

## 4

## Estimation de l'impact de l'exposition aux radiations ionisantes sur la santé des populations : approche épidémiologique générale

Estimer l'impact de l'exposition d'une population à un agent nocif impose de disposer de connaissances suffisantes dans trois champs à individualiser, bien que liés. D'abord, il faut établir la relation causale entre l'exposition à cet agent et les effets nocifs qu'il peut entraîner. Ensuite, il faut bien sûr qu'il y ait possibilité – ou présomption – d'exposition. Le troisième prérequis est la connaissance de la relation dose-réponse. Ces prérequis s'appliquent également aux rayonnements ionisants.

L'analyse des contributions de ces trois étapes permet d'estimer l'impact des expositions à l'agent nocif sur la santé des populations (figure 4.1).



Figure 4.1 : Estimation de l'impact d'une exposition

## Pathologies radio-induites

Les effets sur la santé des rayonnements ionisants sont très largement connus et pour certains, indiscutables. Dans ce chapitre, il sera fait abstraction des effets survenant à fortes ou très fortes doses et forts ou très forts débits de dose (brûlures, cataracte...), *a priori* non pertinents dans l'étude des conséquences sanitaires des essais nucléaires en Polynésie française, les doses reçues étant peu élevées (voir le chapitre 3 « Reconstructions dosimétriques dans les études sur les essais nucléaires menés en Polynésie française » concernant les doses reçues localement). À l'inverse, il s'agit de présenter l'état des connaissances sur les effets pathologiques observés à des doses relativement faibles, pour ce qui concerne à la fois le lien de causalité et les impacts attendus en population. La littérature étant d'ampleur très considérable, nous avons choisi, compte tenu de la question posée par la situation polynésienne (caractérisée par de faibles doses à la population) et donc de l'objectif de la présente expertise, d'examiner les publications *a priori* utiles. Ce sont les études de cohortes (suivi d'une population indemne des maladies étudiées et observation de la survenue des événements pathologiques d'intérêt au fil du temps) qui sont méthodologiquement les plus solides. Parmi celles-ci, nous avons examiné les observations faites à faibles doses et leur modélisation. Il s'agit du suivi des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, celui des travailleurs de l'industrie nucléaire et celui des « liquidateurs » de Tchernobyl, c'est-à-dire les personnes qui sont intervenues lors de l'accident. Les populations riveraines de la rivière Techa dans l'Oural, habitant en aval du complexe nucléaire « Mayak » ont également fait l'objet d'études pertinentes<sup>56</sup>.

## Cancer

La relation causale entre exposition aux rayonnements ionisants et risque de cancer ne fait aucun doute (UNSCEAR, 2015). Les très nombreuses études épidémiologiques conduites depuis des décennies sur les effets des rayonnements ionisants permettent d'éliminer l'incertitude radicale que constitue la transposition aux populations humaines de données obtenues par l'expérimentation animale ou *in vitro* : il est en effet impossible de calculer la valeur prédictive positive ou négative de telles observations expérimentales.

La cohorte *Life Span Study* ou LSS qui suit l'état de santé de 86 600 survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki constitue la

---

56. Les riverains de la rivière Techa ont été exposés par les déchets radioactifs déversés dans la rivière par une installation nucléaire de fabrication de plutonium en amont.

référence en matière d'épidémiologie des rayonnements ionisants. Les données recueillies grâce à cette étude montrent que tous les types de cancers ne sont pas radio-induits ; plus exactement, certains sites de cancer ne montrent pas d'association significative avec l'exposition aux rayonnements ionisants (figure 4.2)<sup>57</sup>. Il reste toutefois possible que la preuve n'en ait pas encore été apportée (Ozasa et coll., 2012), car le temps de latence entre l'exposition aux rayonnements et la survenue d'un cancer radio-induit peut être très long. Ainsi, alors que le risque de leucémie radio-induite observé dans cette cohorte a été établi dès les années 1950, il a fallu attendre le milieu des années 1970 pour observer un risque accru de myélome en rapport avec les doses reçues par cette population. Par ailleurs, 38 % des personnes incluses dans la LSS étaient en vie fin 2009, dont 73 % des moins de 20 ans lors de l'exposition (Grant et coll., 2017). Il reste donc possible que certains cancers qui n'étaient pas significativement en excès jusque-là rentrent dans la catégorie des cancers radio-induits.

