

L'ÉVALUATION DES EFFETS DES FAIBLES DOSES DE RAYONNEMENTS IONISANTS : APPORTS DE L'ÉPIDÉMIOLOGIE

P. VERGER, Ph. HUBERT, D. BARD

Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire

Département de Protection de la santé de l'Homme et de Dosimétrie

Service d'Évaluation et de Gestion des Risques

Laboratoire d'Épidémiologie et d'Analyse du Détriment Sanitaire

IPSN - Fontenay-aux-Roses - France

1. Introduction

L'épidémiologie est une discipline consacrée d'une part à l'étude de la fréquence et de la répartition des maladies et des états de santé observés dans les populations humaines et d'autre part à la recherche des facteurs qui les déterminent. Elle a été formalisée au début des années cinquante principalement au Royaume Uni et l'on doit à Doll et Hill les premières publications sur la relation entre la consommation de tabac et le cancer du poumon, en 1954 (1). Les techniques décrites par Doll et Hill ont été immédiatement appliquées au domaine des rayonnements ionisants (RI) pour l'étude de la santé des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, des médecins radiologues et des enfants exposés *in utero* lors d'examen de radiodiagnostic (2). Toutefois, des observations cliniques dans les années vingt (3) avaient permis d'incrimer le rôle des rayonnements ionisants chez les médecins radiologues (leucémies) et chez les peintres de cadrans lumineux (cancers des os). Ces premières observations avaient conduit à mettre en œuvre des mesures de radioprotection.

De très nombreuses études épidémiologiques ont été effectuées depuis lors, en particulier sur les risques de cancer consécutifs à divers types d'exposition aux rayonnements ionisants (expositions médicales, environnementales, professionnelles) correspondant à des gammes de doses et des débits de dose très différents (4). L'essentiel des connaissances épidémiologiques sur les effets carcinogènes des RI vient de populations exposées à des doses supérieures à 0,2 Gy (5). Il n'existe cependant pas de critère précis permettant de classer ces circonstances d'exposition parmi celles relevant ou non des faibles doses de rayonnements ionisants.

Certains utilisent le terme "faibles doses" pour définir les doses qui n'entraînent pas d'effets aigus graves appelant d'une prise en charge médicale (effets déterministes, voir plus loin) comme, par exemple, un syndrome d'irradiation aiguë. Ce syndrome est observé à des doses supérieures à 0,5-1 Gy reçues sur des temps très brefs (fort débits de

dose). Pour d'autres, le terme "faibles doses" qualifie les niveaux auxquels des effets sur la santé n'ont pas été observés de façon systématique dans les études épidémiologiques. Selon cette approche, les faibles doses sont celles inférieures à 0,1-0,5 Gy, que les débits de dose soient ou non élevés. Mais cette frontière évolue avec les connaissances. Remarquons que les fortes doses et les forts débits de dose ne vont pas nécessairement de pair : la majorité des survivants de Hiroshima et Nagasaki a été exposée à des doses inférieures à 0,5 Gy à un débit très élevé (exposition quasi instantanée) tandis que les travailleurs de l'usine de Mayak ou les riverains de la rivière Tetcha (Oural) ont été exposés à des niveaux de dose élevés (atteignant plusieurs Gray) cumulées sur plusieurs années (6).

Dans ce texte, les termes "faibles doses" désignent les doses inférieures à 0,5-1 Gy.

2. L'épidémiologie des rayonnements ionisants

L'épidémiologie des rayonnements ionisants vise essentiellement à l'étude des effets "stochastiques", c'est à dire les cancers chez les personnes exposées et les effets génétiques au sein de leur descendance.

2.1. Objectifs et méthodes mises en jeu

Trois principaux objectifs peuvent être distingués, la surveillance, la recherche étiologique et la quantification.

2.1.1. La surveillance

Elle vise la détection d'éventuels excès de maladies dans les populations exposées. Par exemple, cette approche est proposée autour des sites nucléaires ou chez les travailleurs; elle peut être utile dans une optique de radioprotection en complément de la surveillance des expositions puisqu'elle porte directement sur les effets sur la santé. Mais sa portée est limitée pour deux raisons : les niveaux d'excès de maladies détectables par la surveillance sont relativement élevés (voir plus loin le pouvoir de détection)

et, en ce qui concerne les cancers, un délai de plusieurs années existe entre l'exposition et l'effet surveillé. La surveillance épidémiologique ne peut donc, dans le cas d'effets différés tels que les cancers, avoir valeur d'alerte.

Ces études descriptives s'appuient sur des systèmes de surveillance épidémiologique dont le rôle est de procéder à un comptage ou à l'enregistrement de façon continue et selon des méthodes standardisées des cas de maladie survenant dans une population.

Le comptage peut concerner des décès : l'exemple de ce type de système est celui des certificats de décès qui permet de décrire l'évolution de la mortalité en France. Mais à la surveillance de la mortalité, qui n'est pas un indicateur pertinent si l'on s'intéresse, par exemple, à des cancers ayant des taux de survie importants (leucémies de l'enfant ou cancers de la thyroïde par exemple), on peut préférer la surveillance de la morbidité. On utilise alors les "registres" qui visent à l'enregistrement exhaustif de chaque nouveau cas d'une maladie donnée dans une région donnée et au recueil d'informations individuelles. En ce qui concerne le cancer, il existe des registres généraux (enregistrement de tous les cas de cancer dans l'ensemble d'une population) et des registres spécialisés (registres des leucémies de l'enfant par exemple). Cependant, à l'inverse du système des certificats de décès, les registres de cancer ne couvrent pas l'ensemble de la France.

2.1.2. La recherche étiologique

C'est la recherche d'un lien causal entre ce que l'on appelle un facteur de risque et un effet. Un facteur de risque est associé à une augmentation de la probabilité de survenue d'une maladie. Dans le domaine des rayonnements ionisants, des études ont par exemple été effectuées pour rechercher un éventuel lien entre l'irradiation des gonades paternelles et la leucémie chez l'enfant (hypothèses de Gardner concernant l'excès de leucémies autour de l'usine de Sellafield) (7) ou encore pour étudier la transmission de mutations géniques à la descendance des survivants d'Hiroshima et Nagasaki (8). Dans le domaine du cancer, un lien causal a été établi de longue date avec les rayonnements ionisants et les véritables enjeux résident plutôt dans la quantification des risques.

2.1.3. La quantification des risques

Elle vise à décrire la relation entre niveaux d'exposition et niveaux de risque sur les populations étudiées c'est à dire à produire des relations dose-effet. Pour ce faire, il faut connaître le mieux possible les paramètres qualifiant l'exposition ; il faut également tenir compte, dans la mesure du possible, des autres facteurs qui peuvent modifier les risques (âge, sexe, par exemple).

