent que ces résultats sont compatibles avec ceux observés dans l'étude sur la santé des adultes (AHS) qui inclut l'enregistrement de paramètres biologiques ainsi que l'exposition aux rayonnements ionisants et aux autres facteurs de risque des pathologies.

31 881 décès ont été enregistrés durant la période 1950-1997, dont 250 sont attribuables (0,8 %) à l'exposition aux rayonnements ionisants. L'analyse sur la période 1968-1997 confirme l'existence d'un excès associé à la dose, en particulier pour les accidents vasculaires cérébraux, les

Tableau 3 : Risques radio-induits de décès par cancer solide estimés sur la vie entière dans la cohorte *Life Span Study* après une exposition à 0,1 Sv (Preston et al., 2003).

Âge à l'exposition (années)	Sexe	Excès de risque vie entière (%)	Années de vies perdues	Risque spontané cumulé sur la vie entière (%)
10	Homme	2,1	13,0	30
	Femme	2,2	13,3	20
30	Homme	0,9	12,7	25
	Femme	1,1	14,4	19
50	Homme	0,3	10,2	20
	Femme	0,4	11,2	16

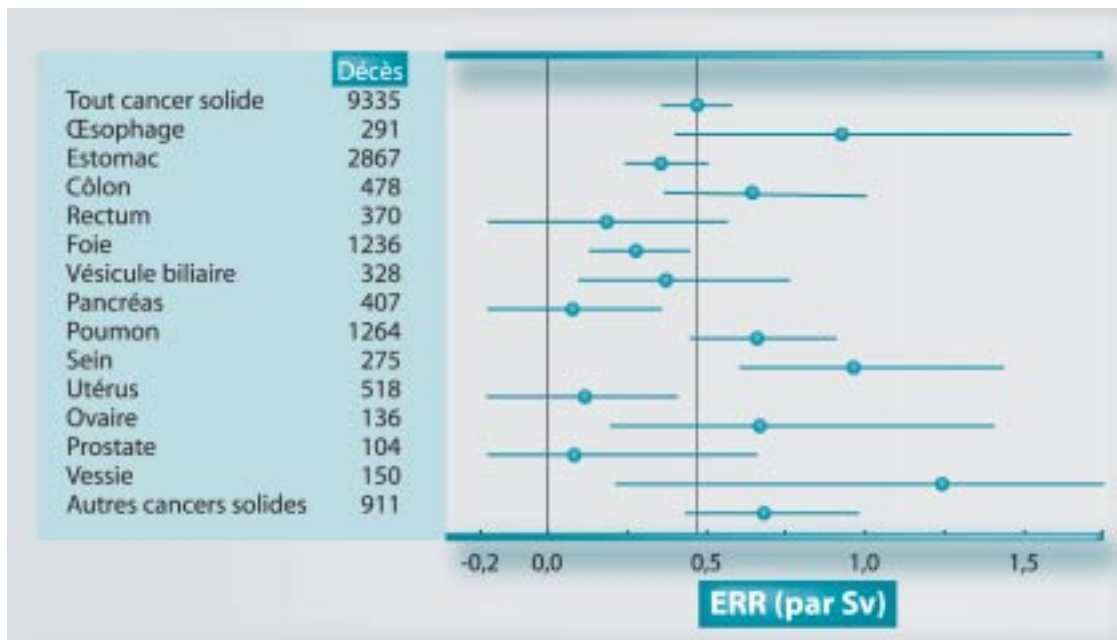


Figure 2 : Excès de risque relatif par Sv avec leur intervalle de confiance à 90 % pour des sites spécifiques de cancers solides. Les estimations sont moyennées sur le sexe (sauf pour sein, ovaire, utérus et prostate), pour l'âge à l'exposition et l'âge atteint moyens. Les ERR par Sv dont l'intervalle de confiance ne contient pas la valeur 0 indiquent une augmentation statistiquement significative du risque avec la dose (Preston *et al.*, 2003).

maladies cardiaques, respiratoires et digestives.

La relation dose-effet est compatible avec une relation linéaire. L'excès de risque relatif est de 0,14 par Sv (pour un âge de 30 ans lors de l'exposition et un âge atteint de 70 ans). La relation dose-effet est statistiquement significative à partir de l'intervalle de dose 0-750 mSv.

Les données suggèrent, comme pour les cancers solides, l'existence d'une réduction du risque (non statistiquement significative) relatif par Sv avec l'âge à l'exposition et avec l'âge atteint.

Par ailleurs, les auteurs soulignent l'existence d'un risque radio-induit significatif et élevé pour les maladies du sang et des organes hématopoïétiques (222 décès, excès de risque relatif par Sv = 1,9).

### Incidence des leucémies

L'étude du risque de leucémies au sein de la LSS a fait l'objet d'un rapport spécifique publié en 1994 (Preston DL. *et al.*, 2003). Les résultats ont porté sur le suivi de l'incidence de 1950 à 1987, incluant un total de 290 cas. Par rapport aux cancers

solides, il ressort que l'excès de risque pourrait être plus fort (32 % des cas observés étaient attribuables à l'exposition aux rayonnements ionisants) et surviendrait avec un délai de latence plus court (maximum d'excès observé entre 5 et 10 ans après l'explosion). L'excès de risque relatif à 1 Sv a été estimé à 3,9 (contre 0,45 pour les cancers solides). Les risques de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et de leucémie des cellules T de l'adulte ne seraient pas associés à la dose. Dans ce rapport, le modèle le plus adapté est un modèle d'excès de risque absolu, supposant une relation linéaire-quadratique sans seuil avec la dose (c'est-à-dire une augmentation linéaire avec la dose et le carré de la dose). L'analyse indique de plus une forte diminution de l'excès de risque avec l'âge à l'exposition ainsi qu'avec l'âge atteint.

La mise à jour des données sur le risque de leucémies devrait être prochainement publiée, conjointement avec un rapport sur les données de suivi de l'incidence. Néanmoins, les auteurs du rapport RERF n° 13 signalent que les résultats apporteront peu de modifications par rapport aux résultats déjà publiés.

## Nouveau système dosimétrique

Dès 1945, des systèmes d'investigation ont été mis en place pour estimer, le mieux possible, les doses sur quelques kilomètres autour du point d'impact des bombes (hypocentre).

En 1987, le système dosimétrique DS86 a permis d'estimer, par le calcul, les doses gamma et neutrons dans l'air. Toutefois, ces résultats calculés étaient incohérents avec les précédentes évaluations effectuées à partir des mesures de doses de neutrons. Les mesures sont en effet possibles grâce à l'activation par les neutrons de différents matériaux, les radio-isotopes ainsi produits émettant des rayonnements mesurables. Ces mesures ont été effectuées soit très vite après les bombardements grâce à l'activation de sulfure par les neutrons de forte énergie, soit dans les années 60 grâce à l'activation de cobalt par les neutrons thermiques, d'énergie plus faible.

Pour les neutrons thermiques, le système DS86 a estimé des doses plus faibles que celles mesurées pour les distances supérieures à 1 km de l'hypocentre. Bien que les doses de neutrons thermiques ne représentent qu'une faible part de la dose des survivants, ces différences ont contribué à mettre en doute le système dans son intégralité (Little MP., 2003). Ainsi, dans les dix ans qui suivirent, des mesures de cobalt et d'autres d'europlium, présent dans la roche, ont été

effectuées pour améliorer l'estimation des doses dues aux neutrons thermiques.

La dosimétrie des neutrons de plus forte énergie étant plus délicate, la technologie n'a pas permis pendant de nombreuses années de procéder à d'autres mesures de doses que celles réalisées sur le sulfure en 1945. Très récemment, une nouvelle technique de mesure de traces de nickel ( $^{63}\text{Ni}$ ) produit par l'activation du cuivre par les neutrons de forte énergie a été mise au point (Straume T. *et al.*, 2003). Pour une distance de 380 m, les doses mesurées par cette nouvelle technique sont inférieures à celles estimées par le système DS86 (la surestimation par le calcul est estimée à 35 %). Toutefois, pour des distances de 900 à 1500 m, correspondant à la zone principale de localisation des survivants, les données mesurées restent compatibles avec les calculs obtenus par le système DS86. Grâce à des méthodes de calcul plus récentes et plus fines, un nouveau système de calcul des doses (DS02) a été mis au point récemment (Cullings HM. *et al.*, 2003). Les nouvelles estimations de doses obtenues par le système DS02 sont en accord avec les mesures récentes de doses de neutrons ; l'incohérence révélée par l'utilisation du système DS86, concernant les doses de neutrons, est ainsi résolue.

Ce nouveau système a également permis de réduire l'incertitude sur les doses de rayonnement gamma, notamment en intégrant dans les calculs la géométrie et la composition des bâtiments des différents sites concernés pour estimer une dose in situ plutôt qu'une dose dans l'air.

L'ensemble de ces nouveaux résultats devrait être rapidement intégré dans le calcul des risques. Actuellement, la réestimation des doses de chacun des individus de la cohorte est actuellement en cours (RERF, 2003). Néanmoins, la prise en compte du nouveau système dosimétrique DS02 ne devrait pas entraîner de modification importante des estimations de risque par rapport aux estimations actuelles (Preston DL. *et al.*, 2003).

## Discussion

Les nouveaux résultats sont cohérents avec ceux des analyses précédentes, que ce soit



ceux issus de la cohorte LSS, ceux issus de l'étude AHS ou ceux issus des cohortes exposées aux rayonnements ionisants dans un cadre médical ou professionnel. 50 ans après l'exposition, un excès de décès est toujours observé. La prolongation du suivi a permis d'affiner les connaissances sur la relation dose-effet entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de décès par cancers ou par pathologies non cancéreuses. Néanmoins, plusieurs résultats apportent de nouvelles connaissances sur les effets à long terme des rayonnements ionisants qui pourraient avoir un impact en radioprotection.

- L'analyse confirme l'existence d'une association significative entre l'exposition due aux bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki et le risque de décès par maladies non cancéreuses. Les mécanismes d'une telle association ne sont pas connus, et ces résultats ne suffisent pas à affirmer l'existence d'une relation causale, mais ils soulignent la nécessité de recherches complémentaires dans ce domaine.

- Contrairement à ce qui avait été observé au cours des études antérieures, il n'apparaît pas de réduction du risque de cancers solides par unité de dose lorsque les analyses sont effectuées sur des intervalles de doses restreints. Les résultats ne supportent donc pas la nécessité d'un facteur de réduction de l'efficacité des rayonnements ionisants aux faibles doses.

- Une variation du risque de décès radio-induit en fonction de l'organe cible a été confirmée dans cette analyse. Ce résultat montre l'importance d'évaluer séparément le risque par site de cancer ou par pathologie non cancéreuse lorsque c'est possible.

- La description des risques en fonction de l'âge atteint et de l'âge à l'exposition confirme les résultats précédents acquis sur les tumeurs solides. Il n'est plus adéquat de dire que le risque de décès par cancers radio-induits par unité d'exposition pour un âge à l'exposition donné est constant tout au long de la vie de l'individu. Ces résultats vont avoir un impact direct sur les méthodes d'évaluation des risques radio-induits, et en particulier vont

compliquer l'utilisation de la dose collective comme indicateur d'effet sanitaire.

Néanmoins, il est également important de souligner les limites de ces analyses.

- La première limite est liée aux importantes variations des taux de mortalité de base au sein de la cohorte en fonction de la période de naissance. Il est possible que ces variations puissent biaiser les résultats obtenus concernant les variations du risque en fonction de l'âge à l'exposition ou de l'âge atteint. La seconde limite est que, selon le type de cancer considéré, un modèle de risque relatif (l'excès de risque radio-induit est proportionnel au taux de base) ou de risque absolu (l'excès de risque s'ajoute au risque de base) peut être préféré. La prolongation du suivi devrait dans l'avenir permettre d'apporter des éléments de réponse sur le rôle respectif de l'âge et du taux de base, et sur l'importance d'un biais potentiel. En l'état actuel des résultats, les auteurs recommandent la prudence, notamment en raison des incertitudes associées à la transposition des estimations de risques issues de la cohorte LSS à d'autres populations.

- La possibilité de biais ne peut être totalement écartée. Les auteurs rappellent qu'il est probable que la cohorte LSS ne représente qu'environ 50 % des survivants situés à moins de 3 km du lieu des explosions. Cette question de la représentativité de la population doit être gardée à l'esprit. De plus, durant la première décennie, la mortalité par maladies non cancéreuses était plus faible chez les survivants de la zone proche (moins de 3,5 km du lieu de l'explosion) que dans la zone distante (entre 3,5 et 10 km). Ce « healthy survivor effect » (différence de l'ordre de 15 % en 1950) serait dû notamment à des niveaux de qualité de vie différents (urbain-rural...). Pour limiter le biais potentiel induit par cette différence, le paramètre « qualité de vie » a été introduit dans l'estimation du taux de mortalité de base, et l'analyse du risque de maladies non cancéreuses a été limitée à la période 1968-1997.

- Il est important de conserver à l'esprit que les explosions atomiques ont entraîné une exposition aux rayonnements ionisants ponctuelle et essentiellement ex-

terne (rayonnements gamma et neutrons). Or différentes études épidémiologiques ont observé des variations des risques en fonction de la durée d'exposition, du débit de dose, du type de rayonnement ionisant et de la nature de l'exposition (interne ou externe). L'extrapolation des résultats de la LSS à des populations exposées de façon chronique ou à des expositions composites (internes et externes) doit donc être faite avec précaution.

### Conclusion

De par sa taille et la qualité du suivi, la *Life Span Study* est une étude majeure pour la connaissance des effets sur la santé des rayonnements ionisants. Les nouvelles analyses confirment l'existence d'une augmentation du risque de cancers solides dès l'intervalle de doses 0-200 mSv. La prolongation du suivi a permis d'affiner les connaissances sur la relation dose-effet entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de décès par cancers solides et par maladies non cancéreuses. Les résultats récents sur la mortalité devraient être complétés prochainement par d'autres publications sur le risque de leucémies et le suivi de la morbidité.