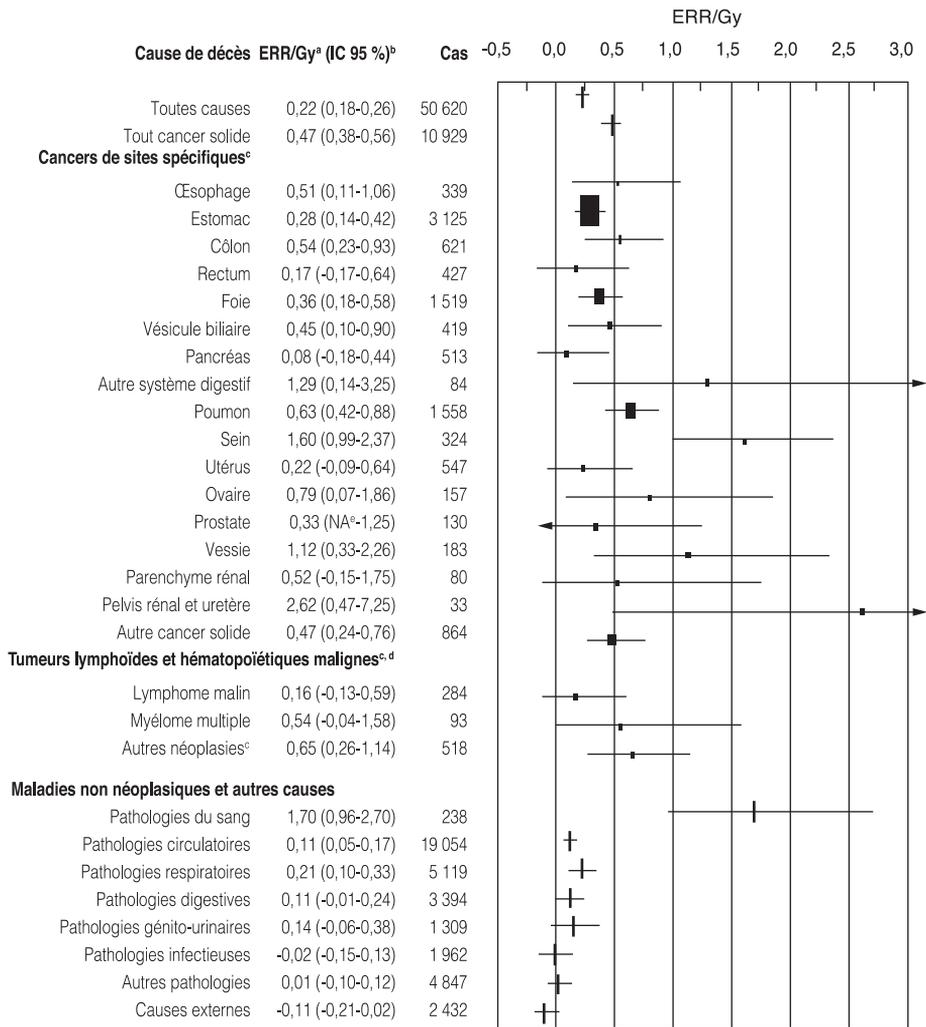
## Maladies cardiovasculaires

Plus récemment, des études portant sur des populations diverses ( survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki [Ozasa et coll., 2012] ; travailleurs de la filière nucléaire [Gillies et coll., 2017] ; « liquidateurs » de Tchernobyl [Ivanov et coll., 2006] ; riverains de la rivière Techa dans l'Oural [Little et coll., 2012 ; Krestinina et coll., 2013 ; Azizova et coll., 2018]), tendent à montrer un risque de maladie cardiovasculaire associé à l'exposition aux radiations ionisantes. Des observations allant dans le même sens ont été faites sur des patients atteints de cancer traités par radiothérapie (Darby et coll., 2013), mais elles sont plus difficiles à interpréter, en raison notamment de l'existence de la maladie qui a nécessité un tel traitement, souvent à fortes doses.

## Cataracte

Les cataractes, longtemps considérées comme radio-induites uniquement à fortes doses et avec une dose seuil élevée (> 500 mGy), comme le montrent

57. La figure 4.2 présente des estimations d'excès de risque relatif. Le risque relatif estime la force de l'association entre une exposition et un effet sur la santé. Il est calculé par le rapport entre le nombre de cas chez les sujets exposés et le nombre de cas chez les sujets non-exposés. L'excès de risque relatif (ERR) est le risque relatif moins 1. Un risque relatif de 1 ne permet pas de conclure à l'existence d'une association, l'ERR est alors de 0. Un intervalle de confiance à 95 % de l'ERR qui inclut la valeur zéro ne montre pas d'excès de risque en rapport avec l'exposition, par exemple le cancer du rectum dans la figure 4.2, tandis que le cancer du côlon montre une association positive « statistiquement significative », avec la dose.



**Figure 4.2 : Estimations de l'excès de risque relatif (ERR) par Gy et intervalles de confiance à 95 % pour les causes principales de décès par cancer solide dans la cohorte *Life Span Study* (LSS) (d'après Ozasa et coll., 2012)**

<sup>a</sup> Le risque relatif a été estimé selon un modèle de dose linéaire, dans lequel la ville, le sexe, l'âge à l'exposition et l'âge atteint ont été inclus dans le taux de base, sans considérer de modification d'effet par ces facteurs. <sup>b</sup> Intervalle de confiance à 95 % indiqué par les barres horizontales. <sup>c</sup> La taille des rectangles pour chaque site de cancer est proportionnelle au nombre de cas observés. <sup>d</sup> L'ERR (IC 95 %) pour la leucémie est de 3,1 (1,8-4,3) à 1 Gy et 0,15 (0,01-0,31) à 0,1 Gy, basé sur un modèle linéaire quadratique avec 318 cas (non présentés dans la figure). <sup>e</sup> La limite inférieure de l'IC 95 % est inférieure à zéro, mais non spécifiée par le calcul (Ozasa et coll., 2012).