La recherche étiologique et la quantification font appel

aux études analytiques : études de cohorte et études cas-témoins. Dans ces études on procède au recueil de données individuelles à la fois sur l'ensemble des facteurs de risque pertinents (niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants ou niveaux de dose, âge, sexe, consommation de tabac, autres facteurs de risques avérés ou potentiels...) et sur la maladie étudiée (confirmation du diagnostic, description éventuelle d'un sous-type...). L'étude des excès de risque repose sur une approche comparative : par exemple, dans les études de cohorte, le risque de maladie est comparé entre des groupes ayant des niveaux d'exposition différents (de pas ou faiblement à fortement exposés). Les études cas-témoins procèdent de façon différente mais permettent également d'estimer des excès de risque. Différents types de modèles permettent de décrire la relation dose-effet : modèle linéaire, quadratique, linéaire-quadratique...

2.2. Limites de l'épidémiologie

Comme toute discipline scientifique, l'épidémiologie a ses propres limites et points forts qui se retrouvent lorsqu'elle est appliquée aux rayonnements ionisants.

2.2.1. Science d'observation

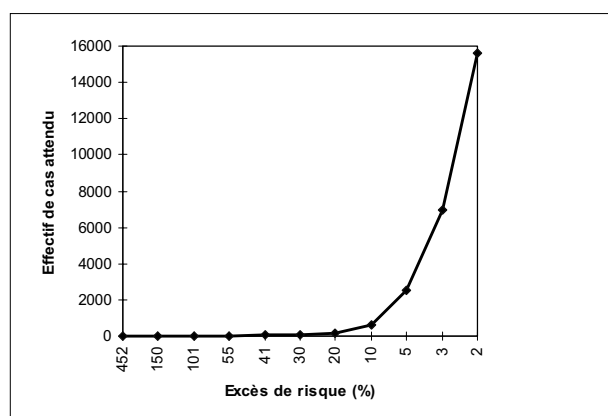
La première limite de l'épidémiologie tient à son caractère de science d'observation dans laquelle l'expérimentation n'est pratiquement pas possible pour des raisons éthiques évidentes. Pour les rayonnements ionisants, les effets étudiés ne sont pas spécifiques (les cancers ont d'autres facteurs de risque) et les conditions d'observation rendent difficile le contrôle de l'ensemble des facteurs pouvant modifier les risques, modalités d'exposition comprises. Pour faire face à cette difficulté, il faut tenir compte *a posteriori*, dans les modèles statistiques utilisés pour décrire les relations dose-effet, des variations individuelles des différents facteurs modificateurs du risque.

Le reproductibilité des résultats dans des populations différentes (ex mineurs d'uranium en France et mineurs d'étain en Chine) est ainsi essentielle pour juger un résultat épidémiologique. Des critères ont été proposés par Hill (1965) pour juger de l'existence d'une relation causale lorsqu'une association est mise en évidence entre un facteur et une maladie.

2.2.2. Pouvoir de détection

Le pouvoir de détection des études (ou leur puissance statistique) est une seconde limite potentielle. Pour qu'un excès de risque soit reconnu comme significatif, il faut qu'il dépasse les variations associées à l'aléa statistique du bruit de fond. On rappelle ici qu'un excès est dit "significatif" si la probabilité de se tromper lorsque l'on conclut à son existence est inférieure, par convention, à 5 %. La probabilité de se tromper est notée "p". Plus l'excès de

risque que l'on souhaite mettre en évidence est faible, plus les populations étudiées doivent être grandes. Comme le montre la **Figure 1**, mettre en évidence un excès de risque de 3 % (par exemple de cancers) nécessite de suivre une population pendant une période suffisamment longue et d'une taille telle que se produiront environ 7000 cas de maladie. Un tel chiffre est difficile à atteindre en pratique et la dernière étude publiée sur les survivants d'Hiroshima et Nagasaki comportait environ 7 500 décès par cancers observés dans une population de 86 500 personnes sur une période de 40 ans (9).



- FIGURE 1 -

Pouvoir de détection d'une étude épidémiologique de cohorte en fonction du nombre de cas de maladie attendus.

La question du pouvoir de détection a plusieurs conséquences, parfois mal connues. La première conséquence concerne l'interprétation des résultats. L'absence d'effet significatif dans une étude "puissante" (traitant de suffisamment de cas pour que l'on puisse espérer observer un effet sous certaines hypothèses) permet de faire progresser les connaissances en éliminant des hypothèses extrêmes et en resserrant la fourchette des estimations. Si l'étude est trop restreinte, l'apport est nul. Conclure qu'une étude est négative en "l'absence de résultat significatif" sans évaluer la puissance statistique de cette étude n'a pas de sens.

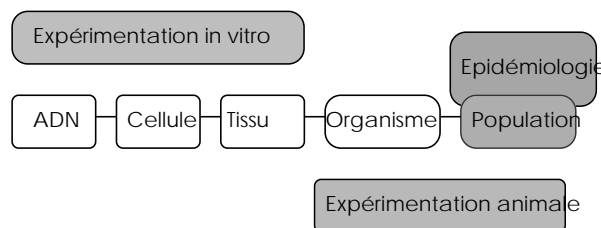
L'allongement de la durée de suivi dans une étude (survivants d'Hiroshima et Nagasaki) augmente le nombre de cas de la maladie étudiée et par conséquent la puissance statistique de l'étude : un excès de risque initialement non significatif pourra, même s'il reste constant en pourcentage, devenir significatif quand on allonge la durée de suivi de l'étude.

En terme de planification des études épidémiologiques, la réalisation d'études conjointes (plusieurs études séparées réalisées selon des protocoles similaires et analyse commune des résultats) constitue un moyen d'accroître le pou-

voir de détection lorsque les risques étudiés sont faibles. Cette stratégie de recherche est mise en oeuvre pour le suivi des travailleurs du nucléaire ou dans l'étude de l'exposition domestique au radon.

2.3. Points forts

Malgré ces limites, l'épidémiologie est un outil privilégié dans l'identification et l'estimation des risques parce qu'elle porte directement sur le "système pertinent" (**Figure 2**) : les populations humaines qu'il s'agit de protéger. Même quand des difficultés méthodologiques existent, les résultats épidémiologiques prennent le pas sur des résultats fondamentaux ou expérimentaux. Ces dernières approches conduisent en effet à extrapoler les résultats obtenus sur des constituants de la cellule à l'organisme et d'un organisme à une population d'individus au sein de laquelle les réponses individuelles varient, ou encore de l'animal à l'homme. Notons aussi que dans le domaine des rayonnements ionisants, les populations humaines que l'on peut suivre sont de taille importante (expositions professionnelles, expositions environnementales).