Même si les corrections de dose récentes ne devraient pas modifier les estimations de risque de façon importante (Preston DL.

et al., 2003), on peut déplorer que le nouveau système dosimétrique n'ait pas été utilisé dans les analyses de risque publiées récemment. Le nouveau système dosimétrique DS02, entériné au printemps 2003 (RERF, 2003), intègre des corrections sur le calcul des doses neutrons et améliore la précision des doses gamma en s'appuyant sur des estimations in situ. Le système DS02 devrait être utilisé dans les analyses futures de la LSS.

Fin 1997, 48 % des survivants sont encore en vie. Si la totalité des plus de 40 ans lors de l'exposition sont décédés, 90 % des moins de 10 ans lors de l'explosion sont toujours vivants. Les auteurs considèrent que 60 à 70 % des décès associés à l'exposition aux rayonnements ionisants sont encore à venir. Ce constat illustre bien la nécessité de prolonger le suivi à long terme de la LSS, et des études épidémiologiques de cohorte en général.

Enfin, même si la cohorte LSS est une cohorte de grande taille avec une très bonne qualité de suivi, elle ne peut apporter seule la réponse à toutes les questions posées par la radioprotection. Il est important de conduire des études épidémiologiques de qualité sur d'autres populations afin de confirmer les résultats obtenus et de les compléter, en particulier pour ce qui concerne les effets des expositions internes, chroniques ou répétées.

# Cancers thyroïdiens et radiations ionisantes

par Florent De Vathaire – Unité INSERM XR 521 – Institut Gustave Roussy (IGR)

L'association entre l'exposition aux rayons X et l'incidence du cancer différencié de la thyroïde a été mise en évidence en 1950 par Duffy et Fitzgerald (Duffy BJ. *et al.*, 1950), qui avaient retrouvé des antécédents de radiothérapie pour hypertrophie du thymus chez 9 des 28 enfants chez lesquels ils avaient diagnostiqué un cancer de la thyroïde. Ces enfants avaient entre 4 et 18 mois lors de la radiothérapie. Cette association a tout d'abord été contestée en 1956 (Uhlmann EM. *et al.*, 1956), mais confirmée par la suite dans un grand nombre d'études.

L'étude épidémiologique des cancers radio-induits de la thyroïde doit prendre en considération 2 spécificités. D'une part, le cancer différencié de la thyroïde ayant un très bon pronostic, les études de mortalité sont très peu informatives. D'autre part, le nombre de cancers thyroïdiens diagnostiqués dépend des pratiques médicales. En particulier, le dépistage, à l'aide de l'échographie par exemple, entraîne une augmentation drastique du nombre de cancers diagnostiqués (Shore RE. *et al.*, 1992), dont la plupart ne l'auraient pas été sans ces investigations.

## Irradiation externe à débit élevé

Une analyse conjointe publiée en 1995, portant sur 7 études de cohortes incluant les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki, et 6 études de cohortes de patients traités par radiothérapie, a conduit au consensus suivant : une dose d'un Gy délivrée dans l'enfance par des rayons X ou gamma à débit élevé augmente d'un facteur 8 (intervalle de confiance de 2 à 30) le risque de cancer de la thyroïde (De Vathaire F., 1999). Cela équivaut à 44 cas supplémentaires (intervalle de confiance de 20 à 100) par an pour 100 000 personnes ayant reçu une dose de 1 Gy. Les deux principales études publiées après cette méta-analyse (De Vathaire F. *et al.*, 1999 ; Lundell M. *et al.*, 1994) conduisent à des risques relatifs similaires, mais à des excès absolus de cas plus faibles.

Toutes ces études ont conclu à une latence d'environ 10 ans entre l'irradiation et l'apparition d'un excès de cancer de la thyroïde. Cette notion de latence dépend cependant de la taille de la cohorte. Plus la cohorte est importante, plus grande est la probabilité d'observer un cancer rapidement.

Toutes ces études ont montré que le nombre de cas en excès chaque année continuait de croître durant au moins 40 ans après l'irradiation (De Vathaire F. *et al.*, 1999 ; Lundell M. *et al.*, 1994 ; Ron E. *et al.*, 1995), même si le facteur multiplicatif de risque commençait à décroître 15 ans après l'irradiation.

Le risque relatif et le risque absolu de cancer différencié de la thyroïde sont beaucoup plus élevés lorsque l'exposition aux rayonnements ionisants survient durant l'enfance. La relation entre la dose de rayonnements ionisants reçue sur la thy-



Scintigraphie thyroïdienne



roïde durant l'enfance, et le risque relatif de cancer thyroïdien est linéaire entre 100 mSv et plusieurs Sv. A ce jour, aucune étude n'a pu montrer d'augmentation de risque de cancers de la thyroïde pour des irradiations survenues à l'âge de 45 ans ou plus (Boice JDJ. *et al.*, 1988 ; Adjadj E., 1995). Cela a été récemment confirmé dans une étude menée à l'Institut Gustave Roussy sur 7711 femmes traitées pour un cancer du sein, dont 71 % par radiothérapie, et qui avaient reçu une dose moyenne de 9,4 Gy à la thyroïde (Adjadj E. *et al.*, 2003).

L'étude du fractionnement de la dose sur le risque de cancers thyroïdiens survenant après radiothérapie n'a été possible que dans deux études, dont aucune n'a pu montrer d'effet de ce facteur. La puissance de ces études était cependant faible (Shore RE. *et al.*, 1992 ; De Vathaire F. *et al.*, 1999).

### **Irradiation externe à faible débit**

À ce jour, aucune augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde n'a pu être mise en évidence chez les travailleurs de l'industrie nucléaire, mais les 3 grandes études de cohorte publiées à ce jour ne portent que sur la mortalité par cancer, et non sur l'incidence, ce qui diminue leur puissance statistique.

Un excès de cancers thyroïdiens après examens radiologiques répétés, s'il existe, sera très difficile à mettre en évidence. En effet, l'excès de risque attendu est faible et, le cancer de la thyroïde étant rare dans la population générale, cela impliquerait d'effectuer des études de cohorte de très grande taille. D'autre part, les études cas-témoins sont très difficiles à interpréter à cause du biais d'anamnèse lorsque l'exposition est estimée à partir des déclarations des cas et des témoins, sans validation à partir de dossiers médicaux.

Cinq études cas-témoins ont porté sur le rôle des examens radiologiques répétés dans le risque de cancer de la thyroïde (Ron E., 1986 ; Hallquist. *et al.*, 1994 ; Wingren G. *et al.*, 1993 ; Inskip PD. *et al.*, 1995 ; Wingren G. *et al.*, 1997). Dans 4 études, l'exposition a été reconstituée à partir des déclarations des cas et des

témoins durant un entretien en face à face, sans possibilité de validation. Parmi celles-ci, 3 études ont conclu à une association entre la dose cumulée à la thyroïde délivrée par les examens radiologiques répétés durant l'enfance et/ou l'âge adulte, de l'ordre du mSv, et le risque de cancer différencié de la thyroïde (Hallquist A. *et al.*, 1994 ; Wingren G. *et al.*, 1993). La quatrième étude n'a pas mis en évidence de relation dose-effet (Ron E., 1986). La seule étude cas-témoins qui soit fondée sur des dossiers radiologiques hospitaliers est aussi la plus importante et porte sur 484 cas et 484 témoins. Elle n'a montré aucune association entre la dose cumulée de rayonnements ionisants délivrée par les examens radiologiques et le risque de cancers thyroïdiens (Inskip. *et al.*, 1995). Dans cette étude, une attention particulière a été portée au recueil des informations sur les examens radiologiques reçus durant l'enfance, et aucune relation n'a été mise en évidence (Inskip. *et al.*, 1995). En l'absence d'un biais d'anamnèse, les résultats de cette dernière étude sont beaucoup plus convaincants que ceux des études fondées sur des interrogatoires.

À ce jour, aucune étude n'a porté spécifiquement sur le risque de cancers de la thyroïdes après examens radiologiques répétés dans l'enfance. Des études de cohortes américaines et canadiennes sur les radioscopies durant le traitement de scoliose ne portent que sur le cancer du sein, et les études sur les effets de la radioscopie durant la pose de cathéter cardiaque ne portent que sur la mortalité par cancer et sont donc très peu informatives. De plus, dans ces cohortes, la dose reçue à la thyroïde était extrêmement faible.

### **Iode 131**

Il semble que, chez les adultes, l'administration d'iode 131 n'augmente que très faiblement ou pas du tout le risque de cancers de la thyroïde.

Une étude sur près de 10 000 sujets traités par iode 131 pour hyperthyroïdie (Holm LE. *et al.*, 1991), et une étude de 35 000 sujets ayant reçu de l'iode 131 à visée diagnostique (Holm LE. *et al.*, 1989), ont montré que l'administration d'iode 131 chez l'adulte, conduisant à des doses de l'ordre

de 100 Gy (Holm LE. *et al.*, 1991) et de 0,5 Gy (Holm LE. *et al.*, 1989) respectivement, n'augmente pas le risque de cancers de la thyroïde. Cette dernière étude a été récemment actualisée, et les résultats en ont été confirmés (Dickman PW. *et al.*, 2003).

Ces résultats vont dans le sens des résultats des études sur les liquidateurs de Tchernobyl. En particulier, un examen thyroïdien approfondi de 1984 liquidateurs estoniens, réalisé en 1995, n'a permis de mettre en évidence aucune relation entre la dose reçue ou la durée de travail sur le site, et l'incidence des nodules de la thyroïde (Inskip PD. *et al.*, 1997). Une seule étude, portant sur les liquidateurs russes, a conduit à une conclusion inverse, mais elle est généralement considérée comme entachée d'un important biais de sélection (Ivanov VK. *et al.*, 1997). Des informations supplémentaires seront probablement apportées par les études sur les populations vivant aux alentours du centre d'essais nucléaires russes de Semipalatinsk, mais les données actuelles sont trop parcellaires et ne concernent que les enfants (Zaridze DG *et al.*, 1994).

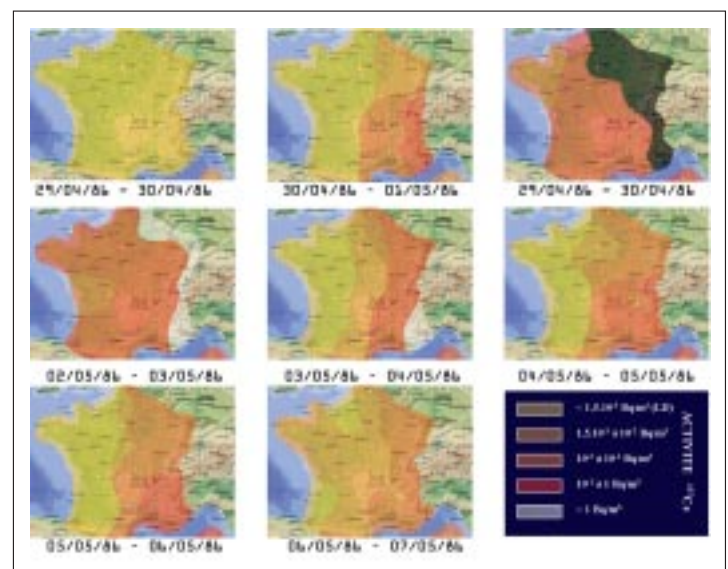


Pour ce qui est des essais nucléaires effectués par les USA et l'Angleterre, aucune étude n'a montré d'augmentation de risque chez les populations adultes au moment des essais nucléaires. Certaines études sont imprécises et ne présentent pas de résultats détaillés par catégorie d'âge au moment des essais (Hamilton TE. *et al.*, 1987 ; Johnson CJ., 1984) ou ne concernent que les enfants.

L'étude la plus importante, portant sur 12 657 cas de cancers thyroïdiens, ne conclut cependant à aucune augmentation du risque chez les sujets âgés de plus d'un an au moment des essais (Gilbert ES. *et al.*, 1998). Enfin, les études concernant les essais anglais ne portaient que sur la mortalité (Gilbert ES. *et al.*, 1998). Une étude sur les essais réalisés par la France est en cours.

Suite à l'accident de Tchernobyl, survenu le 26 avril 1986, les enfants des pays les plus exposés aux retombées du nuage radioactif, à savoir la Biélorussie, l'Ukraine et la Russie, ont été victimes d'une épidémie de cancers thyroïdiens (Likhtarev IA. *et al.*, 1995). Cette épidémie a été plus importante et surtout plus précoce qu'attendue d'après les connaissances des scientifiques au moment de cet accident (Likhtarev IA. *et al.*, 1995). Cette épidémie persiste toujours à l'heure actuelle (Ivanov VK. *et al.*, 2003).

En France, les dépôts d'iode 131, ont été concentrés sur l'Est du pays, avec une variabilité à l'intérieur de cette zone, directement corrélée aux pluies survenues durant le passage du nuage radioactif. Dans cette zone, l'activité moyenne surfacique d'iode 131 a été estimée à 45 000 Bq/m<sup>2</sup>, valeur à partir de laquelle des estimations de doses à la thyroïde ont été effectuées, sur la base de régimes alimentaires moyens. Ainsi, la dose moyenne à la thyroïde était de 1,9 mSievvert (mSv) chez



Progression du nuage de Tchernobyl sur la France entre le 29 avril et le 7 mai 1986.

les enfants de 0 à 6 mois, de 7,9 mSv chez ceux âgés de 7 mois à 4 ans, de 4,5 mSv chez ceux âgés de 5 à 9 ans, et de 2,5 mSv chez ceux âgés de 10 à 14 ans. Bien que ces estimations moyennes cachent probablement des variations individuelles importantes, elles sont cependant très faibles, de l'ordre de 100 fois moins que les doses reçues par les enfants de Biélorussie. À partir de coefficients de risque établis pour des irradiations externes (seules disponibles à ce jour), l'IRSN a estimé que l'accident de Tchernobyl ne pouvait avoir été responsable que d'un excès d'une vingtaine de cas de cancer de la thyroïde entre 1990 et 2000 chez les enfants de l'Est de la France âgés de moins de 15 ans au moment de l'accident, soit un excès de risque relatif de 10 % par rapport aux 212 cancers spontanés survenus durant la même période (Verger P. *et al.*, 2003).