depuis 2004 des études sur des populations diverses ( survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, « liquidateurs » de Tchernobyl, astronautes états-uniens notamment), peuvent apparaître à des doses plus faibles, de l'ordre de 100-250 mGy, mais aucune de ces études ne montre d'effet en-deçà de 100 mGy (Little et coll., 2018). L'équipe de Little et collaborateurs, dans une publication très récente (Little et coll., 2018), a suivi une cohorte de techniciens en radiologie aux États-Unis de 1994-98 à 2014. Parmi les 67 246 techniciens éligibles, 12 336 ont fait état d'un diagnostic de cataracte (auto-questionnaire) durant 832 479 personnes-années de suivi ; 5 509 des personnes éligibles sur 67 709 ont subi une intervention pour la cataracte (888 420 personnes-années de suivi). Les doses étaient faibles (moyenne des cumuls avec latence de 5 ans à 55,7 mGy ; distribution interquartile 23,6-69,0 mGy). Les doses ont été estimées à partir de données des dosimètres, ou, en leur absence, grâce à une matrice emploi-exposition. Les variables d'ajustement comportaient les facteurs de risque connus de la cataracte, dont les rayonnements ultra-violets. Pour les diagnostics, l'ERR (exprimé dans ce cas comme « *Excess Hazard Ratio* » – EHR) était de  $0,69 \cdot 10^{-3}$  par mGy (IC 95 % [ $0,27 \cdot 10^{-3}$ - $1,16 \cdot 10^{-3}$ ]). L'excès restait significativement élevé lorsque l'analyse ne prenait en compte que les doses cumulées à la cornée inférieures à 100 mGy (EHR/mGy =  $1,16 \cdot 10^{-3}$  ; IC 95 % [ $0,11 \cdot 10^{-3}$ - $2,31 \cdot 10^{-3}$ ]). En revanche, l'excès de risque n'était pas significatif pour les cas de chirurgie de la cataracte. Une relation dose-réponse monotone croissante est manifeste pour les cas diagnostiqués, moins nette chez les opérés ; elle tend à s'aplatir lorsque l'âge à l'exposition croît. L'étude, bien décrite, est puissante malgré quelques faiblesses, en particulier le recueil des données par auto-questionnaire. Néanmoins, on dispose d'un ensemble d'études sur des populations variées, avec des circonstances d'exposition comprenant tant les expositions instantanées que les expositions prolongées à faibles débits de dose, qui montre une association entre exposition aux rayonnements ionisants et risque de cataracte, y compris à faible dose.

On retient en conséquence les cancers, les maladies cardiovasculaires et les cataractes comme pathologies à considérer dans le contexte polynésien. Il est à noter que seuls les cancers sont considérés pathologies radio-induites ouvrant droit à compensation aux États-Unis comme en France (voir le chapitre 1 « Contexte socio-politique de la question des conséquences sanitaires des essais nucléaires en Polynésie française » concernant les dispositifs d'indemnisation, en particulier la loi Morin). Le tableau 4.I, adapté de la note de l'IRSN du 6 octobre 2017<sup>58</sup> et mis à jour (ajout pour la France des

58. La note de l'IRSN du 6 octobre 2017 fait état de la base des connaissances scientifiques sur les maladies radio-induites dans le cadre des essais nucléaires français.

**Tableau 4.1 : Liste des cancers radio-induits selon la France, les États-Unis, l'UNSCEAR et le CIRC (d'après la note de l'IRSN du 6 octobre 2017)**

Type de cancer	Essais nucléaires français*	Vétérans américains**	Maladies radio-induites selon l'UNSCEAR	Cancers classés comme radio-induits par le CIRC	
				Risque avéré	Risque probable
Leucémie (sauf leucémie lymphoïde chronique)	✓	✓	Preuves solides	X et gamma	
Thyroïde	✓ (pour une exposition pendant la période de croissance)	✓	Preuves solides	X et gamma Iode radioactif	
Peau	✓ (sauf mélanome malin)		Preuves solides (en particulier carcinome basocellulaire)	X et gamma (uniquement carcinome basocellulaire)	
Poumon	✓	✓ (dont cancer broncho-alvéolaire)	Preuves solides	X et gamma	
Glandes salivaires	✓	✓	Preuves faibles	X et gamma	Iode radioactif
Tube digestif :					Iode radioactif
- Œsophage	✓	✓	Preuves solides	X et gamma	
- Estomac	✓	✓	Preuves solides	X et gamma	
- Intestin grêle	✓	✓	Preuves faibles <sup>§</sup>		
- Côlon	✓	✓	Preuves solides	X et gamma	
- Rectum	✓		Preuves solides <sup>§</sup>		X et gamma
Foie	✓	✓ (sauf si cirrhose ou hépatite B)	Preuves solides <sup>§</sup>		X et gamma
Pancréas		✓	Preuves faibles		X et gamma
Prostate			Preuves faibles		X et gamma
Ovaire	✓	✓	Preuves faibles		X et gamma

**Tableau 4.I (fin) : Liste des cancers radio-induits selon la France, les États-Unis, l'UNSCEAR et le CIRC (d'après la note de l'IRSN du 6 octobre 2017)**

Type de cancer	Essais nucléaires français*	Vétérans américains**	Maladies radio-induites selon l'UNSCEAR	Cancers classés comme radio-induits par le CIRC	
				Risque avéré	Risque probable
Utérus	✓		Preuves faibles <sup>§</sup>		
Sein	✓ (homme <sup>#</sup> et femme)	✓	Preuves solides (femme)	X et gamma (femme)	
Cerveau et système nerveux central	✓	✓ (uniquement cancer du cerveau)	Preuves solides	X et gamma	
Cancer des os et du tissu conjonctif	✓	✓ (uniquement cancer des os)	Preuves solides <sup>§</sup>	X et gamma	Iode radioactif (uniquement cancer des tissus mous)
Voies urinaires :					
- Rein	✓	✓	Preuves solides <sup>§</sup>	X et gamma	
- Bassinet		✓			
- Vessie	✓	✓	Preuves solides	X et gamma	
- Urètre		✓			
Voies biliaires	✓ <sup>‡</sup>	✓			
Vésicule biliaire	✓ <sup>‡</sup>	✓			
Pharynx		✓			
Sites multiples (exposition <i>in utero</i> )				X et gamma	
Myélodysplasie <sup>δ</sup>	✓ <sup>#</sup>				
Lymphome non hodgkinien	✓ <sup>#</sup>	✓	Preuves faibles	X et gamma	
Myélome	✓ <sup>#</sup>	✓ (myélome multiple)	Preuves faibles (myélome multiple)		X et gamma (myélome multiple)