- FIGURE 2 -

Epidémiologie et autres disciplines dans l'estimation des risques

3. Les principales sources de données dans l'évaluation épidémiologique des faibles doses

3.1. Hiroshima et Nagasaki

L'étude de la cohorte des survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki constitue encore la référence pour l'estimation des facteurs de risque de la plupart des cancers associés aux rayonnements ionisants. Cela tient à la fois à l'ampleur des populations touchées, à la diversité des doses reçues et à la grande qualité du suivi des survivants.

3.1.1. Life Span Study

Les institutions successives, aujourd'hui la Radiation Effects Research Foundation (RERF), chargées d'organiser le suivi des effets des bombardements sur la santé des survivants ont mis sur pied plusieurs études épidémiologiques dont la plus importante, la *Life Span Study* (LSS), a

été initiée au début des années 50. La LSS est une étude de cohorte portant sur 110 000 survivants dont 86 500 pour lesquels une estimation de la dose individuelle est disponible (10). Les résultats sont périodiquement mis à jour et utilisés pour de nouvelles analyses des effets à long terme des rayonnements, qu'il s'agisse des cancers ou d'autres maladies, cardiovasculaires par exemple.

La mortalité est étudiée à partir des certificats de décès. Les points forts de la LLS sont les suivants :

- le nombre élevé de personnes exposées appartenant aux deux sexes et d'âges variés,
- l'inclusion d'un large groupe de personnes ayant reçu de faibles niveaux de doses pouvant être utilisé comme groupe de comparaison ; le spectre des doses est donc large (de 0 Gy à plus de 4 Gy) alors que la dose moyenne est de l'ordre de 0,2 Gy,
- un suivi complet de la mortalité,
- l'existence parallèle de données d'incidence sur les cancers,
- l'existence d'informations détaillées sur la localisation et les protections des individus au moment du bombardement ayant permis l'estimation des doses individuelles reçues ; plusieurs systèmes dosimétriques ont été successivement utilisés, le dernier en date étant le *Dosimetric System* 1986 (DS86).

3.1.2. Résultats de la Life Span Study

Des résultats sont maintenant disponibles pour la période de suivi de 1950 à 1990 (9). Durant cette période, environ 7500 décès par cancer ont été observés. La surveillance à

long terme des survivants de Hiroshima et Nagasaki a montré que pour de nombreux types de cancers le risque de décès augmente quand la dose reçue à l'organe augmente. Cinquante ans après l'exposition, un excès de décès par cancer est toujours observé.

3.1.2.1. Cancers solides

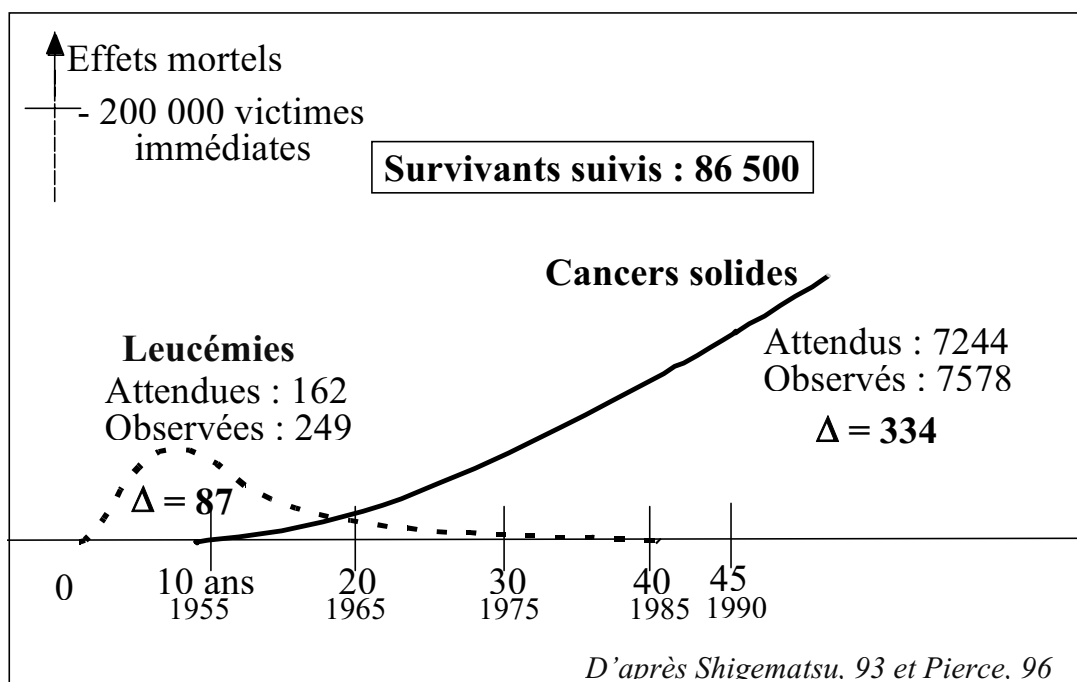
Une augmentation significative de la mortalité par cancer solide avec la dose a été mise en évidence pour les sites suivants : poumon, estomac, colon, oesophage, vessie, sein et ovaire chez la femme et enfin myélome multiple. Pour les cancers du poumon, de l'estomac et du sein, la période de latence, c'est à dire le délai entre le moment de l'exposition et celui de la détection d'un excès, est d'un minimum de 15 ans.

Le risque de cancer solide augmente ensuite proportionnellement à la mortalité naturelle par cancer (**Figure 3**). Vingt cinq pourcents des décès par cancer solide en excès sont survenus au cours des 5 dernières années de la période suivi (soit 74 sur 334).

En ce qui concerne la forme de la relation dose-effet, les résultats des analyses montrent que le modèle décrivant le mieux les données est linéaire. Il est à noter que la forme de la relation dose-effet est aussi linéaire lorsque l'analyse porte sur les données d'incidence de la LSS.

Les excès de risque relatif sont en général deux fois plus élevés chez les femmes que les hommes. Ceci vaut en particulier pour les cancers de l'oesophage et du poumon.

Le coefficient de risque de décès par tumeur solide (Excès de Risque Relatif par unité de dose) est de 0,4 par Sv, $IC_{90\%} = (0,3-0,5)$, soit un excès de 40 % par Sievert.



- FIGURE 3 -
Excès de cancers dans la Life Span Study

3.1.2.2. Leucémies

Les risques de leucémie liés aux rayonnements ionisants sont prouvés mais leurs caractéristiques diffèrent de celles décrites pour les tumeurs solides. Le nombre total de décès par leucémie détecté dans la LSS était de 249 en 1990.