Il faut rappeler, par ailleurs, que chez l'enfant il existe une contradiction apparente entre les résultats des études sur l'usage médical de l'iode 131 (Holm LE. *et al.*, 1991 ; Holm LE. *et al.*, 1989 ; Dickman PW. *et al.*, 2003) qui n'ont pas montré d'augmentation de risque, et les observations faites dans les régions contaminées par l'accident de Tchernobyl. Cette contradiction apparente pourrait avoir 2 explications : la plus communément avancée est la faible taille des études médicales : 600 sujets jeunes de 13 à 40 ans traités pour hyperthyroïdie (Holm LE. *et al.*, 1991), 1930 sujets de moins de 20 ans ayant reçu de l'iode à visée diagnostique (Holm LE. *et al.*, 1989). Étant donné la longueur de la période de suivi dans ces études, et l'importance des doses reçues à la thyroïde, cette explication n'est peut-être pas suffisante. Une autre explication pourrait venir de la contamination des enfants évacués de la région de Tchernobyl par des radio-isotopes de l'iode à durée de vie plus cour-

te que celle de l'iode 131, qui entraînent des débits de dose plus importants (Balonov M. *et al.*, 2003). Enfin, le rôle de la déficience iodée dans le risque de cancer thyroïdien radio-induit est très fortement suspecté (Shakhtarin W. *et al.*, 2003).

### Conclusion

Les effets de l'irradiation externe de la thyroïde, à l'âge adulte comme dans l'enfance, sont actuellement bien connus. L'usage thérapeutique des rayons X et gamma augmente le risque de cancers thyroïdiens, que la radiothérapie ait lieu chez l'adulte jeune ou durant l'enfance. Cependant, l'importance du risque décroît très fortement avec l'âge à la radiothérapie. A ce jour, aucune étude n'a montré de manière convaincante une augmentation du risque de cancer de la thyroïde après examens radiologiques répétés. Toutefois, une seule étude réellement informative, mais négative, a été réalisée sur le risque lié aux examens radiologiques répétés durant l'enfance, ce qui est insuffisant.

Les effets de l'iode 131 sont bien connus chez les adultes, mais pas chez les enfants. Chez ceux-ci, la plus grande partie de l'information disponible provient d'accidents dont la dosimétrie est très imprécise, et qui peuvent avoir exposé les populations à d'autres radio-isotopes de l'iode à vie plus courte. Enfin, les conséquences à long terme des contaminations importantes par l'iode 131 chez les enfants restent inconnues.

En conclusion, les informations dont on dispose actuellement sur les effets cancérogènes des faibles doses sur la thyroïde des enfants sont encore insuffisantes et contradictoires. Cela justifie la réalisation d'études plus approfondies sur le sujet, à la condition qu'elles soient bien ciblées et disposent de la puissance statistique nécessaire.

# Cancers secondaires des radiothérapies

par Florent de Vathaire – Unité INSERM XR 521 – Institut Gustave Roussy (IGR)

## Introduction

Depuis maintenant plus de 20 ans, on assiste à une augmentation régulière de la survie des sujets traités pour un cancer. Limitée au début des années 1980 à certaines localisations rares, telles que le cancer différencié de la thyroïde, le séminome, ou la maladie de Hodgkin (Tubiana M. *et al.*, 1983) et aux cancers de l'enfant (Terracini B. *et al.*, 2001), cette amélioration touche maintenant certains des cancers les plus fréquents, comme le cancer du sein (Sant M. *et al.*, 2003) et le cancer colorectal, et est due à la fois aux progrès thérapeutiques et à ceux du dépistage (Sant M. *et al.*, 2001).

Aujourd'hui, 2 à 3 % des personnes vivants en Europe ont eu un cancer durant leur vie, traité il y a plus de 2 ans, et en ont été guéris. En France, ces « survivants » d'un cancer sont maintenant plus d'un million, dont plus de 20 000 survivants d'un cancer de l'enfant (Colonna M. *et al.*, 2000). La radiothérapie a fait partie de leur traitement dans plus de la moitié des cas.

La radiothérapie et la chimiothérapie, qui constituent les traitements de base de la plupart des localisations de cancers, ont des effets iatrogènes importants, en particulier des effets carcinogènes. Ces effets s'expliquent par le mode d'action de ces 2 thérapeutiques, qui ne sont efficaces au niveau de la tumeur qu'en raison de leur cytotoxicité. Si les effets iatrogènes à court terme, qui sont évalués au moyen d'études réglementées, sont souvent bien cernés, il n'existe toujours pas de modèle prédictif de leur toxicité à long terme.

Bien que des progrès aient été réalisés avec l'utilisation des électrons et des particules plus lourdes, ainsi qu'avec les techniques de curiethérapie à haut débit, aucune technique de radiothérapie ne peut à

ce jour restreindre l'irradiation aux seuls tissus tumoraux. Les doses de radiation délivrées hors des volumes cibles sont, dans la plupart des cas, suffisamment importantes pour augmenter le risque de survenue ultérieure d'un autre cancer dans les tissus voisins, ou même à distance, du volume cible. L'amélioration des protocoles de radiothérapie et l'abandon de l'utilisation de rayons X à faible énergie ont limité les doses reçues à la peau, mais n'ont pas entraîné à ce jour de réduction significative de l'irradiation des tissus sains.

À titre d'exemples :

- La radiothérapie d'un néphroblastome localisé, chez un bébé d'1 an, par 2 faisceaux antéro-postérieurs ciblés sur le lit tumoral et les relais ganglionnaires, avec un accélérateur produisant des rayons X de 4 MeV et délivrant 25 Gy aux volumes cibles, irradie la totalité du thorax et de l'abdomen de l'enfant à une dose égale ou supérieure à 0,3 Gy. Les doses délivrées durant la radiothérapie d'une maladie de Hodgkin sont nettement plus élevées (Shamsaldin M. *et al.*, 1998).
- Dans une étude cas-témoins incluse dans une cohorte de 7711 femmes traitées pour un cancer du sein, la dose moyenne reçue par les témoins à la thyroïde était de 9,4 Gy (Rubino M. *et al.*, 2003). Par ailleurs, même la radiothérapie d'un cancer du sein, localisé à l'aide de 2 seuls faisceaux tangentiels délivrant 50 Gy aux volumes cibles, irradie la thyroïde à une dose moyenne d'environ 0,5 Gy.
- Même l'iode 131 utilisé pour le traitement des cancers de la thyroïde n'irradie pas que cet organe, et délivre des doses de radiation significatives hors de la thyroïde, notamment à la moelle osseuse active (M'Kacher R. *et al.*, 1997), à la vessie

(Bolster AA. *et al.*, 1993-2008) et sur l'ensemble du tractus digestif.

Il n'est pas possible de prédire les risques cancérogènes secondaires à long terme dus à la radiothérapie à l'aide des don-

nées provenant de populations irradiées dans des conditions totalement différentes, les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki, par exemple.

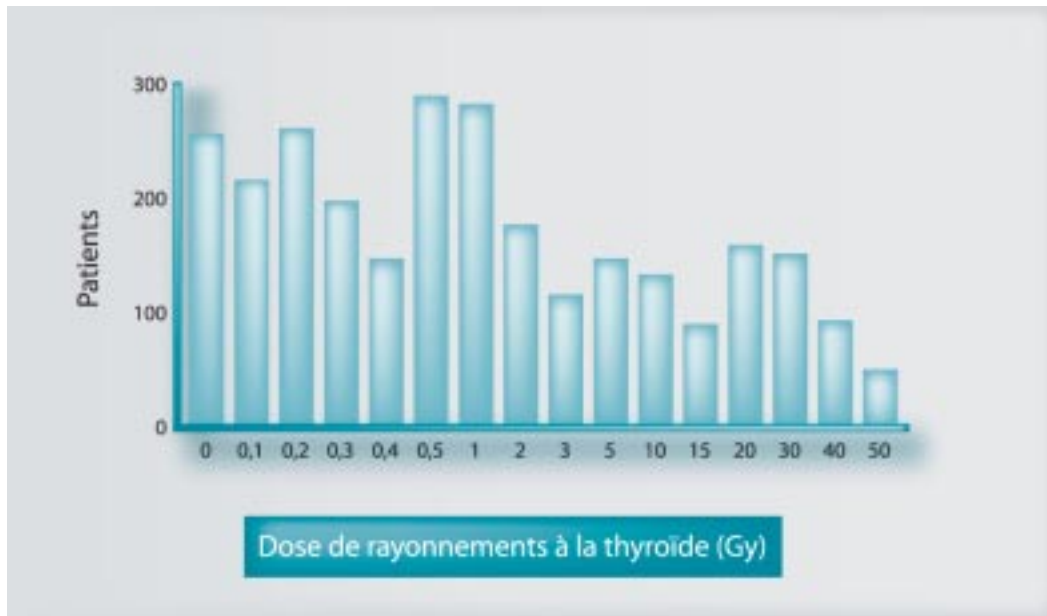


Figure 1 : Distribution des doses de radiation reçues à la thyroïde par 3100 enfants traités par radiothérapie pour un cancer solide en France et en Angleterre entre 1943 et 1985 (De Vathaire F. *et al.*, 1999).

L'étude pertinente du risque de cancer radio-induit secondaire à une radiothérapie nécessite donc une connaissance précise des doses de radiation reçues aux différents organes du corps par les patients. Elle nécessite la réalisation d'études épidémiologiques portant sur des populations importantes suivies sur de longues périodes. Enfin, pour être informatives, la conception de ces études doit permettre de contrôler le rôle propre de la chimiothérapie et du premier cancer lui-même dans le risque de cancer secondaire.

### Radiothérapie pour un cancer de l'enfant

Les résultats suivants peuvent maintenant être considérés comme acquis concernant les conséquences des traitements effectués dans les années 80 ou auparavant :

- Le taux « spontané » de cancers ultérieurs observé chez les sujets qui ont été guéris par chirurgie seule n'est pas sensiblement différent de celui de la population générale (De Vathaire F. *et al.*, 1999).

- Durant au moins 30 années suivant leur traitement, les enfants traités par radiothérapie seule sont soumis à un risque de cancers 5 à 10 fois plus élevé que la population générale. Ce facteur n'est pas constant au cours du temps. Il correspond à un risque relatif stable durant près de 15 ans. Ensuite, ce risque relatif décroît d'environ 5 % par an (De Vathaire F. *et al.*, 1999 ; De Vathaire F. *et al.*, 1995), mais l'excès absolu de risque ne décroît pas. Le risque observé après chimiothérapie seule est à peu près similaire. En revanche, les sujets traités par l'association de ces 2 thérapeutiques ont un risque de développer ultérieurement un cancer au moins 20 fois supérieur à celui de la population générale. La forme temporelle du risque de cancer secondaire dû à la chimiothérapie et à l'association chimiothérapie et radiothérapie est la même qu'après radiothérapie seule (De Vathaire F. *et al.*, 1999).

- Les leucémies sont peu fréquentes après radiothérapie seule, et sont surtout associées à certaines chimiothérapies, en parti-

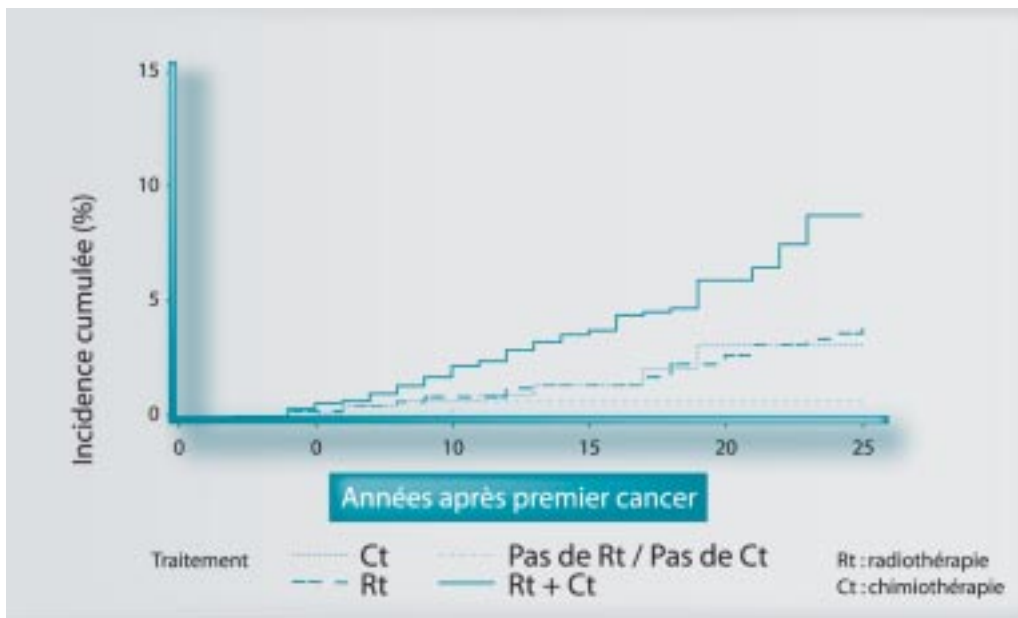


Figure 2 : Incidence cumulée de second cancer après cancer de l'enfant en fonction du type de traitement, dans une cohorte de 4500 enfants traités entre 1943 et 1985 (De Vathaire F. *et al.*, 1999).

culier les anthracyclines et les épipodophylotoxines. L'étude du rôle de la radiothérapie est rendue complexe par l'hétérogénéité de la distribution des doses (Le Deley MC. *et al.*, 2003).

- Les sarcomes osseux et des tissus mous sont les cancers secondaires les plus fréquents durant les 20 premières années suivant la guérison. Ils sont beaucoup plus fréquents chez les enfants traités par l'association radiothérapie-chimiothérapie que chez ceux traités par radiothérapie seule (Menu-Branthomme A. *et al.*).

- Les cancers du cerveau et du sein apparaissent plus longtemps après, et leur incidence est augmentée à la fois par la radiothérapie et la chimiothérapie (Little MP. *et al.*, 1998 ; Guibout C. *et al.*, 2003), de même que celle des mélanomes, plus rares (Guérin S. *et al.*, 2003).