\* Liste de maladies radio-induites pouvant faire l'objet d'une indemnisation dans le cadre de la loi Morin ; \*\* Liste de maladies radio-induites pour les vétérans américains ; <sup>§</sup> Maladies pour lesquelles le risque apparaît uniquement après une exposition à de fortes doses de radiation ; <sup>#</sup> Cancers ajoutés par décret n° 2012-604 du 30 avril 2012 ; <sup>‡</sup> Cancers ajoutés par décret n° 2019-520 du 27 mai 2019 ; <sup>δ</sup> Etat pré-leucémique.

cancers de la vésicule biliaire et des voies biliaires en 2019), permet de comparer les cancers considérés comme radio-induits selon divers organismes.

## Relation dose-réponse

Il est généralement admis par la communauté internationale de l'évaluation du risque que la relation dose-réponse pour un agent nocif a deux modalités possibles : soit il existe un seuil d'effet en-deçà duquel l'exposition et la dose qui en résulte sont sans effet, soit on admet que toute dose, si minime soit-elle, est porteuse de risque, auquel cas il n'y a pas de seuil d'effet.

Le principe général est qu'il existe un seuil d'effet quelles que soient les pathologies considérées. Les agents cancérigènes génotoxiques (mutagènes ou responsables d'aberrations chromosomiques) constituent une exception, les risques observés en fonction de la dose étant compatibles avec une relation dose-réponse sans seuil. Les rayonnements ionisants sont dans ce cas. Les observations empiriques montrent toutefois que ce modèle conceptuel souffre d'exceptions en nombre non négligeable.

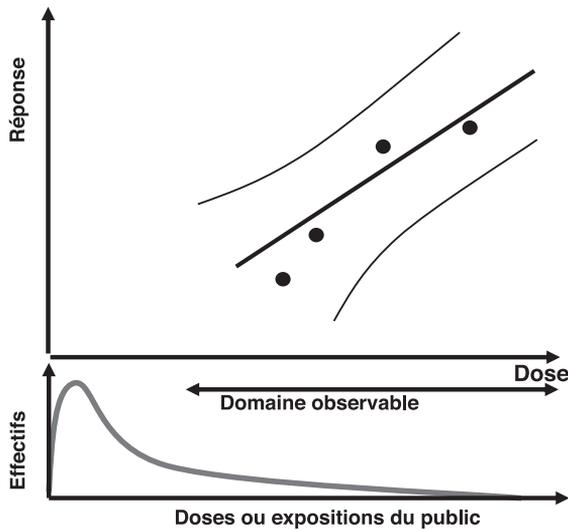
Ainsi, dans le cadre de l'étude de la relation dose-réponse pour un agent nocif déterminé, il s'agit d'estimer au mieux à quel niveau d'exposition ou de dose se situe le seuil d'effet ou, dans le cas d'une relation sans seuil, à quelle dose se situe le risque considéré comme « acceptable » ou « négligeable ». Il n'est pas du ressort de l'évaluateur de risques de se prononcer sur ce qui est « acceptable » ou « négligeable », c'est un choix de société.

Les analyses produites par une étude épidémiologique dans une population vont dépendre de plusieurs facteurs : d'une part des niveaux de dose reçus par cette population, d'autre part des caractéristiques propres de celle-ci (mode de vie et profil génétique le cas échéant), le délai depuis l'irradiation, la nature des doses reçues (rayonnement externe, contamination avec irradiation interne, d'intensités variables, nature du rayonnement, débit de dose), l'âge à l'irradiation et l'âge atteint.

Il est donc nécessaire d'être prudent lorsque l'on cherche à appliquer à une autre population la relation dose-réponse obtenue à partir de l'étude d'une population particulière, d'autant que les facteurs de confusion ne sont pas toujours pris en compte comme il serait souhaitable.

Que le principe retenu soit à seuil ou sans seuil, les estimations du risque sanitaire s'effectuent à partir des données observées dans le domaine des expositions ou doses relativement élevées, qui sont plus faciles à obtenir, plus exactes et plus précises. Or, une difficulté de l'estimation du risque est

que l'impact sanitaire principal des expositions est en règle générale le produit de faibles expositions ou doses reçues par une large population, les fortes doses ne concernant qu'une partie très restreinte de la population à risque. L'impact en population des fortes doses est limité en comparaison de celui des faibles doses (figure 4.3).



**Figure 4.3 : Domaine observable et situation fréquente de distribution des expositions du public (Inserm, 2005)**

Les pastilles noires représentent les effets observés en fonction de la dose (par exemple un risque relatif), la ligne épaisse figure la meilleure estimation de la courbe dose-réponse, les lignes fines sont les intervalles de confiance de cette estimation.

Les études épidémiologiques récentes présentées au tableau 4.II permettent d'approcher au mieux ce qui se passe à faible ou relativement faible dose de rayonnements ionisants. Il s'agit d'études de cohortes, un protocole donc adapté, suivies longtemps, dont les effectifs sont importants et ces études disposent d'estimations individuelles des doses reçues. Cette dernière caractéristique apporte la puissance nécessaire à l'étude des effets des faibles doses.