L'excès de risque de décès par leucémie est apparu 2 ou 3 ans après l'exposition, a atteint un maximum 6-8 ans après l'exposition puis a diminué avec le temps (**Figure 3**). Un excès de risque faible mais significatif persiste 35-40 ans après l'exposition. Trois décès par leucémie en excès se sont produits dans les 5 dernières années de suivi sur un total de 87 décès en excès sur 1950-90 alors que 80 % des cas de leucémies en excès ont été observés avant 1970.

La relation dose-effet est concave vers le haut correspondant à un modèle linéaire-quadratique.

Les excès de risque relatif ne sont pas différents chez les hommes et les femmes. L'âge à l'exposition et le délai depuis l'exposition modifient le risque. Les coefficients de risque pour la leucémie figurent au **Tableau I**.

- TABLEAU I -

Coefficients de risque relatif et absolu pour la leucémie*, comparaison des publications de 1988 et 1996 (9, 10)

	1988 suivi 1950-1985	1996 suivi 1950-1990
Excès de risque relatif à 1 Gy	3,92 (2,89-5,40)**	3,81 (2,84-5,01)

* kerma protégé, RBE=1, deux sexes confondus

** PY : personne-année

() : intervalle de confiance à 90 %

3.1.2.3. Doses minimales associées à un effet significatif

Mettre en évidence de telles doses pose des problèmes de méthode. Ainsi la notion de dose moyenne des plus faibles groupes significatifs dépend des limites de doses qui définissent un groupe. Une solution consiste à examiner si la pente de la relation dose-effet reste statistiquement significative quand l'analyse est restreinte aux sujets les moins exposés.

Lors des analyses portant sur la période de suivi 1950-1985 (10), les coefficients de risque (excès de risque relatif par Gray) n'étaient pas significatifs quand l'analyse était limitée aux individus ayant reçu des doses inférieures à 0,2 Gy quel que soit le site de cancer. Ils le devenaient pour l'ensemble des cancers solides, le cancer de l'estomac, le cancer du poumon et les leucémies lorsque l'analyse était étendue à l'ensemble des individus ayant reçu une dose inférieure à 0,5 Gy (doses à l'organe).

Dans les toutes dernières analyses portant sur la période 1950-1990 (9), les coefficients de risque sont similaires. Mais, pour les tumeurs solides, le niveau de dose le plus faible pour lequel un coefficient de risque significatif est observé passe de 500 à 50 mSv. Ce résultat est lié à l'amélioration des méthodes d'analyse et surtout à l'augmentation de la puissance statistique de la cohorte étudiée :

ajout de 5 années de suivi supplémentaires par rapport à la période 1950-1985, ajout de 10 500 survivants supplémentaires non pris en compte dans les analyses précédentes car des estimations de dose n'étaient pas disponibles, augmentation du nombre total de décès par cancer observés de 6 000 environ à 7 500 environ.

3.1.3. Limites de la Life Span Study

Cette étude comporte cependant plusieurs limites. Les certificats de décès présentent toujours une certaine proportion de causes mal classées. Les études montrent que 20 % des décès par cancer sont classés comme autre cause dans ces certificats au Japon ; inversement 3 % des causes de décès non cancéreuses sont classées comme cancers (11). Il a été estimé que la correction de ces erreurs de classement aboutirait à élever les estimations d'excès de risque de 12 % à 16 %. De même, le passage de l'estimation dosimétrique appelée TD65DR à celle appelée DS86 augmente de 12 % le risque de cancer du colon et de 133 % celui de cancer du sein chez les femmes (12).

D'autre part, l'exposition ayant été très brève (quelques secondes) et la population suivie composée exclusivement de japonais, la généralisation des estimations de risque à d'autres populations exposées dans des circonstances différentes ne peut se faire sans précaution. En particulier, la fréquence spontanée de certains cancers dans la population japonaise (élevée pour le cancer de l'estomac, faible pour le cancer du sein) est très différente de celle de la population européenne ou américaine.

Il est donc important de considérer d'autres populations exposées à des niveaux de dose et des débits de dose différents. Les résultats d'autres études permettent de vérifier les estimations résultant des analyses de la LSS ainsi que les extrapolations effectuées à partir de ces estimations. Nous ne considérerons ici que les populations exposées à de faibles doses de RI.

3.2. Expositions professionnelles

3.2.1. Radiologistes

Les études effectuées sur les radiologistes du début du siècle ont montré que des excès de leucémie et de cancers de la peau pouvaient se produire lors d'expositions répétées à des doses probablement petites de RI, mais conduisant à des doses cumulées sur plusieurs années de l'ordre du Gray. Mais on ne dispose pas d'estimations précises des doses individuelles reçues.

Les techniciens de radiologie sont exposés à des doses plus faibles que les radiologues et aucun excès de cancer n'a été détecté dans cette population, au demeurant peu

étudiée, à ce jour. Une étude portant sur 143.000 techniciens est en cours actuellement aux Etats Unis (13).

3.2.2. *Travailleurs des installations nucléaires*

Ces populations ont reçu des doses à des débits faibles ou de façon fractionnée. Les doses individuelles cumulées varient entre 1 mSv et plus de 1 Sv et les doses moyennes entre 8 et plus de 120 mSv selon les études. Dans une étude récente (14), les analyses effectuées de façon conjointe sur les populations de travailleurs de 3 pays, représentant un effectif de 95 000 personnes environ, montrent une augmentation significative des leucémies mais pas des cancers solides. Les estimations de risque sont compatibles avec les estimations extrapolées à partir des résultats de la LSS. Cependant, les intervalles de confiance sont larges et les résultats sont aussi compatibles avec l'absence d'excès de risque. De plus, la plupart des études chez les travailleurs du nucléaire n'ont pas été en mesure de prendre en compte la consommation de tabac. Ceci poserait un problème si celle-ci était liée à la dose reçue mais il y a peu d'éléments en faveur de cette hypothèse.

Une étude conjointe des données recueillies dans différents pays est en cours. Elle regroupera notamment environ 40.000 travailleurs du nucléaire français.

3.2.3. *Equipages de vols transcontinentaux*

Les doses annuelles reçues par ces équipages peuvent dépasser les 5 mSv. Un excès d'incidence de cancers du sein a été observé chez les équipages féminins en Finlande (15) et au Danemark (16). L'exposition aux rayons cosmiques a été suggérée par les auteurs comme un fac-

teur ayant pu contribuer à cette observation mais d'autres facteurs de risque de ce cancer devront être évalués. Une étude canadienne effectuée chez des équipages masculins montre des résultats différents selon les sites de cancer : déficit d'incidence par cancers du poumon, du rectum et de la vessie et excès de cancers de la prostate et de leucémies aiguës myéloïdes (17).