- Le risque de cancers de la thyroïde n'est lié qu'à la dose de radiation reçue à la thyroïde, l'administration de chimiothérapie n'ayant aucune influence (De Vathaire F. *et al.*, 1999).

- À dose de radiation et chimiothérapie égale, les enfants guéris de certains types de cancers semblent plus à risque de développer un cancer. Par exemple, ceux traités pour une maladie de Hodgkin semblent

plus à risque de développer ultérieurement une leucémie, un cancer du sein (Guibout C. *et al.*, 2003), ceux traités pour un neuroblastome semblent plus à risque de développer un cancer de la thyroïde (De Vathaire F. *et al.*, 1999) ou du sein (Guibout C. *et al.*, 2003) et ceux traités pour une tumeur germinale, un mélanome (Guérin S. *et al.*, 2003). D'autres prédispositions de ce type seront probablement mises en évidence dans le futur.

- Enfin, à dose de radiation et chimiothérapie égale, les antécédents familiaux de cancers augmentent le risque de second cancer (Kony S. *et al.*, 1997).

Le risque à long terme de cancers ORL, du système digestif, du poumon, de lymphomes, du système reproductif et de myélome multiple est sûrement augmenté chez les enfants guéris d'un cancer, mais ne peut être évalué actuellement faute d'étude possédant un recul suffisant.

Depuis le milieu des années 1980, la place de la radiothérapie a diminué dans le traitement des cancers de l'enfant. Il est difficile de prévoir l'effet global de cette évolution sur le risque à long terme de cancer secondaire, car nous n'avons pas encore le recul nécessaire pour les polychimiothérapies utilisées depuis cette époque.

## Radiothérapie pour un cancer de l'adulte

Un grand nombre d'études ont abordé le risque de cancer secondaire au traitement d'un cancer survenu à l'âge adulte, mais peu permettent réellement d'évaluer le rôle propre de la radiothérapie.

D'une manière générale, le risque cancérigène à long terme associé à la radiothérapie des cancers de l'adulte est nettement plus faible que celui observé chez les enfants, lorsqu'il est exprimé en termes relatifs par rapport au taux d'incidence dans la population générale, ce d'autant plus que les sujets sont plus âgés. Cet excès de risque relatif s'applique cependant à des populations dont le taux de cancers attendu est plus important de plusieurs ordres de grandeur que celui des populations pédiatriques ou jeunes adultes. En termes d'excès absolu, la différence est nettement plus faible.

Une très importante étude cas-témoins internationale concernant des femmes traitées pour un cancer de l'utérus a été conduite à la fin des années 1970. Les auteurs ont utilisé une méthodologie qui sera utilisée par la suite dans toutes les études de ce type, permettant de prendre

en compte le volume irradié, et d'estimer des coefficients de risque pour une irradiation homogène d'une même dose que celle au siège du second cancer étudié. La dose de radiation reçue durant la radiothérapie au siège anatomique des cancers développés ultérieurement a été comparée à celle reçue par des témoins, appariés individuellement à chaque cas, au même siège anatomique. Cette méthode est d'autant plus exacte que le siège du second cancer est localisé avec précision et que la dose peut être estimée exactement à ce point. Elle ne permet pas de prendre en compte l'éventuel effet de l'irradiation des tissus avoisinant celui étudié. Les auteurs ont montré que, pour une même dose totale reçue à un organe donné, le risque à long terme chez ces femmes était compatible avec celui prédit d'après les études sur les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, bien que légèrement inférieur (Boice JDJ. *et al.*, 1988).

Depuis cette étude, un grand nombre de publications ont confirmé ces résultats, la plupart concluant cependant à des risques en général inférieurs, pour une même dose, à ceux estimés chez les survivants japonais. Ceci dans la tranche de dose où cette comparaison est possible, c'est-à-dire entre 0 et 4 Gy. Par exemple, une étude

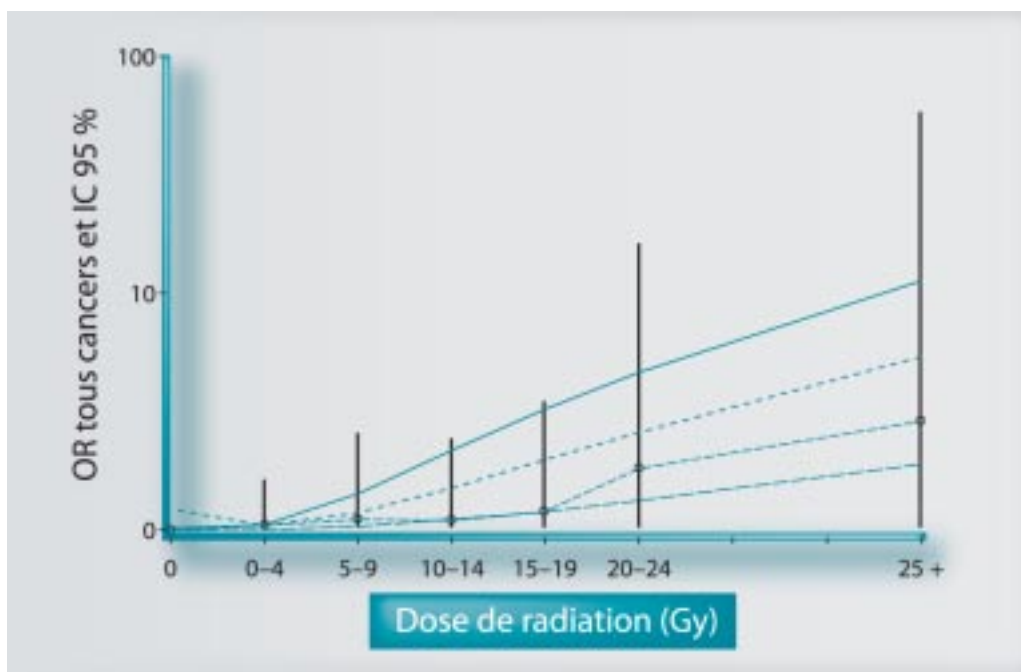


Figure 3 : Risque relatif de second cancer en fonction de la dose de radiation délivrée durant la radiothérapie d'un cancer du sein au site de développement ultérieur du second cancer et au site équivalent pour les témoins (avec intervalle de confiance à 95 %) (Rubino C. *et al.*, 2003).

cas-témoins réalisée récemment à l'Institut Gustave Roussy a mis en évidence des excès de risque relatif par unité de dose très fiables : le meilleur modèle était obtenu avec une relation quadratique pure, et l'excès de risque relatif pour 1 Gy de dose totale n'était que de 0,002 (IC 95 % : 0,0005 à 0,005) avec ce modèle. Ce résultat n'était pas modifié par la prise en compte d'une période de latence minimale de 5 ans : l'excès de risque relatif était alors de 0,003 (IC 95 % : 0,0006-0,007) pour 1 Gy de dose totale (Rubino C. *et al.*, 2003).

L'explication de ces différences réside probablement dans l'effet du fractionnement de la dose reçue durant la radiothérapie, mais peut-être aussi dans l'influence des tissus avoisinant le site ou l'organe irradié. Son étude ne fait que commencer, et sera un thème majeur de recherche dans le futur, en épidémiologie de la radiocarcinogénèse.

### Conclusion

L'augmentation importante du taux de guérison des cancers a récemment totalement modifié les données concernant la distribution des sources et des doses d'irradiation reçues par les populations des pays développés.

En effet, actuellement un demi-million de personnes vivant en France ont fait l'objet dans leur passé d'une radiothérapie pour un cancer, localisé dans la plupart des cas dans la tête, le cou ou le tronc. Cette radiothérapie a non seulement irradié les tissus cancéreux cibles, mais aussi délivré des doses considérées comme élevées sur une partie significative des tissus sains de ces

parties du corps. Elle a concerné dans la plupart des cas un ou plusieurs organes considérés comme radiosensibles, et ce à des doses de plusieurs centaines de mSv.

Parce qu'elle concerne déjà plus d'1 % des habitants, la radiothérapie représente donc la majeure partie de la dose collective reçue par la population d'un pays comme la France, et cette part va encore s'accroître dans le futur.

Les risques cancérogènes de la radiothérapie, comme ceux de la chimiothérapie, qui ne concernent pas que le risque de second cancer, doivent donc être étudiés de manière beaucoup plus importante, notamment afin de pouvoir prévoir les effets des changements thérapeutiques en cours.

Par exemple, l'introduction de la radiothérapie conformationnelle va réduire les doses délivrées sur les tissus sains voisins des tissus tumoraux, mais va augmenter les volumes des tissus sains concernés par cette irradiation. Elle limitera donc les effets iatrogènes précoces de la radiothérapie, mais, à l'heure actuelle, il n'est pas possible de prédire les conséquences de cette évolution technique sur le risque de cancers radio-induits. Il faudrait disposer de modèles de risque prenant en compte non seulement la dose de radiation reçue, mais aussi le volume cible et le fractionnement de la dose.

Il est donc urgent d'entreprendre les études épidémiologiques de grande ampleur nécessaires pour acquérir les informations qui permettront de prédire les risques à long terme associés à la radiothérapie.



# Propositions pour la mise en place du système de surveillance épidémiologique nationale des cancers

par Laurence Chérié-Challine – Institut de veille sanitaire (InVS) et Juliette Bloch – direction générale de la santé (DGS)

## Introduction

La lutte contre le cancer est une priorité gouvernementale qui vient de faire l'objet d'un plan quinquennal de mobilisation nationale lancé par le chef de l'Etat en 2003. La surveillance épidémiologique des cancers entre dans le cadre plus général de la surveillance de l'état sanitaire de la population française confiée à l'Institut de veille sanitaire (InVS). Elle constitue une aide pour les décideurs et doit permettre le suivi des actions mises en œuvre, en particulier celles du plan cancer gouvernemental.

Le système actuel de surveillance des nouveaux cas de cancers (incidence) repose sur les registres couvrant une partie limitée du

territoire (environ 15%), en dehors des cancers de l'enfant disposant d'une couverture nationale. Du fait de cette couverture limitée, ce système ne permet pas une analyse fine des disparités régionales ou départementales, ni la mesure de l'impact potentiel d'une exposition à une substance carcinogène d'origine environnementale ou professionnelle survenant dans une zone non couverte par un registre. Une évolution du système, proposée à la Commission d'orientation sur le cancer par l'InVS, figure parmi les mesures du plan cancer (cf. encadré). Le dispositif national sera testé pour les cancers de la thyroïde avant d'être adapté progressivement à l'ensemble des cancers justifiant une surveillance nationale.

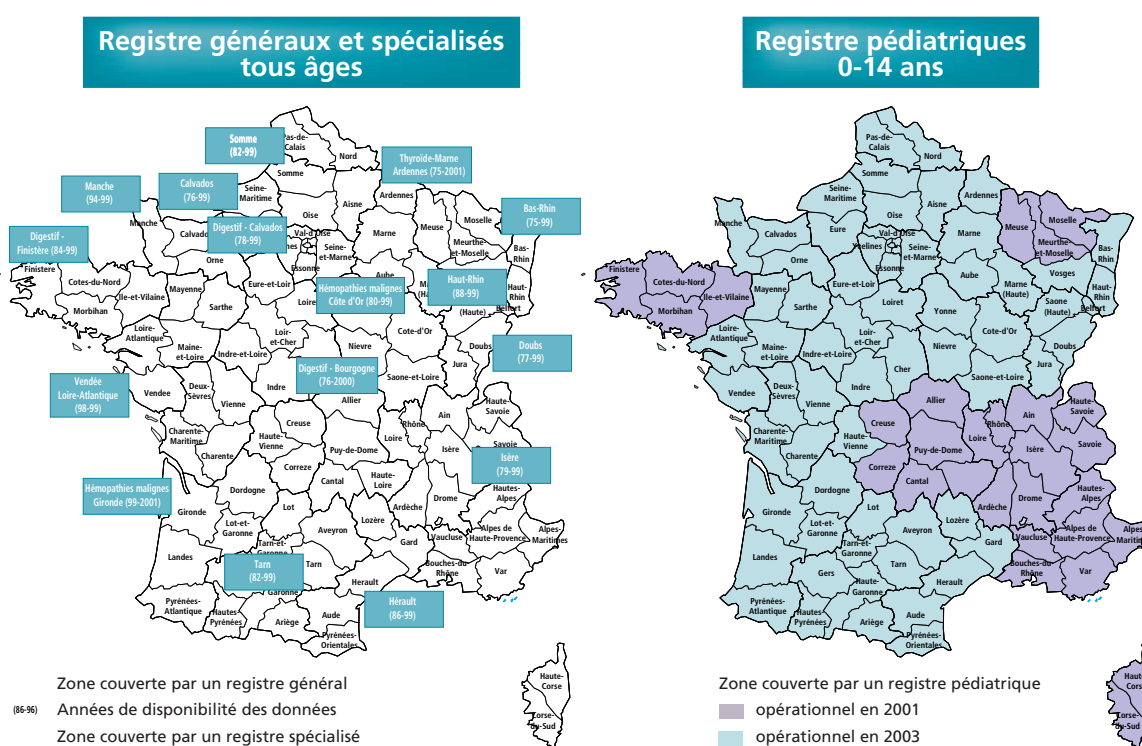


Figure 1 : Cartes présentant la situation des registres du cancer en France métropolitaine au 1<sup>er</sup> janvier 2003 (source InVS)

## Le plan de mobilisation nationale contre le cancer

Le plan de mobilisation nationale contre le cancer est un plan quinquennal (2003-2007) lancé par le président de la République en avril 2003. Il a été élaboré à partir des travaux de la Commission d'orientation du cancer menés sous la présidence du Pr Lucien Abenhaïm, directeur général de la Santé, à la demande du Pr J.-F. Mattei, ministre chargé de la Santé, et du Dr Haigneré, ministre chargée de la Recherche, et rendus publics lors d'une conférence de presse de ces 2 ministres en janvier 2003.

C'est un plan global centré sur le patient et décliné en 70 mesures visant la prévention, le dépistage, l'organisation des soins et de l'accompagnement social, la formation, la recherche et la création de l'Institut national du cancer.