Le tableau 4.II présente les caractéristiques des populations pour lesquelles on dispose de données à la fois sur le risque de cancer et sur le risque de maladie cardiovasculaire et pour lesquelles le risque à faible dose a été modélisé.

**Tableau 4.II : Populations étudiées et leurs caractéristiques**

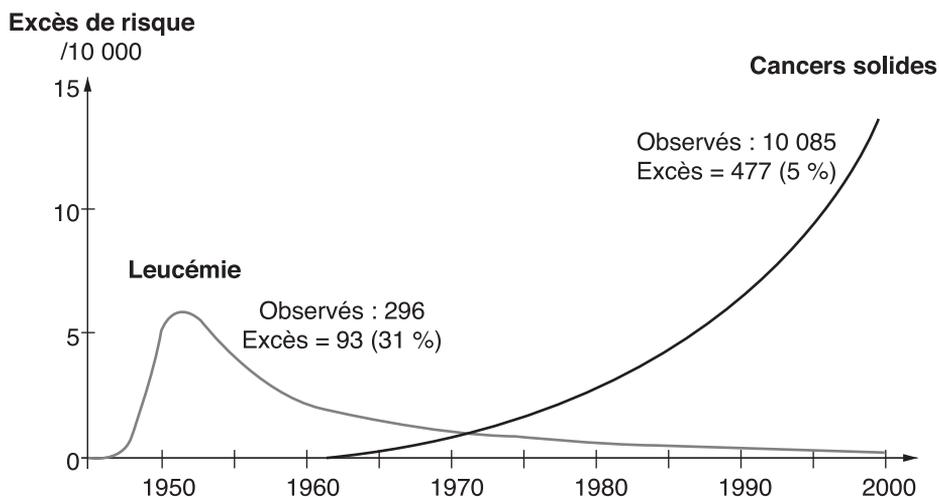
Population étudiée	Doses cumulées	Rayonnements	Personnes-années de suivi
Survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki : n = 86 611 (Ozasa et coll., 2012)	80 % des personnes en dessous de 100 mSv	Irradiation externe gamma et neutrons, dose instantanée	> 5 millions de 1943 à 2003
Travailleurs de la filière nucléaire 15 pays : n = 407 000 (Cardis et coll., 2005) 3 pays : n = 308 297 (Richardson et coll., 2015)	90 % des personnes en dessous de 50 mSv Moyenne : 20,9 mGy*	Irradiation externe, chronique Neutrons et contaminations non pris en compte dans l'analyse	5,2 millions (15 pays) 8,2 millions (3 pays)
« Liquidateurs » de Tchernobyl : n = 61 000 (Ivanov et coll., 2006 ; Ivanov, 2007)	Moyenne : 109 mGy Dosimétrie assez incertaine	Irradiation externe, chronique	Non disponible. Période d'étude 1986-2000
Populations de la rivière Techa : n = 17 435 (Davis et coll., 2015)	Moyenne : 42 mGy Médiane : 8 mGy	Irradiation chronique, externe et contamination par <sup>89</sup> Sr, <sup>90</sup> Sr et <sup>137</sup> Cs	472 788 de 1956 à 2007

\* Réévaluée à 25,2 mSv dans l'étude de Gillies et coll. (2017).

## Risque de cancer

Les effets tardifs de l'exposition aux rayonnements chez les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki se présentent avant tout comme un risque accru de cancer tout au long de la vie, pour la plupart des sites de cancers. Le risque est modulé par l'âge au moment de l'exposition (il est d'autant plus marqué à dose égale que l'on a été exposé jeune) et décline avec l'âge atteint ou le temps écoulé depuis l'exposition (toutes les personnes exposées de la LSS l'ont été au même moment). Le risque reste, en termes absolus, en excès en fonction de la dose reçue. Pour les leucémies, le risque s'est accru relativement tôt après l'exposition puis décroît (figure 4.4) ; la relation dose-réponse qui présente le meilleur ajustement aux données est linéaire-quadratique. Ces observations suggèrent que les cancers solides et les leucémies radio-induits ont des physiopathogénies différentes (Ozasa et coll., 2012).

Ces résultats sont en première analyse valables pour les effets d'une exposition instantanée, au moment de l'explosion, sa durée se compte en minutes : c'est un fort débit de dose. L'épidémiologie des rayonnements ionisants en dehors des survivants des bombardements atomiques porte sur des populations exposées à des rayonnements externes à des doses généralement plus faibles que dans le cas précédent, reçues sur des durées longues (faibles débits de dose). C'est le cas des populations polynésiennes pour l'essentiel. Les



**Figure 4.4 : Mortalité par cancer chez les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki (d'après Preston et coll., 2004)**

études des travailleurs du nucléaire et les populations exposées en ex URSS (riverains de la rivière Techa : Krestinina et coll., 2013 ; Davis et coll., 2015) montrent que le risque de décès par cancer vie entière par unité de dose est très voisin de celui observé dans la LSS, comme le montre l'étude de Jacob et coll. (2009), autour de 50 % par Gy. Les risques de décès par cancer sont également proches de ceux observés dans d'autres populations soumises à des expositions externes. L'étude INWORKS (Richardson et coll., 2015) portant sur 308 297 travailleurs (essentiellement des hommes) de l'industrie nucléaire de France, du Royaume-Uni et des États-Unis (dose moyenne : 0,021 Gy) estime à 0,47 (IC 90 % [0,18-0,79]) l'ERR par Gy pour la mortalité pour les cancers dans leur ensemble sauf les leucémies, sans ajustement pour le tabagisme.