3.2.4. *Liquidateurs de l'accident de Tchernobyl*

Environ 600 000 travailleurs provenant des 15 républiques de l'ex-URSS ont participé aux opérations de nettoyage des zones les plus contaminées après l'accident de Tchernobyl et à la construction du sarcophage. Les recoupelements effectués entre l'analyse des enregistrements officiels des doses et des études de dosimétrie biologique semblent montrer que la dose moyenne pour ces travailleurs est de 0,1 Gy, une faible proportion d'entre eux ayant reçu plus de 0,2 Gy. Peu d'études épidémiologiques ont été publiées sur cette population (18). Les premiers résultats disponibles ne montrent pas d'excès de leucémies ou d'autres types de cancers (19). Quelques publications signalent des excès de risque de cancers solides chez ces travailleurs mais elles ne peuvent à ce stade être considérées que comme des travaux préliminaires (18, 20).

3.2.5. *Mineurs d'uranium exposés au radon*

Le radon est un gaz inerte qui peut s'échapper du sol et s'accumuler dans des zones fermées telles que les maisons ou les mines souterraines. Lorsque ce gaz est inhalé, ses descendants émettent des particules alpha auquel l'épithélium bronchique est directement exposé.

- TABLEAU II -
Etudes sur le risque de cancer après exposition professionnelle aux rayonnements ionisants (5)

ETUDE	CANCERS EN EXCÈS	COMMENTAIRES
Radiologues pionniers	Leucémie, peau	Doses fractionnées, cumulées jusqu'à 1 Gy. Pas d'estimation précise des doses
Radiologues techniciens	Aucun, à ce jour	Doses moyennes faibles de nos jours. Doute sur le cancer du sein. Etudes en cours.
Peintres de cadran lumineux	Ostéosarcomes, sarcomes des sinus	Doses moyennes de l'os de 17 Gy. Faible risque de leucémies. Radon cause vraisemblable des sarcomes des sinus.
Travailleurs du nucléaire	Leucémies possibles	Résultats récents sur analyses conjointes suggèrent un excès de risque de leucémies à des doses de 0,4 Gy ou plus.
Travailleurs des installations navales nucléaires	Aucun	Très faibles doses.
Travailleurs du plutonium	Poumon possible	Nombre de travailleurs et doses faibles, sauf pour l'usine Mayak russe.
Mineurs d'uranium	Poumon, pas d'autre site	Relation dose-effet linéaire sur 11 études.
Liquidateurs de Tchernobyl	Pas d'excès pour le moment	Peu d'études pour le moment, mais recul encore insuffisant.

De nos jours, 11 études de cohorte ont étudié les risques de cancer du poumon chez les mineurs d'uranium. Les données de ces études ont fait l'objet d'une analyse conjointe qui a permis de regrouper 65 000 personnes chez lesquelles un total de 2 700 cancers du poumon a été observé.

Sauf aux expositions très élevées, les relations dose-effet étaient en général linéaires, même si les coefficients de risque différaient d'une étude à l'autre. L'ERR estimé sur l'ensemble des données est de 0,5 % par WLM¹ (intervalle de confiance à 95 % : 0,2 - 1,0) (21).

L'analyse groupée des données a fait apparaître un effet dit de "débit inverse" : à exposition cumulée totale égale, le risque de cancer du poumon était plus élevé pour des débits de dose plus faibles (ou des durées d'exposition plus longues) en comparaison de débit d'exposition plus élevés. Mais cet effet de "débit inverse" n'a pas été montré à des niveaux inférieurs à 50-100 WLM, c'est à dire des niveaux comparables aux niveaux d'exposition domestique.

Il faut noter que l'effet combiné de l'exposition au radon et au tabac chez les mineurs n'est pas simplement additif mais plutôt multiplicatif.

3.3. Expositions environnementales

3.3.1. Exposition domestique au radon

L'exposition domestique au radon représente la moitié environ de la dose totale moyenne reçue par la population générale. Les études sur le radon domestique et le cancer du poumon sont des études cas-témoins. Pour le moment, huit études majeures ont été rapportées et une étude conjointe a été effectuée sur trois d'entre elles (5). Les résultats de ces études sont contradictoires, certaines études montrant une tendance à l'augmentation du risque de cancer du poumon avec le niveau d'exposition, d'autres ne retrouvant pas ce résultat. Les estimations produites dans ces huit études sont à la fois compatibles avec les estimations de Risques Relatifs extrapolées à partir des données des mineurs et avec l'absence d'excès de risque. L'extrapolation donne un Risque Relatif de 1,15 pour un individu ayant vécu pendant trente années dans une maison ayant un niveau d'exposition au radon de 150 Bq/m³.

Une des principales difficultés de ces études réside dans l'estimation des niveaux d'exposition individuels. Pour

chaque individu inclus dans une étude, il s'agit de reconstituer son histoire résidentielle sur les trente dernières années avant l'inclusion et de mesurer le niveau d'exposition au radon dans chacun des domiciles. Ceci ne peut pas toujours être réalisé de façon complète pour chaque sujet. La reconstitution de l'exposition domestique passée au radon est donc entachée d'erreur. Ces erreurs ont pour effet de diminuer la pente de la relation dose-effet, autrement dit, de masquer des excès de risque, s'ils existent. D'autres études sont en cours au Royaume Uni, en Italie, en France, en Belgique et en Allemagne. L'analyse conjointe de ces données permettra d'inclure dans la même étude plusieurs milliers de cas. La mise en oeuvre de techniques permettant de quantifier les erreurs de mesure sur l'exposition au radon et de tenir compte de celles-ci dans les analyses devrait permettre de fournir des estimations de risque plus précises.

3.3.2. Exposition au rayonnement naturel

Des études ont été effectuées pour analyser les taux de cancers, de malformations et d'aberrations chromosomiques dans des zones où l'exposition environnementale aux rayonnements est élevée naturellement (rayonnements cosmiques, telluriques). Si les populations sont stables (peu de migrations), elles sont exposées de façon chronique sur toute la durée de vie, depuis des générations. En particulier, on peut citer les études effectuées dans la région du Kérala en Inde où les doses peuvent atteindre 20-25 mSv par an et dans la province de Yanggjiang en Chine où les doses peuvent atteindre 5 mSv par an environ. Les études effectuées sont des études dites géographiques (voir encadré). Ces études n'ont pas produit de résultats informatifs sur la mortalité par cancer notamment. Il faut souligner que ces types d'études sont peu contributifs pour rechercher une relation causale entre un facteur de risque et une maladie. Dans ces types d'étude, en effet, l'information sur l'exposition n'est pas recueillie au niveau individuel, la qualité et l'exactitude des diagnostics de cancer peuvent varier d'une région à l'autre et il reste difficile de contrôler les facteurs de confusion. Ces études sont par conséquent peu adaptées à l'étude de faibles doses de rayonnements ionisants pour lesquelles les excès potentiels attendus sont faibles.