Concernant la surveillance, les mesures visent à mieux connaître l'évolution de la maladie en soutenant les registres du cancer et en développant le système d'épidémiologie nationale de l'Institut de veille sanitaire (InVS), en développant au sein de l'InVS les analyses épidémiologiques régionales et l'assistance aux politiques régionales de santé et en mettant en place un partenariat entre l'InVS et le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) autour d'actions-pro-

grammes internationales : dispositifs de surveillance, comparaisons, veille.

Le financement de ce plan privilégie les mesures d'organisation, mais comporte néanmoins des mesures de moyens visant notamment un programme de remise à niveau des équipements des structures hospitalières, le renforcement de la prévention et du dépistage. Le montant total des mesures nouvelles du plan représente 100 millions d'euros en 2003, pour atteindre 640 millions en 2007. Cet effort sera en partie financé par la hausse des droits sur le tabac.

Une mission nationale de coordination de la mise en œuvre du plan a été nommée auprès du Premier ministre. Elle est pilotée par Pascale Briand, directeur de recherche à l'INSERM.

Les mesures programmées pour 2003 concernent le début du renforcement du système national d'épidémiologie du cancer, les dispositions législatives relatives au renforcement de la lutte antitabac et à la création de l'Institut national du cancer (INCa), la généralisation du dépistage organisé du cancer du sein sur l'ensemble du territoire, le programme d'aide financière aux hôpitaux pour l'accès aux innovations thérapeutiques, le début du renforcement des plateaux techniques d'imagerie et de radiothérapie et l'identification des premiers cancéropôles.

## Surveillance épidémiologique actuelle des cancers

Le système de surveillance actuel de l'incidence des cancers repose sur un réseau composé de 10 registres généraux et de 8 registres spécialisés (figure 1) dont 2 registres nationaux de l'enfant, couvrant l'ensemble des localisations cancéreuses, et 6 registres spécialisés d'organe (digestif, hématologie, thyroïde).

Ces registres produisent des données nominatives exhaustives relatives à l'en-

semble des cas de cancers survenant dans la population de la zone surveillée, mais non utilisables en temps réel dans la mesure où leur validation nécessite un délai d'environ 3 ans. Ainsi, dans le cadre de la surveillance sanitaire, ces registres apportent aux structures de décision des données essentielles sur la description des pathologies, les taux de référence nationale et, dans les zones couvertes, les variations spatiales et temporelles. Outre cette activité de surveillance, ces registres sont également des acteurs de la recherche

(analyse des facteurs de risques, antécédents médicaux, expositions environnementales...) et de l'évaluation de la prise en charge (dépistage, soins et suivi).

Ce système permet d'estimer la situation nationale des cancers, son évolution, et de pouvoir situer la France parmi d'autres pays, notamment européens. En effet, à partir des données des registres et de la mortalité nationale, il est possible d'estimer le risque de cancers au niveau national, ou dans les régions ne disposant pas de registres en procédant à une modélisation du rapport Incidence sur mortalité observée par année et par classe d'âge dans les zones géographiques couvertes par les registres, mais ces données, compte tenu de la méthode utilisée, ne reflètent que les variations de la mortalité. Les dernières estimations nationales réalisées par le département de biostatistiques des Hospices civils de Lyon, en collaboration avec le réseau Francim et le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès de l'INSERM (CépiDc), font état de 278 000 nouveaux cas de cancers en 2000, et de 150 000 décès (Remontet L. *et al.*, 2003). Compte tenu en particulier du vieillissement de la population, ces chiffres sont en constante progression. Durant les 2 dernières décennies, l'augmentation de l'incidence a été globalement de 63%, ce qui, lorsqu'on tient compte de l'effet du vieillissement de la population, correspond à une augmentation réelle du risque de 35 %. L'essentiel de cette augmentation porte sur les cancers du poumon, du sein et de la prostate. En revanche, d'autres cancers dont l'incidence augmente pourraient avoir des causes notamment environnementales. C'est le cas par exemple des lymphomes, des cancers du testicule ou des cancers thyroïdiens.

### **Nouveaux enjeux pour la surveillance nationale des cancers**

Si le système de surveillance actuel est pertinent pour suivre la situation nationale des cancers en France, il ne permet pas d'assurer une surveillance spatiale de l'incidence en dehors des zones couvertes par un registre. Il est certes possible de produire des estimations d'incidence région-

le, mais ces estimations sont difficilement détaillées notamment par âge, ce qui est nécessaire dans le cas d'investigation de cluster. De plus, elles sont peu fiables pour les cancers pour lesquels la mortalité est faible (ex. thyroïde). Elles ne permettent pas de prendre en compte des différences de pratiques entre régions qui peuvent jouer un rôle important dans les disparités d'incidence interrégionales. C'est précisément le cas pour les cancers thyroïdiens, pour lesquels l'essentiel des différences géographiques observées est dû aux différences de pratiques diagnostiques, chirurgicales et anatomopathologiques. Enfin, cette méthode d'estimation de l'incidence permet difficilement de descendre à un niveau infrarégional.

Ainsi, le système actuel ne permet pas de détecter des disparités régionales dans l'efficacité des systèmes de soins, ni de suivre l'impact sur l'incidence d'actions réalisées lors des programmes régionaux de santé (PRS) ou pour planifier l'offre de soins, dans le cadre notamment des schémas régionaux d'organisation des soins (SROS) dans les zones non couvertes par les registres. Ce système ne permet pas non plus de répondre à l'attente récente des pouvoirs publics et de la société quant à l'estimation de l'impact sur les cancers d'un risque environnemental pouvant survenir en tout point du territoire. C'est le cas notamment de la surveillance autour des centrales nucléaires, des incinérateurs d'ordures ménagères ou des relais téléphoniques. Il n'est pas pertinent pour suivre l'impact d'une mesure préventive dans une zone non couverte par un registre, telle que les programmes de dépistage. Enfin, dans le cas d'une suspicion de cluster d'origine environnementale ou survenu en milieu professionnel, l'absence de taux de référence pour les zones non couvertes par les registres limite la pertinence de l'analyse.

En conséquence, ce système fondé sur les registres doit être complété pour garantir une surveillance nationale permanente par le suivi en routine des cas de cancers. Cette surveillance doit être fiable, précise et durable. A cet effet, le développement d'outils spécifiques en population générale disponibles pour les zones géogra-

phiques non couvertes par un registre général doit être testé. Cette surveillance doit être couplée à un système fiable et permanent de la mesure des facteurs de risque.

### *La dimension environnementale*

La part des facteurs environnementaux dans les causes de cancers reste controversée. Cependant, ce sont eux qui expliquent, à côté de facteurs génétiques ou socio-économiques, certaines disparités d'incidence des cancers, observées à l'échelle internationale. L'augmentation d'incidence des cancers dans les pays développés, observée pour l'ensemble des groupes d'âge et pour plusieurs localisations (tumeurs cérébrales et du système nerveux chez les enfants, cancers de la peau, des testicules et lymphomes non hodgkiniens chez les jeunes d'âge moyen, cancers de la prostate, des poumons et du sein chez les sujets plus âgés) est diversement expliquée : si la responsabilité du tabac, de l'épidémie de VIH ou de l'exposition aux rayons solaires ne fait pas de doute, celle de certains facteurs environnementaux est suggérée mais non encore reconnue (c'est le cas des cancers du sein et des lymphomes non hodgkiniens). L'hypothèse d'une participation non négligeable – voire en progression – des facteurs environnementaux dans la survenue des cancers est également étayée par le fait qu'environ 380 substances, potentiellement présentes dans l'environnement, ont été classées « possiblement », « probablement » ou « certainement » cancérogènes par le Centre international de recherche sur le cancer.

Les facteurs environnementaux pris au sens large (y compris l'alimentation) pourraient participer à hauteur de quelque 20 % dans la survenue des 11 cancers les plus fréquents. En ne considérant que les facteurs physiques (rayonnements ionisants et solaires) et la pollution (produits physiques et chimiques dans l'air et l'eau), ils pourraient participer à hauteur de 3 à 9 % à la mortalité par cancers. Divers facteurs d'origine environnementale peuvent se rajouter à la pollution d'origine industrielle : ce sont les agents cancérogènes en milieu de travail, le tabagisme passif, la

pollution atmosphérique due aux transports, le radon résidentiel, le rayonnement UV naturel, etc. Par ailleurs, un certain nombre de substances cancérogènes sont probablement présentes dans l'alimentation, et il est aujourd'hui impossible de mesurer la part qu'elles prennent dans les cancers d'origine alimentaire. La responsabilité de facteurs environnementaux serait donc en cause dans un nombre considérable de cancers, vis-à-vis desquels des actions de prévention pourraient être développées si ces facteurs étaient identifiés.

La mise en place, la poursuite et le développement ainsi que l'optimisation des programmes épidémiologiques de surveillance consacrés aux liens suspectés entre le cancer et les facteurs environnementaux requièrent la mise à disposition des données de surveillance : surveillance des indicateurs des cancers, évaluation et surveillance des expositions aux facteurs environnementaux. Les signalements de suspicion d'agrégats temporo-spatiaux (*clusters*) de cas de cancers se multiplient actuellement en France. L'investigation de ces situations nécessite, lorsque les plaintes sont validées, de pouvoir confirmer statistiquement une augmentation éventuelle de l'incidence de cas de cancers. Ceci n'est actuellement possible que lorsqu'un registre des cancers existe localement. Pour la population de 0-14 ans, la totalité du territoire est surveillée par les 2 registres nationaux de cancers de l'enfant. En revanche, de telles structures n'existent pas encore pour les cancers de l'adulte et il est fortement souhaitable de pouvoir disposer à l'avenir de données de surveillance des cancers, permettant, quel que soit l'âge, ces investigations de *clusters*.

### **Perspectives de surveillance épidémiologique nationale des cancers**

#### *Travaux spécifiques sur le renforcement de la surveillance des cancers thyroïdiens*

L'InVS a engagé en mars 2000, à la demande de la Direction générale de la santé, un travail sur le renforcement de la surveillance épidémiologique des cancers de la thyroïde en lien avec les radiations ioni-

santes. Cette demande reposait sur le constat d'une augmentation régulière des taux d'incidence du cancer thyroïdien en France et, bien qu'antérieure à l'accident de Tchernobyl survenu en 1986, suspectée par le public d'être une conséquence possible de l'accident. L'existence sur notre territoire de nombreux sites nucléaires ne fait qu'augmenter l'inquiétude de la population par rapport au risque nucléaire.

L'InVS a coordonné à cet effet une commission pluridisciplinaire<sup>1</sup> chargée de proposer des recommandations pour le renforcement de sa surveillance nationale.

Ce travail fait suite à celui qui a été mené par le professeur Spira en 1998, sur « Les rayonnements ionisants et la santé : me-

sure des expositions à la radioactivité et surveillance des effets sur la santé » (Spira A. *et al.*, 1999), et sur celui développé conjointement par l'Institut de protection et de sûreté nucléaire (IPSN) et l'InVS sur l'évaluation des conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl en France (Verger P. *et al.*, 2000). Ces 2 rapports préconisaient un renforcement de la surveillance des cancers en lien avec les radiations ionisantes. Cette Commission pluridisciplinaire a rendu son rapport final au ministère chargé de la Santé en octobre 2002 (Leenhardt L. *et al.*, 2003). Ses recommandations dépassent le cadre strict des cancers thyroïdiens, et concernent la surveillance plus générale des cancers. En

Tableau 1 : Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancers thyroïdiens en France (Remontet L. *et al.*, 2003).

Taux d'incidence et de mortalité en France selon l'année (standardisé monde pour 1 000 000 de personnes-années) et taux d'augmentation entre 1978 et 2000.

		1980	1985	Année 1990	1995	2000	TE*
Incidence	Homme	1,2	1,3	1,6	1,8	2,12	+ 2,89
	Femme	2,7	3,5	4,5	5,8	7,5	+ 4,80
Mortalité	Homme	0,4	0,4	0,4	0,3	0,3	- 1,37
	Femme	0,6	0,5	0,5	0,4	0,3	- 1,87

\* Taux annuel moyen d'évolution 1978-2000 (en %)

effet, en raison de la faible fréquence des cancers thyroïdiens (3700 nouveaux cas estimés en France, en 2000, intervalle de confiance à 95 % : [2 100-5 300]) (Remontet L. *et al.*, 2003), associée à leur faible létalité, ils ne constituent pas un problème prioritaire de santé publique. Cependant, leurs caractéristiques en font un cancer pertinent pour tester un nouveau modèle de surveillance nationale : faible fréquence donc faible volume d'enregistrement, diagnostic anatomo-

pathologique et traitement chirurgical quasi systématiques.

#### *Présentation du système de surveillance épidémiologique nationale des cancers en cours de développement*

Les modalités relatives à l'évolution du système de surveillance des cancers proposées par l'InVS, intégrant les propositions de la commission thyroïde, figurent dans le rapport de la Commission d'orientation sur le cancer rendu public par les ministres chargés de la Santé et de la Recherche en janvier 2003.