### Risque de maladie cardiovasculaire

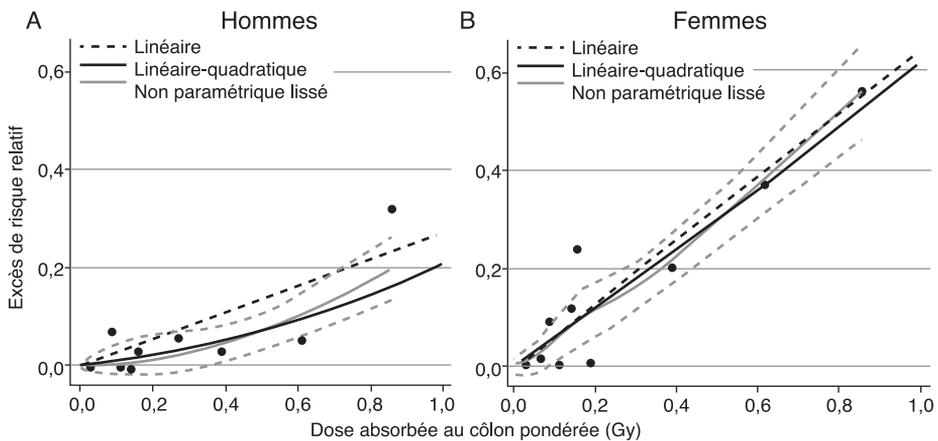
Une étude de mortalité des personnes contribuant à la LSS pour la période 1950-2003 (Shimizu et coll., 2010) dénombre environ 9 600 décès par accident vasculaire cérébral (AVC) et 8 400 par atteinte cardiaque. Pour l'AVC, l'ERR/Gy est de 0,09 (IC 95 % [0,01-0,17]) avec un modèle linéaire prenant en compte l'ensemble des doses, mais la relation n'est significative que pour les doses supérieures à 0,5 Gy. L'effet de l'âge à l'exposition n'est pas significatif, en dépit d'une tendance apparente en ce sens. Pour les atteintes cardiaques globalement, un modèle linéaire produit un ERR/Gy de 0,14

(IC 95 % [0,06-0,23]). L'étude INWORKS présentée plus haut conclut, à partir de 27 848 décès par maladie cardiovasculaire, à une association entre les doses reçues et la mortalité cardiovasculaire. Il est à noter que les résultats sont présentés avec des intervalles de confiance à 90 % (Gillies et coll., 2017) : l'ERR/Sv est de 0,22 (IC 90 % [0,08-0,37]). Des associations avec la dose apparaissent pour la mortalité par AVC (ERR/Sv = 0,50 ; IC 90 % [0,12-0,94]) et par infarctus du myocarde (ERR/Sv = 0,18 ; IC 90 % [0,004-0,3]).

## Modélisation du risque à faible dose

### Cancer

Une étude récente d'incidence des cancers solides dans la LSS (Grant et coll., 2017) modélise la relation dose-réponse à faible dose (0-1 Gy) selon le sexe (figure 4.5). Chez les hommes, la relation dose-réponse la mieux adaptée aux données est linéaire-quadratique, avec un aplatissement dans la zone 0-0,25 Gy, le risque est donc moindre que prévu par une relation linéaire. En revanche, chez les femmes la relation est linéaire. Les auteurs soulignent l'incertitude inhérente à l'estimation du risque extrapolé aux très faibles doses, d'autant plus importante que la dose et les effectifs sont faibles dans cette plage de doses. Ils concluent qu'il n'apparaît pas de seuil d'effet discernable pour les deux sexes.



**Figure 4.5 : Étude d'incidence des cancers solides chez les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki (d'après Grant et coll., 2017)**

Les ERR sont modélisés pour les personnes à l'âge de 70 ans pour une exposition à l'âge de 30 ans (Grant et coll., 2017).

Il importe de ne pas assimiler cette conclusion à l'estimation de la dose minimale pour laquelle un excès de risque est statistiquement significatif. L'étude de Cologne et coll. (2018) montre bien que cette valeur varie avec la durée de suivi de la cohorte, et qu'elle tend à décroître avec le gain de puissance statistique obtenu grâce à l'allongement de la durée d'observation. Il serait donc abusif de conclure à l'existence d'un seuil d'effet sur la seule base de la significativité statistique, les résultats produits par cette dernière étude ne remettent aucunement en cause la conclusion de Grant et coll. (2017).

Dans l'étude d'incidence des cancers de la LSS, le risque de cancer pour 100 mGy chez les hommes est estimé à 0,01 pour une allure linéaire-quadratique (Grant et coll., 2017), mais à 0,047/100 mGy (IC 95 % [0,039-0,055]) pour les deux sexes (modèle linéaire). Pour l'étude de mortalité INWORKS, ce risque (modèle linéaire) serait de 0,047/100 mGy pour les cancers solides (sans ajustement pour le tabagisme), dans une population très majoritairement masculine (Richardson et coll., 2015). Dans l'étude d'incidence des cancers chez les riverains de la rivière Techa, la relation est linéaire, l'ERR/100 mGy est estimé à 0,077 (IC 95 % [0,013-0,150]), après ajustement pour le tabagisme (Davis et coll., 2015). En revanche, dans les études portant sur les « liquidateurs » de Tchernobyl, les associations divergent selon la période de suivi prise en compte (Ivanov, 2007) mais le nombre de décès par cancer est très limité ( $n = 515$ ) ; le temps de latence entre exposition et survenue des décès est court. En conséquence, le nombre de cancers qui pourraient se produire en raison de l'exposition n'ont pas eu le temps de se constituer. Ces données sont donc instables.