3.3.3. Exposition aux retombées des essais nucléaires

Les habitants de 4 atolls dans le Pacifique Nord, à l'est de l'île de Bikini, ont été exposés accidentellement aux retombées d'un essai nucléaire en 1954. Les doses reçues à la thyroïde étaient très importantes (atteignant plusieurs dizaines de Gray) et ont provoqués à la fois des effets stochastiques et des effets déterministes (hypothyroïdies) (22).

En revanche, les populations exposées aux retombées des essais conduits aux Etats Unis dans la zone de tests du Nevada, dans les années 50, ont été exposées à des doses

¹Working Level Month : unité de mesure d'exposition au radon, correspondant à une exposition pendant 170 heures dans une atmosphère où la concentration en énergie α potentielle des descendants du radon est de $1,8 \cdot 10^5$ MeV par litre d'air. 1 WLM correspond à peu près à une exposition domestique au radon de 200 Bq/m³ pendant un an.

plus faibles, comprises entre 0 et 0,46 Gy et en moyenne de 0,17 Gy. Les résultats des différentes études conduites chez les enfants sur les nodules de la glande thyroïde sont contradictoires et reflètent vraisemblablement le faible nombre de sujets étudiés, les incertitudes sur les estimations dosimétriques et les doses reçues relativement faibles (23).

3.3.4. Exposition aux retombées de l'accident de Tchernobyl

Environ 4 millions de personnes résident dans les territoires contaminés à plus de 1 Ci/km² en Ukraine, Biélorussie et Russie. On estime qu'elles reçoivent une dose efficace de 0,1 mSv par an par Ci de contamination. Les doses reçues initialement ont été supérieures. En particulier les doses à la thyroïde reçues par les enfants ont été bien plus élevées atteignant une moyenne de 2,8 Gy en Ukraine et de 0,7 Gy en Biélorussie pour les enfants âgés de moins de 8 ans. Les études descriptives ont révélé une épidémie de cancers de la thyroïde sans précédent dans ces régions. Mais on ne dispose pas d'évaluation des doses individuelles ni par conséquent d'évaluation quantitative des risques tenant compte en particulier du rôle possible d'autres facteurs de risque (carence en iode, facteur génétiques). Aucun excès de leucémie n'a pour le moment été détecté dans les populations des zones contaminées de ces pays (18).

3.3.5. Exposition autour des installations nucléaires

Depuis 1984 de nombreuses études ont été effectuées autour des sites nucléaires, principalement en Grande-Bretagne, mais également aux Etats-Unis, au Canada, en France,

en Allemagne, en Suède, en Israël et au Japon (24). Des études locales, limitées à des zones proches d'un site nucléaire, ont mis en évidence des concentrations de cas de leucémie anormalement élevées, en particulier en Grande Bretagne à proximité des usines de retraitement de Sellafield et de Dounreay. La persistance de ces deux excès de cas dans le temps a été confirmée depuis. Plus récemment, un excès de cas de leucémie a été observé en Allemagne à proximité de la centrale de Krümmel. Parallèlement à ces études locales portant sur des effectifs très faibles (quelques cas ou dizaines de cas), des études de grande taille ont été effectuées, regroupant les informations autour de plusieurs sites nucléaires. Globalement leurs conclusions ne sont pas en faveur d'une augmentation de la fréquence des leucémies infantiles à proximité des sites nucléaires. Des agrégats de cas de leucémie ont d'autre part été observés dans des zones éloignées de tout site nucléaire. Les études analytiques mises en place (principalement cas-témoins) n'ont pas permis à l'heure actuelle d'apporter d'explication aux agrégats observés à proximité de certains sites.

3.4. Autres types d'exposition

Parmi les expositions médicales, certaines irradiations pour motif thérapeutique ou dans un but diagnostique ont pu conduire à des niveaux de dose individuels faibles, en tout cas très inférieurs aux niveaux de dose utilisés dans le traitement des cancers.

En particulier, une étude conjointe de 7 cohortes d'enfants et adolescents ayant subi une irradiation externe de la tête

- TABLEAU III -

Etudes sur le risque de cancer après exposition environnementale aux rayonnements ionisants (5)

ETUDE	CANCERS EN EXCÈS	COMMENTAIRES
Radon domestique	Evaluation du cancer du poumon	Résultats actuels compatibles avec les extrapolations à partir des études des mineurs.
Installations nucléaires	Leucémies de l'enfant non confirmées	Excès détectés dans études géographiques. Lien avec rayonnements ionisants non confirmé avec les études étiologiques. Effet de l'irradiation paternelle préconceptionnelle non confirmé.
Retombées des essais nucléaires	Thyroïde	Excès de cancers de la thyroïde chez les habitants des îles Marshall. Expositions élevées à Semipalatinsk à étudier.
Zones à rayonnement naturel élevé	Pas d'excès de cancer observé et confirmé	Faibles expositions et sévères limites des études géographiques.
Tchernobyl	Cancer de la thyroïde chez l'enfant confirmé, pas de leucémies.	Doses moyennes à la thyroïde importantes. Pas de quantification de risque disponible actuellement. Recul encore insuffisant pour les leucémies.

et du cou pour motif médical a permis de mettre en évidence un excès de cancer de la thyroïde à partir de doses à la thyroïde de 0,1 Gy (25).

4. Conclusion

La relation dose-effet, qui relie l'exposition au risque, permet de définir des valeurs limites d'exposition (principe de limitation des doses) et permet également de choisir au mieux les moyens de protection (principe d'optimisation). Elle est conçue comme un outil de gestion des risques par des institutions internationales qui utilisent les résultats des études épidémiologiques mais aussi ceux de la recherche en biologie ou de l'expérimentation animale.

Si l'étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki a joué un rôle majeur dans la construction des relations dose-effet, elle n'est pas la seule à permettre la quantification. La CIPR (26), qui la privilégie particulièrement, ne l'a pas utilisée pour les cancers de la peau, de la thyroïde, du foie et de la surface osseuse. Le comité BEIR (27) a abondamment utilisé d'autres sources en parallèle à celle d'Hiroshima et Nagasaki, en particulier pour le cancer du sein et de la thyroïde. L'UNSCEAR effectue aussi la comparaison systématique des coefficients que l'on peut tirer des différentes études (4).