Le système proposé, qui sera testé pour les cancers thyroïdiens, repose sur une articulation étroite entre, d'une part, le réseau existant des registres effectuant une surveillance des cancers sur une base nominative, précise, en permanence validée, pour

1. Composition : épidémiologistes et statisticiens de différentes structures (registres, INSERM, IRSN), cliniciens (endocrinologues, médecins nucléaires, oncologues, chirurgiens endocriniens, ORL) et anatomo-pathologistes ; présidence du groupe : Dr L. Leenhardt (endocrinologue) en lien avec Dr P. Grosclaude (épidémiologiste)

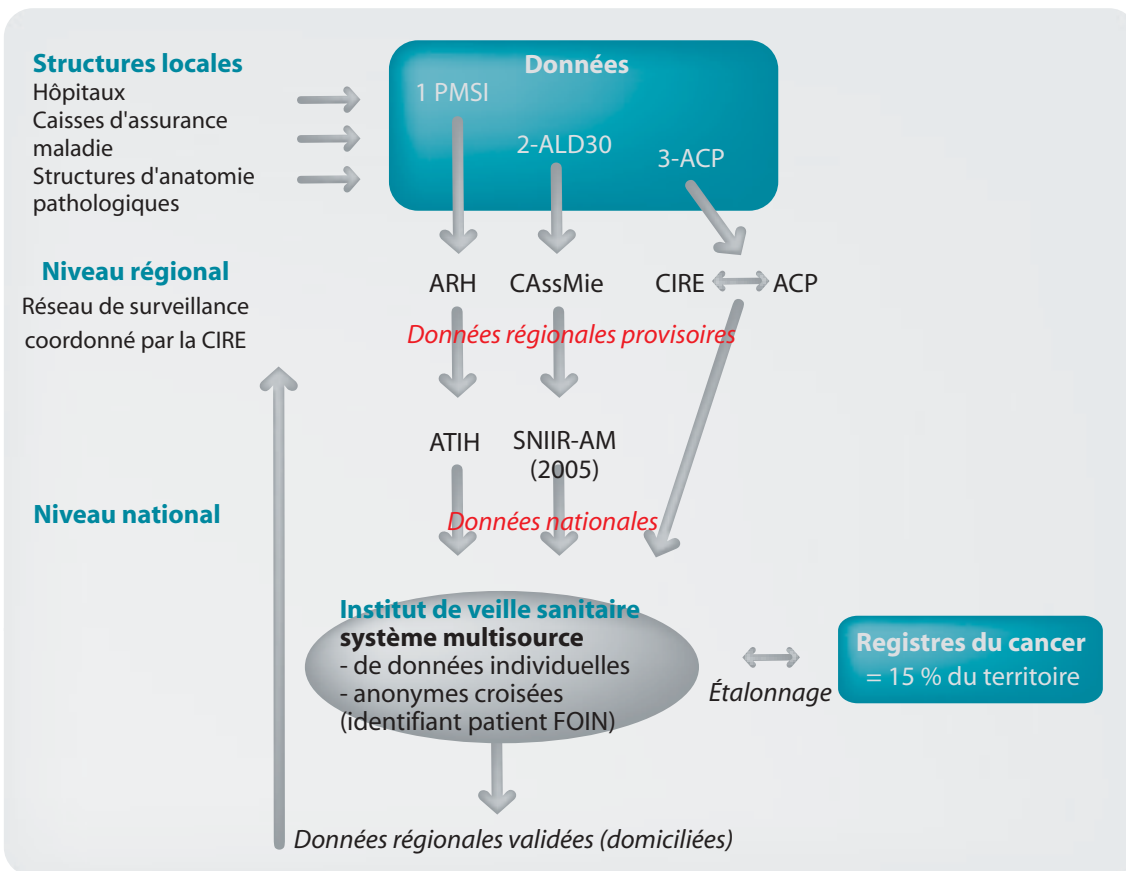


Figure 2 : Le futur système de surveillance nationale des cancers. (ARH : agence régionale d'hospitalisation, ATIH : agence technique d'information hospitalière, CAssMie : caisses d'assurance maladie).

une partie limitée du territoire, et, d'autre part, l'utilisation d'outils disponibles en population générale pour l'ensemble du territoire sur une base anonymisée. Ces outils nationaux concernent dans un premier temps les données hospitalières du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI) et les données d'exonération du ticket modérateur pour affections de longue durée (ALD30) des caisses d'assurance maladie. Le PMSI fournit, de manière pratiquement exhaustive depuis 1998, sous forme de résumés d'hospitalisation, des informations structurées et codées sur les diagnostics et interventions chirurgicales concernant le séjour hospitalier de chaque patient. Le caractère systématique des enregistrements, la couverture nationale du PMSI, et la disponibilité relativement rapide de fichiers informatisés portant sur la morbidité des personnes hospitalisées, sont les avantages potentiels de ces données. Cependant, l'imprécision relative des diagnostics enregistrés et le type d'information disponible constituent une des limites majeures de ce

système d'information sanitaire. Le système national d'information interrégimes de l'assurance maladie (SNIIR-AM) en cours de développement permettra de centraliser, en principe à partir de 2005, l'ensemble des ALD30. Les registres du cancer joueront un rôle majeur dans la validation et l'étalonnage de ces nouveaux outils, dans le cadre du partenariat scientifique InVS-registres.

En parallèle, il est proposé de développer, avec les structures anatomo-cyto-pathologiques (ACP), un autre outil de surveillance nationale reposant sur une remontée structurée et standardisée de données ACP. Un travail mené par l'InVS avec les représentants de la profession ACP a permis de définir les items minimaux nécessaires pour la surveillance épidémiologique des cancers thyroïdiens, de dresser un état des lieux national de l'informatisation de l'ensemble des structures ACP et d'étudier ensemble les moyens d'une transmission exhaustive des données. Il a débouché sur des propositions de cahier

des charges informatiques définissant les fonctions nécessaires pour la surveillance (informatisation de la fiche standard, anonymisation, extraction, transfert), et de dossier de demande d'autorisation à la CNIL. Le développement de cette base ACP nationale sera progressif et nécessitera plusieurs années avant de couvrir l'ensemble du territoire. L'existence d'un niveau de collecte régionale des données ACP, faisant appel à l'expertise active des ACP dans la validation, l'analyse et l'interprétation des données, est indispensable. Ainsi, le développement de pôles régionaux de surveillance des cancers développés en articulation étroite entre les cellules régionales d'intervention de l'InVS (CIRÉS) et les centres régionaux de regroupement informatique et statistique en anatomie pathologique (CRISAP) est à l'étude.

Ce système national multisource de données individuelles anonymisées et croisées est actuellement testé pour les cancers de la thyroïde. Il sera ensuite appliqué et adapté progressivement à l'ensemble des cancers justifiant une surveillance nationale, en fonction des priorités définies conjointement par les épidémiologistes, les chercheurs, et les décideurs.

Il va permettre un suivi des cas incidents de cancers pour différents niveaux géographiques, et sur la base du lieu de domicile des patients et de la population administrative de la zone considérée. Les qualités de chacune de ces bases (PMSI, ALD30, ACP) pour la surveillance sont complémentaires, et la performance du système dépendra de sa capacité à apporter des informations fiables sur chacun des cas incidents, exhaustives et sans doublons. Ainsi, les données ACP seules ne permettent pas avec certitude de distinguer les nouveaux cas de cancers, d'une part des récurrences, et d'autre part des doublons, qui correspondraient à plusieurs prélèvements chez un même individu (qu'il faudrait donc exclure de l'analyse). Aussi, seul le croisement des données pour un même individu permet d'apporter une garantie sur le repérage des cas incidents. Le PMSI permet de faire le lien pour un même malade entre ses différents séjours, y compris dans différents hôpitaux, depuis janvier 2002. Il permet de repérer les doublons et ren-

seigne sur le type de prise en charge (radiothérapie, chimiothérapie, chirurgie) à condition que le patient soit hospitalisé, ce qui n'est pas toujours le cas (cancer du col utérin par exemple). Les données d'ALD ne concernent pas tous les cancers. Ainsi, pour un cancer de la peau ou un cancer très localisé sans autre traitement que la chirurgie, le patient n'est pas toujours mis en ALD. Les données ACP renseignent plus particulièrement sur la date du diagnostic, la nature histologique et le type du cancer (notamment sa taille). L'utilisation d'un numéro anonyme unique par patient, qui serait généré par une même fonction informatique au sein de chacune de ces 3 sources avant transfert des données cryptées à l'InVS, est nécessaire pour pouvoir rapprocher, pour un individu les données complémentaires des différentes sources et identifier doublons et récurrences. La technique d'anonymisation du logiciel FOIN (fonction d'occultation des informations nominatives) est déjà utilisée pour anonymiser les données hospitalières (PMSI) et les données du SNIIR-AM. Ce logiciel pourrait être utilisé pour l'anonymisation des données ACP, à condition que les médecins ACP disposent pour chaque individu des 3 paramètres nécessaires à cette anonymisation : le numéro de sécurité sociale (SS) de l'ayant droit, le sexe et la date de naissance du patient. Or, actuellement, seul un tiers des structures ACP ont connaissance du numéro de SS car elles facturent le plus souvent l'acte à la structure hospitalière qui leur a adressé le prélèvement, et non au patient.

Ce système national permettra de repérer les cas incidents survenant chez les personnes domiciliées et de les restituer au niveau de chaque pôle régional, en vue d'une surveillance propre à chaque région. Cette information régionale validée au niveau national remplacera les données régionales provisoires directement collectées au niveau de la région et servira également de base pour l'exploration de cluster, dont la méthode sera standardisée, faisant l'objet de protocoles validés au niveau national et élaborés par l'InVS et ses partenaires.

Ce système national devra également répondre à l'attente des chercheurs de faci-

lité la réalisation des études épidémiologiques, et notamment de croiser ces données avec les sujets inclus dans une cohorte. L'utilisation de cette même procédure d'anonymisation pour les sujets inclus dans ces études devra être testée. Cela nécessite pour les chercheurs de disposer pour chacun des cas inclus dans leur étude des variables nécessaires à cette anonymisation.

### **Conclusion**

Le système de surveillance épidémiologique nationale des cancers repose sur le développement d'un partenariat pour une surveillance en routine des cas incidents fondée dans un premier temps sur les séjours hospitaliers, puis les inscriptions en

affection longue durée de l'assurance maladie, et dans un second temps sur les données anatomo-cyto-pathologiques (ACP). Le système national ainsi proposé est un système multisource de données individuelles anonymisées et couplées, centralisé à l'InVS et développé en partenariat avec l'ensemble des acteurs concernés dans ce champ. Il sera mis en place dans un délai de 5 ans et sera décliné au niveau régional. La réponse à une suspicion de cluster sera traitée localement sous la coordination des CIREs, selon des protocoles d'investigations nationaux standardisés. Par ailleurs, ce système pourrait être utilisé pour des recherches épidémiologiques spécifiques.



# L'épidémiologie et l'évaluation du risque pour la santé des radiations ionisantes : difficultés méthodologiques et insatisfaction de la demande sociale

par Jean Donadieu – Département santé et environnement – Institut de veille sanitaire (InVS)

L'épidémiologie évalue l'état de santé des populations et leurs déterminants. Son approche est scientifique, reposant sur un recueil de données vérifiables et sur la démonstration de liens entre l'exposition à un déterminant environnemental ou infectieux et des états morbides bien identifiés. Les populations concernées et les responsables politiques seraient heureux d'obtenir de cette approche scientifique des réponses claires et définitives, dans le domaine des radiations ionisantes comme dans d'autres domaines. Or précisément, dans ce domaine, les conclusions des études épidémiologiques apparaissent très souvent nuancées, peu ou pas concluantes. On pourrait citer, comme exemple de ces études épidémiologiques discutées, l'évaluation de l'incidence des leucémies autour des centres de traitement des déchets nucléaires ou des centrales nucléaires (Boutou *et al.*, 2002 ; Gardner *et al.*, 1990 ; Guizard *et al.*, 2001 ; Hattchouel *et al.*, 1996 ; Kaatsch *et al.*, 1998 ; Viel *et al.*, 1995 ; Bouges *et al.*, 1999) ou l'évaluation de l'incidence des cancers en Europe occidentale, au décours de l'accident de Tchernobyl (Bard *et al.*, 1997).

Nous ne traiterons pas ici directement de ces cas particuliers. Nous essaierons plutôt d'analyser les difficultés générales de l'épidémiologie dans l'évaluation des effets sur la santé des radiations ionisantes.

Les radiations ionisantes sont invisibles et insensibles pour les êtres humains. Pourtant, elles sont dégagées lors d'une réaction atomique qui est la plus énergétiquement que fournit la matière.

L'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle (rayons d'origine cosmique

ou minérale) est permanente pour toute la population, tandis que certains sous-groupes sont exposés soit à des radiations médicales, soit à des radiations dans le cadre professionnel. À l'évidence, la distribution des doses au sein de la population n'est pas homogène, et seule une petite partie de la population est exposée à des doses modérées. De plus, en dehors de la radiothérapie anticancéreuse, qui constitue un cadre très spécifique, ou d'accident bien identifié et répertorié, la population n'est pas exposée à de fortes doses de radiations ionisantes.

L'évaluation du risque des radiations ionisantes se heurte à de très nombreuses contraintes. L'exposition aux rayonnements ionisants n'est pas une variable simple à mesurer, car plusieurs dimensions sont à prendre en compte sur les plans quantitatif et qualitatif. Le type de rayonnements (X, gamma, alpha, bêta et neutrons), le débit de dose instantané, la durée, la dose totale cumulée doivent être pris en compte pour déterminer une exposition. La dose absorbée est cependant résumée par une valeur unique exprimée en Gy. Et, pour tenir compte de la sensibilité différente de chacun des organes du corps humain, une dose équivalente est calculée et exprimée en Sv. Cette énergie est produite par de nombreux isotopes qui ont des métabolismes dans le corps humain tout à fait distincts, tandis que leurs demi-vies sont différentes. Les effets biologiques de ces rayons dépendent également de déterminants propres au sujet : son âge, sa susceptibilité individuelle, la localisation corporelle du champ irradié ou de la zone de concentration d'un isotope particulier. Et, pour ce qui concerne

les effets morbides, l'évaluation est rendue difficile car, à ce jour, pratiquement aucun critère indiscutable ne permet de distinguer un cancer radio-induit d'un cancer « spontané ». De plus, ces effets surviennent plusieurs années après l'exposition. Cette latence explique que la mesure de l'exposition réellement reçue par la population exposée ne puisse plus être déterminée précisément au moment de l'observation d'un effet et de l'organisation d'une enquête. La connaissance de l'exposition ne pourra alors qu'être extrapolée et calculée, selon des scénarios toujours discutables. Enfin, en raison de cette latence entre l'exposition et l'effet, de nombreux facteurs confondants peuvent agir pour produire un effet, comme par exemple le tabac ou des toxiques industriels dans le cas des cancers.

Avec autant de paramètres à prendre en compte, on peut même s'étonner que l'épidémiologie ait pu établir des certitudes.