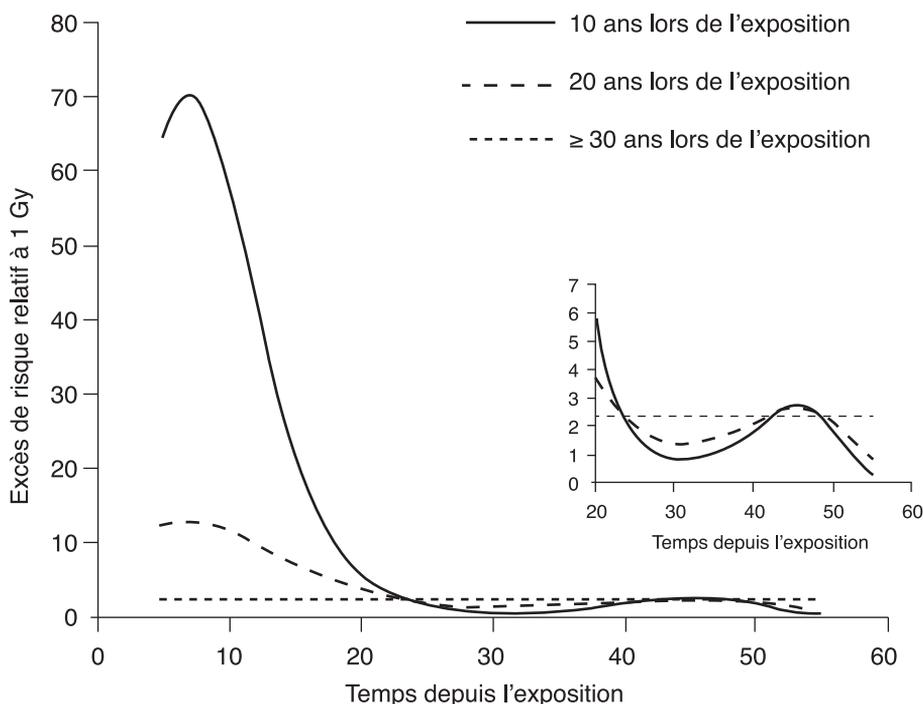
Au total, les estimations de risque de cancer solide issues des différentes cohortes sont très voisines (tableau 4.III), y compris à très faible dose. Elles ne permettent pas de rejeter l'hypothèse d'une relation dose-réponse sans seuil. Elles varient marginalement selon les études à mesure que la puissance statistique des cohortes s'accroît avec la durée de suivi, et avec les raffinements successifs des estimations dosimétriques. Nous ne connaissons pas d'autre exemple d'une telle convergence dans les estimations de relation dose-réponse pour quelque agent que ce soit dans le champ santé-environnement. Les femmes semblent plus à risque que les hommes d'après les observations de la LSS.

L'étude de Richardson et coll. (2009) détaille les risques de mortalité par leucémie pour 1 Gy dans la LSS en fonction à la fois du temps écoulé depuis l'exposition et de l'âge atteint (figure 4.6). Il apparaît clairement que la susceptibilité aux effets leucémogènes des rayonnements ionisants est d'autant plus grande que le sujet est exposé plus jeune.

**Tableau 4.III : Excès de risque relatif de cancers et de maladies cardiovasculaires dans des populations exposées aux rayonnements ionisants**

Population étudiée	ERR/Gy tous cancers ou cancers solides selon les études [IC 95 %]	ERR/Gy cardiovasculaire selon les études [IC 95 %]
<b>Survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki (n = 76 000*)</b>		
Mortalité	0,47 [0,38-0,56] (Ozasa et coll., 2012)	AVC : 0,09 [0,01-0,17] (Shimizu et coll., 2010) Atteinte cardiaque : 0,14 [0,06-0,23] (Shimizu et coll., 2010)
Incidence	Hommes : 0,27 [0,19-0,37] (Grant et coll., 2017) Femmes : 0,64 [0,52-0,77] (Grant et coll., 2017)	
<b>Travailleurs de la filière nucléaire</b>		
Mortalité	0,47 [0,18-0,79]* (Richardson et coll., 2015)	0,22 [0,08-0,37]* (Gillies et coll., 2017)
<b>« Liquidateurs » de Tchernobyl</b>		
Incidence (Ivanov, 2007)	Suivi 1991-1998 : 2,11 [1,31-2,92] Suivi 1991-2001 : 0,34 [-0,39-1,22]	Cérébro-vasculaire : 0,45 [0,11-0,80] Infarctus myocarde : 0,41 [0,05-0,78]
<b>Riverains de la rivière Techa</b>	Incidence (Krestinina et coll., 2007) : 1,0 [0,3-1,9]	Mortalité (Krestinina et coll., 2013) : Ensemble des atteintes : 0,36 [0,02-0,75] Infarctus du myocarde : 0,56 [0,01-1,2]

\* IC 90 %.