Les études passées en revue dans cet exposé peuvent être classées en trois groupes :

- celles qui ont été utilisées pour construire les relations dose-effet : Life Span Study et, pour le radon, études chez les mineurs d'uranium (mais d'autres études ont aussi été utilisées et ne sont pas traitées dans cet exposé, notamment celles sur le traitement des cancers ou certaines autres pathologies comme la spondylarthrite, l'hypertrophie du thymus...),
- celles fournissant des résultats significatifs mais ne permettant pas la quantification, soit parce que l'effet est démontré mais les doses mal connues (cancers de la thyroïde pour les enfants autour de Tchernobyl), soit parce que les résultats sont trop récents et en cours de consolidation (travailleurs de l'industrie nucléaire),
- celles ne fournissant aucun résultat significatif.

La comparaison des situations d'exposition actuelles et des études utilisées pour la quantification des risques illustre l'ampleur des extrapolations à effectuer. Du fait de l'irradiation naturelle, le public est exposé, selon la région, à des doses de l'ordre de 2,5 à 5 mSv par an, soit une dose cumulée sur 70 ans de 155 mSv à 350 mSv. Pour le radiodiagnostic, la moyenne a peu de sens car il s'agit de l'exposition, sur des durées très courtes, d'organes différents. Généralement basses, les doses à l'organe peuvent être plus élevées pour des examens spécifiques (angiographies, scanners...). Les expositions des travailleurs sont de l'or-

dre de 2 mSv par an dans l'industrie nucléaire, mais la réglementation permet d'approcher 50 mSv par an ce qui est le cas de quelques personnes. Le nombre des personnes au dessus de 20 mSv est de l'ordre du millier.

Au regard de ces situations d'exposition, les niveaux de dose atteints dans les études épidémiologiques ne conduisent pas à des extrapolations très importantes en termes de niveau de dose. Par exemple, la dose moyenne des survivants d'Hiroshima et Nagasaki est de l'ordre de 200 mGy alors que le coefficient de risque pour les cancers solides est significatif à partir de 50 mGy. Chez les enfants dont la thyroïde a subi une irradiation externe, le niveau de dose auquel le risque devient significatif est de 100 mGy (25).

En revanche, l'examen des débits de dose montre que l'extrapolation porte sur 4 ou 5 ordres de grandeur sinon plus, sauf en ce qui concerne les expositions associées au radiodiagnostic pour lesquelles il n'y a alors pas d'extrapolation. L'intérêt des études en cours et l'importance des premiers résultats relatifs aux travailleurs du nucléaire, ou même les descriptions de cancers de la thyroïde autour de Tchernobyl apparaissent alors clairement. Ils apportent des résultats dans les domaines où ils manquaient.

Le même exercice peut être réalisé pour les expositions au radon, l'ensemble des études ayant été synthétisées (28). Les écarts sont alors nettement plus limités tant en débit qu'en niveau. Par exemple, dans sa vie professionnelle, un mineur de l'étude française avait reçu la même dose qu'un habitant des deux ou trois départements les plus exposés sur sa vie entière.

Pour l'établissement de normes de radioprotection, la CIPR a retenu l'hypothèse d'une relation dose-effet linéaire sans seuil et calculé des coefficients de risque de décès par cancer de $4 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ et de $5 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ respectivement pour les adultes âgés de 18 à 65 ans (travailleurs) et le public. Par ailleurs, elle a recommandé l'utilisation d'un *facteur d'efficacité de la dose et du débit de dose* (FEDDD) pour estimer les effets d'expositions à de faible dose (< 200 mSv) et/ou à de faibles débits de dose (< 100 mGy/h) de rayonnements ionisants. Les données d'expérimentation animales montrent une fourchette de valeurs de FEDDD de 2 à 10. Les données chez l'homme, notamment de la Life Span Study sont plus proches de 2. La CIPR a choisi de recommander une valeur conservatrice du FEDDD de 2 (26). Pour conclure, l'apport principal que l'on peut attendre de l'épidémiologie dans la progression des connaissances sur les effets des faibles doses de rayonnements ionisants est essentiellement de consolider (voire remettre en cause) les hypothèses sur les extrapolations. L'augmentation de la durée de suivi dans les études accroît leur puissance. Le cas d'Hiroshima et Nagasaki, illustre bien cette évolution.

Aucun bouleversement n'a eu lieu entre 1977 et 1988, mais le nombre des cancers pour lesquels un excès significatif a été mis en évidence a augmenté, les incohérences entre les résultats concernant les deux villes, Hiroshima et Nagasaki, ont diminué et il a été possible de montrer que, pour l'ensemble des cancers, limiter l'analyse aux expositions inférieures à 0,5 Gy conduit pratiquement au même coefficient que sur l'étude totale. Par ailleurs, l'analyse des données acquises jusqu'en 1990 ne remet pas en cause la relation dose-effet linéaire pour les tumeurs solides.

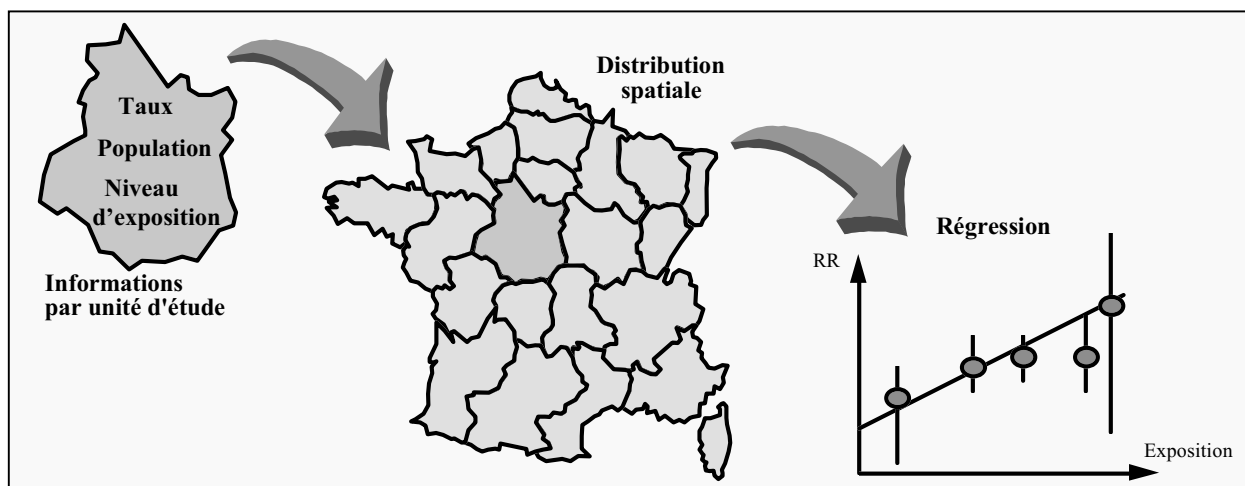
L'apparition récente de données à des débits de dose plus faibles, pour imparfaites qu'elles soient, a diminué le caractère hypothétique des extrapolations. C'est bien selon cet axe que sont orientés la majorité des travaux en cours. Ils ne visent pas la mise en évidence de nouveaux effets ou un changement radical des estimations quantitatives, mais, sans espérer supprimer tout type d'extrapolation, la réduction de l'importance des inférences mal étayées. De là vient l'importance de la constance de l'effort de recherche, en dépit du caractère peu spectaculaire des résultats attendus.