Les premières évidences sont établies dans les années 1930 en milieu professionnel. Les effets cancérogènes des radiations ionisantes ont été observés chez des travailleurs des mines de Bohême d'où étaient extraits des minerais riches en radium à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle (cancers pulmonaires) (Thiele *et al.*, 1923), sur un groupe de peintres de cadrans lumineux manipulant des sels de radium (ostéosarcome) (Martland, 1931), et sur un groupe de radiologues (leucémies) (March, 1944 ; Nielsen, 1932). La détermination du lien entre les radiations ionisantes et des pathologies, en dépit d'un effectif très faible de ces cohortes, a reposé sur la certitude de l'exposition professionnelle et un accroissement majeur de l'incidence de tumeurs malignes (dans des proportions supérieures à 20 fois à celle attendue dans la population générale non exposée professionnellement).

Ces observations ont pu être confirmées lors du suivi de groupes de personnes dont la mesure de l'exposition aux radiations ionisantes a pu être rigoureusement déterminée. C'est le cas de patients ayant reçu une radiothérapie pour un motif médical différent du cancer, comme dans le cas de la spondylarthrite ankylosante (Smith & Doll, 1982) et dans le cas de la tuberculose lors de la réalisation d'actes de radioscopie (Boice *et al.*, 1978). Ceci a pu être aussi démontré dans le cas de la radiothérapie anti-cancéreuse (de

Vathaire *et al.*, 1999; de Vathaire *et al.*, 2000), alors que de très nombreux autres facteurs de confusion sont ici présents.

Enfin, l'utilisation de l'énergie nucléaire à des fins militaires a malheureusement apporté des arguments concernant le risque cancérogène de radiations ionisantes. Après les désastres d'Hiroshima et de Nagasaki – où près de 200 000 personnes sont décédées à très court terme des suites de brûlures, de blasts ou d'un tableau d'irradiation aiguë – l'épidémiologie est apparue comme un enjeu public, devant enquêter à décharge ou à charge. Les effets des radiations ionisantes n'ont pu finalement être appréciés que très tardivement après la constitution d'une cohorte de survivants dont l'exposition aux rayonnements a pu être estimée. Ainsi, l'étude *Life Span Study* a pu fournir des premières analyses à la fin des années 60, et ses mises à jour continuent d'être publiées (Preston *et al.*, 2003). Il est notable qu'en dépit des conditions dramatiques présentes lors des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki seuls 87 cas de leucémies et 334 cas de tumeurs solides en excès par rapport au nombre attendu pour ces maladies dans une population de taille similaire aient été observés sur 86 500 personnes survivantes et suivies plus de 20 ans (Pierce *et al.*, 1996). Enfin, le suivi des résidants de régions exposées à des retombées de matières fissiles après des essais nucléaires a pu fournir des évaluations du risque des radiations ionisantes, mais à ce jour uniquement après des retombées massives comme celles observées dans l'archipel des Bikini lors d'un tir thermonucléaire en 1954 (Simon, 1997).

Ainsi, pour l'essentiel, le danger des radiations ionisantes a pu être affirmé lors d'expositions à de fortes doses de radiations ou sur des groupes professionnels bien définis. Cela a constitué la base de la réflexion épidémiologique dans ce domaine (Darby *et al.*, 1985 ; Darby, 1986). Mais pourtant l'exposition à de fortes doses n'est pas observée, en population, en France comme dans la plupart des pays européens. Et c'est le plus souvent sur ce terrain que l'on sollicite l'épidémiologie aujourd'hui.

On comprend plus facilement les difficultés des études épidémiologiques à évaluer les impacts sanitaires des doses faibles. Pour

tenter d'approcher les risques sanitaires des faibles doses, 2 approches complémentaires existent. D'une part, des études sur l'état de santé de travailleurs du nucléaire, et en particulier les mineurs des mines d'uranium, permettent à la fois de disposer d'une connaissance de l'exposition par des mesures dosimétriques séquentielles et de données de santé fiables (Muirhead *et al.*, 2003 ; Tomasek *et al.*, 1994). Ces études mobilisent de grands efforts de logistique (nombre de personnes, durée de suivi). Ce n'est qu'à ce prix que ces études épidémiologiques atteignent une puissance suffisante, c'est-à-dire ont une probabilité suffisante de détecter une différence significative entre des niveaux d'exposition différents mais faibles. Une autre approche, dénommée « évaluation de risque » est fondée sur l'extrapolation des effets déterminés aux fortes doses de radiations (en particuliers les cancers) à des expositions à des doses faibles. Ce faisant, on étend les résultats obtenus sur des petits échantillons à des grands nombres de personnes. Cette approche, dont les bases et les méthodes opérationnelles sont cohérentes et fondées sur des arguments scientifiques, a été âprement discutée depuis son énonciation et demeure aujourd'hui consensuelle et surtout argumentée (Upton, 2003).

Mais à l'évidence, ce message passe mal. Les populations exposées peuvent avoir un sentiment durable de payer un tribut à l'énergie « nucléaire » sans qu'il soit possible d'objectiver quoi que ce soit par le recueil de faits indiscutables. Le risque resterait théorique, fruit d'une formule mathématique, laissant place ouverte à l'interprétation et à la controverse. Pour les responsables politiques, cela aboutit au pire des scénarios, puisque pour répondre à une demande sociale, ils sont amenés à mandater des experts qui ne pourront le plus souvent que fournir des conclusions balancées et parfois incertaines. Communiquer sur les difficultés de méthode apparaît aussi comme un enjeu important de ce débat. Dans une perspective de santé publique, on peut malgré tout considérer qu'il est souhaitable et heureux que les situations de fortes expositions aux radiations ionisantes demeurent exceptionnelles, ce qui témoigne malgré tout que les recommandations de radioprotection sont globalement efficaces. Mais cela implique une vigilance constante sur les pratiques potentiellement dangereuses – et, dans le domaine médical, il est important de souligner l'émergence de nouvelles pratiques radiologiques dosantes comme les TDM et la radiologie interventionnelle. Dans ce but, l'épidémiologie reste ici le seul instrument conséquent.

# À propos de la surveillance épidémiologique autour des sites utilisant des substances radioactives

par Philippe Pirard – Institut de veille sanitaire (InVS)

Le caractère direct et objectif de l'information apportée par un système épidémiologique de surveillance des pathologies possiblement liées à une exposition aux rayonnements ionisants le rend utile pour évaluer l'impact d'un site utilisant des substances radioactives, en période de fonctionnement normal et plus encore en période accidentelle et postaccidentelle. Les principaux objectifs de ce système sont de fournir l'information sur l'incidence observée des pathologies dans la population surveillée et de permettre de calculer l'incidence attendue dans cette population en l'absence de l'exposition étudiée.

Pour y répondre, un certain nombre de conditions devraient être réunies :

- Les données devraient être recueillies avant l'événement avec un recul suffisant (plusieurs années pour les cancers) de façon à permettre des analyses de tendance. Ce « point zéro » serait l'évaluation de l'incidence des maladies attendues dans la population en l'absence de l'exposition étudiée, c'est-à-dire avant la survenue d'un accident, et dans l'idéal avant même que l'installation utilisant des substances radioactives soit mise en place.
- La couverture géographique devrait inclure la totalité de la zone potentiellement exposée aux substances radioactives en provenance du site. Or, les sites utilisant des substances radioactives étant nombreux et disséminés sur le territoire national, une couverture nationale du système de surveillance serait nécessaire.
- Pour une bonne mesure de l'incidence, l'existence d'informations fiables sur la démographie des populations des zones étudiées et des zones prises comme réfé-

rence est tout aussi importante que celle d'informations fiables sur les cas.

- Le recueil des informations devrait être homogène dans les zones étudiées et dans les zones de référence utilisées, de façon à ne pas induire de biais d'enregistrement et à permettre des comparaisons d'une région à l'autre et d'une période à l'autre.
- Dans les modifications de tendance observées sur un plan temporel ou géographique, il conviendrait de faire la part entre une variation réelle de l'incidence de la maladie et l'existence de modifications dans les circonstances de diagnostic (effet de « screening »). Pour cela, l'enregistrement d'informations complémentaires serait très souvent nécessaire.
- Pour une bonne description et comparaison de l'incidence, le système de surveillance devrait être capable de donner des informations par catégorie de variable socio-démographique, l'âge étant une variable indispensable.

Si la surveillance épidémiologique des pathologies dans le contexte de la surveillance des impacts des sites pouvant donner lieu à des rejets radioactifs est **nécessaire**, elle n'est **pas suffisante**. Elle comporte en effet un certain nombre de limites dont 2 essentielles :

- L'absence d'augmentation d'une pathologie observée par un système de surveillance épidémiologique ne permet pas d'écarter l'existence de faibles risques. Mal interprétée, elle peut être faussement rassurante.
- La surveillance systématique d'une pathologie ne permet pas de faire la part des facteurs qui peuvent être en cause et de quantifier les excès de risques attribuables à un éventuel accident avec dispersion de

matières radioactives ou au fonctionnement d'un site.

Dans ce contexte, il n'est pas possible de se cantonner à un simple système de surveillance des pathologies si l'on veut répondre aux craintes exprimées par la population et les professionnels de santé quant à l'évaluation des risques associés aux rayonnements ionisants. L'outil de surveillance épidémiologique des pathologies n'apporte une information pertinente qu'intégré dans un système faisant appel à d'autres outils.

Un système de mesure des contaminations environnementales et un réseau d'information pertinemment choisis pour le calcul des doses et des risques en regard (mode de vie, données socio-démographiques, mesures directes des doses, modèles de calcul des relations doses-réponses) sont absolument indispensables pour guider les stratégies de gestion des risques et pour alerter en cas d'exposition anormale.

Par ailleurs, il sera rapidement nécessaire d'avoir recours aux études épidémiologiques de type analytique (cohortes ou cas-témoins) pour faire la part des facteurs qui peuvent être en cause dans une augmentation observée de l'incidence d'une pathologie et pour quantifier les risques de cancers attribuables aux retombées. De telles études seront considérablement facilitées si d'une part des informations détaillées sur l'exposition des individus ou des groupes de population aux rayonnements ionisants existent, et si d'autre part le système de surveillance permet de croiser les informations individuelles portant sur la survenue de la pathologie ciblée et sur l'exposition aux facteurs de risque. Pour les pathologies dont le délai de survenue après exposition est long, le système de surveillance de cette maladie devra être national compte tenu du fort

pourcentage de personnes initialement exposées qui auront déménagé.

Les effets liés au fonctionnement d'un site ou à un accident radiologique sont nombreux. Les cancers et leucémies peuvent être directement liés aux rayonnements ionisants, mais aussi aux produits chimiques rejetés lors de l'accident. Des effets psychologiques peuvent être aussi liés à l'existence du site ou à la survenue d'un accident. Enfin les nombreux types d'effets et de pathologies qui peuvent faire l'objet de questions de la part du public et des professionnels de santé ne peuvent faire l'objet d'une surveillance systématique. Il conviendra donc de centrer l'effort sur les cancers et les leucémies, pour lesquels une relation causale avec les expositions aux rayonnements ionisants est prouvée. L'expérience actuelle de mise en place d'un système national de surveillance des cancers de la thyroïde et celle de la mise en place du registre national des tumeurs de l'enfant devraient permettre de guider le choix pour la mise en place de systèmes de surveillance d'autres pathologies possiblement liées aux rayonnements ionisants (leucémies chez l'adulte, cancers du sein).

Il conviendra par ailleurs d'améliorer les connaissances concernant les expositions et les doses et l'existence ou non de relations dose-effet pour diverses pathologies (malformations congénitales, pathologies cardio-vasculaires, troubles de la reproduction...).

Enfin, il s'agira de voir dans quelle mesure des sources d'informations socio-sanitaires recueillies systématiquement, comme par exemple le PMSI ou les informations recueillies par les caisses d'assurance maladie, permettent d'apporter une information sur la fréquence de certaines pathologies dans une population donnée.

# Épidémiologie et perception du risque : antagonisme ou complémentarité ?

par **Michel Setbon** – directeur de recherche – CNRS

Entre l'épidémiologie, discipline qui contribue à caractériser les risques, et les perceptions qu'en ont les individus profanes, le fossé semble profond. L'incrédulité mutuelle, souvent constatée, représente un problème qui pèse sur la gestion collective des risques. Éclairer ce qui les distingue, voire ce qui les oppose, commence en premier lieu par une qualification de leurs apports respectifs vis-à-vis de l'objet commun, le risque, construction intellectuelle visant à rendre compte de la réalité d'événements adverses sur la base d'une connaissance incertaine et évolutive. À la suite, seront analysés les fondements de cette opposition ainsi que les enjeux soulevés par cette concurrence et les conséquences en termes d'action publique face au risque.

## Risque observé et risque perçu

L'épidémiologie s'est progressivement imposée comme l'une des disciplines capables d'éclairer les décisions en matière de santé publique. Ses principales fonctions sont de 2 ordres : identifier les facteurs de risque susceptibles de déterminer les maladies observées et estimer le risque en termes de probabilité d'occurrence et de gravité des conséquences. Sa rationalité est cognitive et foncièrement rétrospective : l'observation appuyée sur des méthodes et modèles théoriques lui permet d'expliquer les phénomènes morbides et de formuler des estimations de la réalité épidémiologique utilisables pour l'avenir. Ses limites sont de 2 ordres, cognitif et gestionnaire. Sur le plan cognitif, d'une part l'épidémiologie n'a de la réalité qu'une vision fragmentée, justifiée par la distinction proposée entre « risque réel » et « risque observé » (Thompson PB. *et al.*, 1990) : le premier, qui supposerait la possibilité d'accéder à une connaissance certaine, est la

combinaison d'une probabilité et des conséquences négatives qui existent dans le monde réel, le second, l'évaluation de cette combinaison mesurée à l'aide d'un modèle théorique issu du monde physique ; d'autre part, ses apports face à des risques rares, retardés ou aux effets invisibles, restent réduits. Sur le plan gestionnaire, malgré une confusion largement répandue, l'épidémiologie comme science au service de l'action publique n'est pas fondée à porter un jugement de valeur sur le phénomène observé, c'est-à-dire à « évaluer » le risque en déterminant son caractère inacceptable et le besoin d'action ou d'inaction. Cela fait dire à certains qu'en devenant normative, l'épidémiologie juge au-delà de ce qu'elle démontre.

Le risque perçu est l'objet de définitions multiples et évolutives, montrant par là une multiplicité de contenus et des difficultés à en rendre compte. Il est possible d'en fournir 2 qui se situent à des niveaux différents : l'une relative, qui permet de le comparer aux définitions données du risque réel et du risque observé, l'autre substantielle, en termes de contenu et de déterminants. La première définit le risque perçu comme une évaluation du risque réel faite en l'absence de tout modèle théorique du monde physique. Par opposition à cette définition comparative et objectivante, la seconde, propre à l'approche psycho-sociologique qui a fourni sur le risque perçu l'essentiel des connaissances, en fait un jugement subjectif porté sur un risque où se mélangent une estimation quantifiée et des réactions émotionnelles en relation avec la nature du risque et l'acceptabilité pour soi-même et pour la société. L'important est que le risque perçu, à la différence du risque observé à l'aide de l'épidémiologie, compense l'absence de mo-

dèle théorique par une présence forte de sentiments. Certains auteurs vont jusqu'à qualifier le risque perçu comme l'expression de l'émotion et des sentiments (*risk as feelings*) (Loewenstein GF. *et al.*, 2001).

On comprend aisément que le risque perçu puisse surévaluer ou sous-évaluer un risque observé, débouchant ainsi sur des phénomènes d'amplification sociale ou d'atténuation du risque (Kasperson RE. *et al.*, 1996). Mais ce jugement subjectif varie de façon radicalement différente selon la nature du risque, sa nouveauté ou sa familiarité et les possibilités de gestion qui sont attachées aux différents risques, toutes distinctions qui sont étrangères à la science en général et à l'épidémiologie en particulier. En fait, l'universalisme qui caractérise l'approche épidémiologique – tous les risques relevant du même cadre d'analyse quels qu'en soient les contextes – se heurte à l'approche perceptive, située elle dans le temps et l'espace, et contextualisée, tant au plan sociétal qu'individuel. Identifier dans quelle mesure cette opposition est réelle et sur quels éléments elle se fonde permet d'envisager les voies par lesquelles elle pourrait être utilisée pour l'amélioration de l'action publique face au risque.

### **L'opposition nuancée entre connaissances scientifique et perceptive**

La fréquente critique adressée au risque perçu est de manquer d'objectivité, parfois par manque de connaissances pourtant disponibles, souvent par excès de crédulité envers des informations infondées. Or la plupart des travaux publiés sur le risque perçu indiquent 2 tendances lourdes qui fragilisent en grande partie ces affirmations. La première établit que la connaissance dont font état les « profanes », en réponse aux questions visant à en déterminer le niveau, n'est qu'une variable faiblement déterminante du risque perçu. Autrement dit, le niveau de connaissance s'avère faiblement corrélé à l'intensité du risque perçu : les « experts » ne perçoivent pas les risques de façon radicalement différente des « profanes » (Rowe G. *et al.*, 2001). La seconde est que, en matière de classement de différents risques (échelle de risques), le risque objectif (l'estimation

de l'incidence de l'effet adverse) apparaît comme l'une des principales variables qui déterminent la notation et donc le rang (Von Winterfeldt D. *et al.*, 1981) : ainsi, la plupart des échelles de risques réalisées sur un public profane indiquent que les risques connus à forte incidence (tabagisme, SIDA, alcoolisme, accidents de la route, etc.) sont régulièrement en tête de classement. Ces résultats sont apparemment paradoxaux, voire contradictoires, mais en réalité fournissent un éclairage sur 2 aspects différents et complémentaires du risque perçu.

Le premier met en lumière un fait majeur : le risque perçu ne se réduit pas à une estimation du risque à l'instar de l'approche épidémiologique, mais représente un jugement fondé sur de multiples considérations et sentiments. La connaissance sur un risque qu'a le profane (en termes de juste estimation du risque et des facteurs de risque) ne détermine pas son évaluation, c'est-à-dire la production d'un jugement sur son caractère acceptable, ni les comportements adéquats que sa prise en compte implique. Il est trivial d'observer des personnes qui font état d'une bonne connaissance d'un risque estimé faible ou nul et qui le jugent inacceptable (OGM, nouveau variant de la maladie de Creutzfeldt-Jakob [vMCJ] ou produits chimiques dans l'alimentation) et s'en inquiètent fortement ; comme il est fréquent de rencontrer des personnes qui savent que le tabac multiplie les risques de maladies pulmonaires et cardio-vasculaires et s'y exposent durablement (de même pour le risque d'infection par le VIH et les rapports sexuels non protégés). Un tel constat souligne, si besoin en était, la distance qui sépare la connaissance de l'action. Ainsi, nous avons pu observer qu'un risque peut être perçu (estimé et jugé) comme insignifiant et déboucher néanmoins sur des comportements de protection injustifiés au regard de son inconsistance énoncée (Setbon M. *et al.*, 2002). D'autres variables déterminantes s'avèrent nécessaires à prendre en compte.

C'est le second aspect du risque perçu qui le singularise par rapport au risque estimé par l'épidémiologie : l'importance de la nature du risque. Cette dimension, étran-

gère à l'épidémiologie, se déploie dans 2 directions : l'une s'attache aux caractéristiques du risque et à ses conséquences, l'autre à la source du risque.

Selon l'approche psychométrique qui vise à classer les risques perçus pour en faire apparaître les variables qualitatives déterminantes, ceux-ci sont d'autant plus redoutés et objet de demande de régulation qu'ils sont effrayants, nouveaux et exposant de larges populations (Fischhoff B. *et al.*, 1978). En fait, ces variables en recouvrent de multiples qui sont corrélées : effrayant = conséquences catastrophiques et/ou fatales et échappant au contrôle des individus ; nouveau = inconnu (de la science), inobservable et aux effets adverses retardés. Ainsi se retrouvent fréquemment en tête de classement par les profanes aux USA l'énergie nucléaire, ou en France les produits chimiques dans l'alimentation et les OGM. La source du risque, à savoir l'activité ou le produit qui est perçu comme à l'origine du risque, vient compléter en la complexifiant la grille explicative du jugement subjectif porté sur les risques. Ainsi est pris en compte le caractère immoral ou non naturel d'une activité, tel le risque de vMCJ lié à l'encéphalopathie spongiforme bovine (ESB) qui en est l'archétype, via la dénonciation conjointe de la transformation de vaches herbivores en carnivores et du profit économique à l'origine d'un tel changement (Sjöberg L. *et al.*, 1993). Plus largement, le jugement porté sur la source du risque exprime une vision politique de la société dans laquelle le risque, avéré ou supposé, est utilisé comme levier pour en dénoncer les travers et promouvoir de nouveaux modèles (Slovic P. *et al.*, 1998). Ici, l'expression du caractère inacceptable du risque est soudée au jugement qui qualifie d'inacceptable sa source. La demande de protection sur ces bases devient de fait une demande de régulation (modification, suspension, interdiction) du produit ou de l'activité source.

### **Les enjeux de la concurrence entre approches épidémiologique et perceptive**

Les enjeux soulevés par les approches perceptives du risque sont de 2 ordres : l'un

autour de la responsabilité, à travers la réponse à la question : qui sera désigné comme celui par lequel le risque est construit ? L'autre autour de sa gestion et de ses conséquences : qui devra supporter le poids de l'action et les conséquences de la gestion visant à réduire le risque ? Le premier relève spécifiquement des possibilités cognitives de l'épidémiologie, le second révèle la nature politique des enjeux que toute perspective de régulation visant à réduire ou à supprimer un risque rend apparents.

La question de la responsabilité se confond avec celle de causalité, même si elle ne s'y limite pas : l'excès de leucémies constaté (par une enquête épidémiologique) autour de La Hague a-t-elle pour cause l'activité de retraitement de combustibles irradiés ? Si la réponse était positive, l'usine en serait responsable, et au-delà toute l'industrie électronucléaire. Le vaccin contre l'hépatite B est-il bien la cause d'affections démyélinisantes (sclérose en plaque) ? Malgré l'absence de réponse positive apportée par de nombreuses études épidémiologiques, la campagne nationale de vaccination a été interrompue en 1999. Plus largement, tel cluster constaté est-il la conséquence de telle ou telle forme de pollution liée à certaines activités humaines ? Confrontée à ce type de questions de plus en plus fréquentes en rapport avec la multiplication des sources de danger, l'épidémiologie est souvent suspectée quand elle fournit des réponses fondées, mais reste toujours impuissante à contredire des jugements profanes affirmant la plausibilité d'une relation causale. En conséquence, les difficultés de l'épidémiologie à établir la responsabilité causale n'empêchent pas l'émergence de demandes de protection contre un risque hypothétique ou un danger sans effet identifié.

La question de l'action correctrice apparaît ainsi comme centrale, au point parfois d'occulter l'analyse du risque ou de passer outre l'inconsistance des réponses fournies par l'épidémiologie. Le succès du principe de précaution témoigne largement d'un besoin reconnu de découpler l'absence de connaissance (épidémiologique) de l'action visant à prévenir un risque non



démonstré dans sa causalité, ni même parfois dans ses effets. Le paradoxe est que l'enjeu de l'action protectrice n'est plus la réduction du risque (du fait de l'incertitude forte sur son existence même), mais la désignation de celui qui supportera la charge du changement. La distinction entre risques volontaires et involontaires, ou entre risques échappant au contrôle des individus et risques qu'ils contrôlent, trouve ses prolongements concrets dans l'action envisagée ; la demande de régulation correctrice sera d'autant plus forte que la responsabilité et le coût pourront être assignés à des tiers quel que soit le niveau de certitude épidémiologique. Par contraste, la gestion d'un risque volontaire bien établi, contrôlable par des changements de comportements, apparaît d'autant plus difficile à mettre en œuvre que son coût individuel est important par les bénéfices sacrifiés, et cela quelle que soit l'intensité du risque perçu (Alhakami AS. *et al.*, 1994). Par exemple, le tabagisme peut être perçu comme un risque avéré et important, sa prévention par un changement de comportement n'en est pas pour autant une conséquence aisément acceptée, alors que le risque perçu des OGM induit, par sa nature et une absence de bénéfices perçus, une forte demande sociale d'interdiction. Ainsi, considéré à travers le risque perçu, un risque ne se compare pas à un autre risque sur la seule base de ses effets, rendant inutilisable une hiérarchisation de l'action préventive fondée sur des considérations objectives du risque.

### Conséquences

Elles se mesurent à la lumière des décisions publiques en réponse au risque. Un constat s'impose : le poids respectif de l'épidémiologie et du risque perçu sur la gestion publique des risques varie en fonction des risques. Nous limiterons le propos à celui du risque perçu. On peut constater qu'il existe au moins 2 grandes catégories de risques dans lesquelles le risque perçu joue un rôle déterminant sur la gestion publique. L'une d'elles regroupe les risques pour lesquels la connaissance épidémiologique s'avère soit trop incertaine, soit largement insuffisante : le cas du vaccin contre l'hépatite B soupçonné d'être la

cause de scléroses en plaques en est l'exemple type. Face à ce type de risque, les pouvoirs publics sont portés à utiliser le principe de précaution en validant la pertinence du risque perçu et la demande sociale de ne plus être exposé. L'autre catégorie rassemble les risques dont la perception entraîne des conséquences sociales et surtout économiques importantes, quelle que soit l'importance du risque, observé ou non : l'exemple type est la crise déclenchée par le risque de contamination par la viande bovine liée à l'ESB. Ce qui caractérise ces risques est le fait que les consommateurs qui se considèrent exposés détiennent par leurs modifications de comportement un pouvoir autonome de gestion du risque qu'ils utilisent conformément à leurs perceptions. Dès lors, les pouvoirs publics sont poussés à considérer le risque perçu comme le risque réel et à faire de sa réduction l'objectif prioritaire de sa gestion, quel que soit l'écart avec le risque observé par l'épidémiologie. Il en va de même pour tout industriel ou producteur confronté à des perceptions concernant ses produits (cf. le cas de la crise Coca-Cola). L'exigence de gestion en temps réel de la crise en liaison avec un risque perçu rend illusoire une production de connaissance qui nécessiterait un temps incompatible avec l'urgence des conséquences. On assiste là à une mise en œuvre spontanée du principe de précaution sur la base du risque perçu.

De ces exemples, le moins qui puisse être inféré est que l'absence apparente de rationalité scientifique qui caractérise le risque perçu ne le disqualifie pas au niveau de la gestion collective du risque, la forte légitimité sociale du risque perçu venant probablement compenser la fragilité scientifique de ses jugements.

### Vers une possible synthèse ?

Bien que réelle, la tentation tant des experts que des profanes de disqualifier l'approche concurrente est une illusion sans grand avenir. Pour gérer les risques, l'expertise scientifique est indispensable, et le risque perçu est un fait social qui ne peut être ignoré, ni contourné. La question encore irrésolue est : comment le prendre en compte en l'intégrant dans le processus d'analyse du risque ? Certaines conditions pourraient y contribuer. Tout

d'abord, en reconnaissant son utilité à travers ses apports d'une nature différente de ceux de l'épidémiologie. Le risque perçu comme synthèse de l'information accessible, du jugement subjectif, des émotions et de l'action représente une expression vitale irremplaçable. Il révèle l'état de conscience d'une société et ses ressorts profonds. Ensuite, en substituant au discours intuitif et globalisant sur le risque perçu une connaissance plus objective de sa distribution dans la population et de ses variables déterminantes risque

par risque : le risque perçu étant de fait un des éléments structurants de l'analyse du risque, de sa gestion particulièrement, sa prise en compte implique une connaissance élaborée sur la base de méthodes scientifiques. Enfin, en complétant l'approche scientifique du risque perçu, encore trop focalisée sur la connaissance de ses déterminants universels, par l'identification de ses formes spécifiques d'expression qui sont inséparables des contextes concrets dans lesquels se construisent les perceptions.

Pour en savoir plus sur l'épidémiologie :

- « L'épidémiologie. Principes et méthodes quantitatives. » J. Bouyer, D. Hémon, S. Cordier *et al.* Les éditions INSERM. Paris, 1993.
- « Statistique épidémiologie. » T. Ancelle. Maloine Paris, 2002.
- « L'épidémiologie sans peine. » Marcel Goldberg, petit ouvrage aux éditions Frison-Roche, écrit pour les non-spécialistes.