Bibliographie

1. Doll T, Hill AB. Mortality of doctors in relation with their smoking habits. A preliminary report. *Br Med J* 1954 ; i : 1451-5.
2. Stewart A, Webb J, Giles J, Hewitt D. Malignant diseases in childhood and diagnostic irradiation in utero. *Lancet* 1956 ; (II) : 447.
3. Martland H, Conlon P, Knef J. Some unrecognized dangers of the use and handling of radioactive substances. *JAMA* 1925 ; **85** : 1760-76.
4. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources, effects and risks of ionising radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1994 Report to the general Assembly, with Annexes. New York: United Nations, 1994.
5. Boice J, Lubin J. Occupational and environmental radiation and cancer. *Cancer Causes Control* 1997 ; **8** : 309-22.
6. Kossenko MM, Degteva MO, Vyushkova OV, Preston DL, Mabuchi K, Kozheurov VP. Issues in the comparison of risk estimates for the population in the Techa river region and atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1997 ; **148** (1) : 54-63.
7. Gardner MJ. Leukemia in children and paternal radiation exposure at the Sellafield nuclear site. *JNCI Monogr* 1992 ; **12** : 133-5.
8. Neel JV, Schull WJ, Awa AA, et al. The children of parents exposed to atomic bombs : estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. *Am J Hum Genet* 1990 ; **46** (6) : 1053-72.
9. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M, Mabuchi K. Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer : 1950-1990. *Radiat Res* 1996 ; **146** (1) : 1-27.
10. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ. Life span study report 11. Part 2 : Cancer mortality in the years 1950-85 based on the recently revised doses (DS86). Radiation Effects Research Foundation, 1988.
11. Jablon S, Thompson D, McConney M, Mabuchi K. Accuracy of cause-of-death certification in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Ann N Y Acad Sci* 1990 ; **609** : 100-8.
12. Shimizu Y, Kato H, Schull WJ, Preston DL, Fujita S, Pierce DA. Studies of the mortality of A-bomb survivors. 9. Mortality, 1950-1985 : Part 1. Comparison of risk coefficients for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shielded kerma and organ doses. *Radiat Res* 1989 ; **118** (3) : 502-24.
13. Boice JD, Jr., Mandel JS, Doody MM, Yoder RC, McGowan R. A health survey of radiologic technologists. *Cancer* 1992 ; **69** (2) : 586-98.
14. Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, et al. Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation : cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 1995 ; **142** (2) : 117-132.
15. Pukkala E, Auvinen A, Wahlberg G. Incidence of cancer among Finnish airline cabin attendants, 1967-92. *Br Med J* 1995 ; **311** (7006) : 649-52.
16. Lyng E. Risk of breast cancer is also increased among Danish female airline cabin attendants. *Br Med J* 1996 ; **312** (7025) : 253.
17. Band PR, Le ND, Fang R, et al. Cohort study of Air Canada pilots : mortality, cancer incidence, and leukemia risk. *Am J Epidemiol* 1996 ; **143** (2) : 137-43.
18. Bard D, Verger P, Hubert P. Chernobyl, 10 Years After : Health Consequences. *Epidemiol Rev* 1997 ; **19** (2) : 187-204.
19. Boice JD, Holm LE. Radiation risk estimates for leukemia and thyroid cancer among Russian emergency workers at Chernobyl. *Radiat Environ Biophys* 1997 ; **36** (3) : 213-4.
20. Ivanov VK, Rastopchin EM, Gorsky AI, Ryykin VB. Cancer incidence among liquidators of the Chernobyl accident : solid tumors, 1986-1995. *Health Phys* 1998 ; **74** (3) : 309-15.
21. Lubin J, Boice JJ, Edling C, et al. Lung Cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *JNCI* 1995 ; **87** : 817-27.
22. Howard JE, Vaswani A, Heotis P. Thyroid disease among the Rongelap and Utiirik population—an update. *Health Phys* 1997 ; **73** (1) : 190-8.
23. Kerber RA, Till JE, Simon SL, et al. A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing. *JAMA* 1993 ; **270** (17) : 2076-82.
24. Laurier D. Installations nucléaires situées hors de France : résultats des études épidémiologiques. *Médecins Rayonnements Ionisants* 1997 ; **15** : 6-9.
25. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid exposure to external radiation : a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995 ; **141** : 259-77.
26. CIPR. Recommandations 1990 de la Commission Internationale de Protection Radiologique. Oxford : Pergamon Press, 1993. Commission Internationale de Protection Radiologique, ed. Vol 60.
27. BEIR. Health Effects of Low Levels of Ionizing Radiation, BEIR V. Washington, D.C. : National Academy Press, 1990.
28. NCI. Radon and Lung Cancer Risk. A joint analysis of 11 underground miners studies. 1994. National Cancer Institute, ed. Vol 94-3644.

Encadré : Les études géographiques

Les études géographiques reposent sur l'analyse de la relation entre une exposition et un indicateur de santé, sur la base de données agrégées par zones géographiques. La méthodologie peut être décomposée en trois étapes (**Figure 4**). Tout d'abord, il s'agit de décider d'un découpage de la région d'étude en zones géographiques (généralement des unités administratives). Il faut ensuite recueillir l'information sur le facteur d'exposition et sur la pathologie considérés, et sur les éventuels facteurs de confusion, dans chacune des zones. Les informations utilisées sont des estimateurs synthétiques : moyennes (niveau d'exposition moyen), pourcentages (prévalence d'exposés), taux (taux de mortalité standardisés). Enfin, la relation entre l'exposition et le risque de maladie est évaluée, par un modèle de régression ou par comparaison entre zones de fort et de faible niveau d'exposition.



- FIGURE 4 -

Schéma de la méthodologie d'une étude géographique