**Figure 4.6 : Excès de risque relatif prédit de leucémie (tous types) à 1 Gy dans la LSS (moyenne des deux villes) en fonction de l'âge à l'exposition et du temps écoulé depuis l'exposition (d'après Richardson et coll., 2009)**

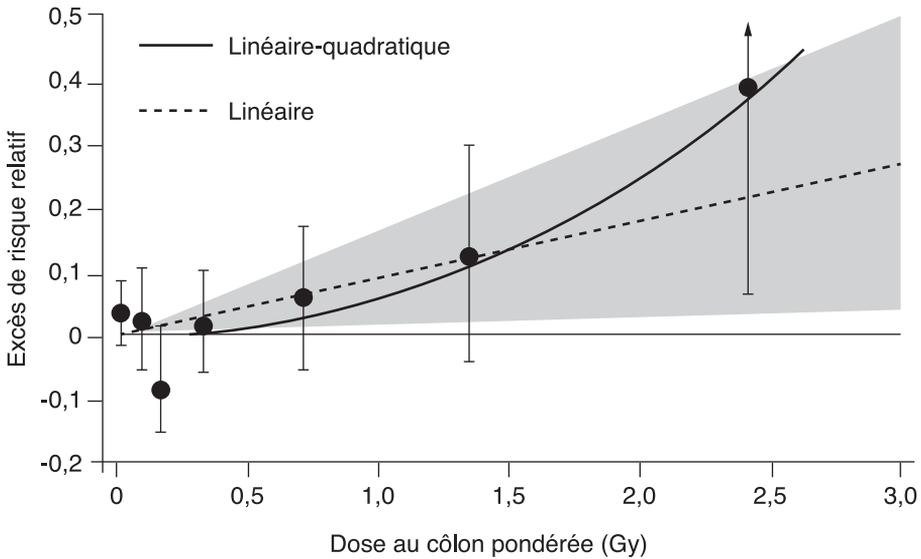
L'encart donne une vue plus précise des estimations d'ERR pour la période de 20 ans et plus après l'exposition (Richardson et coll., 2009).

### **Maladies cardiovasculaires**

La modélisation à faible dose pour le risque d'AVC dans la LSS montre qu'une relation linéaire-quadratique s'ajuste aussi correctement aux données (figure 4.7), modèle compatible avec un seuil d'effet à 0,5 Gy, avec une limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95 % estimée à 2 Gy. Pour le risque cardiaque, le meilleur ajustement est linéaire. La dose significative la plus faible est aux alentours de 0,5 Gy.

Dans l'étude des « liquidateurs » de Tchernobyl, la relation dose-réponse observée pour les atteintes cérébro-vasculaires est linéaire, l'ERR est de 2,17 (IC 95 % [0,64-3,69]) pour un débit de dose de 100 mGy/j (Ivanov, 2007). Il ne s'agit donc pas ici d'un calcul effectué à partir de la dose reçue, mais selon le débit de dose.

Dans la cohorte des riverains de la Tеча, l'ERR pour 100 mGy pour toutes les atteintes cardiovasculaires est de 0,036 (IC 95 % [0,002-0,75]) et de 0,056



**Figure 4.7 : Relation dose-réponse (excès de risque relatif par Gy) pour les décès par accident vasculaire cérébral (d'après Shimizu et coll., 2010)**

La zone grisée représente l'intervalle de confiance à 95 % de la relation ajustée. Les lignes verticales sont les intervalles de confiance à 95 % de l'ERR pour chaque groupe de dose (Shimizu et coll., 2010).

(IC 95 % [0,001-0,12]) pour l'infarctus du myocarde (Krestinina et coll., 2013) (tableau 4.III) ; la relation dose-réponse est linéaire.

L'étude INWORKS déjà mentionnée (tableau 4.II) qui porte sur plus de 300 000 travailleurs de la filière nucléaire en France, au Royaume-Uni et aux États-Unis, a très récemment estimé l'ERR/Sv de mortalité pour les maladies cardiovasculaires à 0,5 (IC 90 % [0,12-0,94]) et à 0,18 (IC 90 % [0,004-0,36]) pour les cardiopathies ischémiques (Gillies et coll., 2017).

La récente méta-analyse de Little (2016) conclut à une association entre les faibles doses et faibles débits de doses de rayonnements ionisants et le risque de cardiopathie ischémique. Pour les autres atteintes cardiovasculaires, les auteurs jugent l'association moins certaine.

Cependant, cette dernière conclusion, discutée par la communauté scientifique, en particulier en 2006 (*Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*, 2006), se trouve de plus en plus fondée par les travaux récents qui montrent une cohérence entre les observations des différentes cohortes (tableau 4.II) en dépit des différences temporelles (par exemple, la cohorte LSS est majoritairement éteinte, contrairement à la cohorte INWORKS) et des différences de doses et de débits de dose d'une cohorte à l'autre. Il demeure des incertitudes sur l'allure de la relation

dose-réponse à très faibles doses, et la question de l'existence d'un seuil pour les effets cardiovasculaires reste discutée.

Au final, pour reprendre la conclusion de Little (2016), les estimations d'excès de risque de décès suite à l'exposition aux rayonnements ionisants pour les maladies cardiovasculaires sont très voisines de celles obtenues pour les cancers. Les auteurs ajoutent que si l'on retient l'hypothèse d'une relation causale et de la linéarité sans seuil de la relation dose-réponse pour les maladies cardiovasculaires, l'excès de risque de décès à faible dose et pour un faible débit de dose est le double de celui de décès par cancer.

### **Cataracte**

La littérature disponible reste limitée sur la relation dose-réponse pour les cataractes radio-induites ; le rapport du NCRP 2018 conclut qu'à ce stade il n'est pas justifié d'appliquer une relation linéaire sans seuil dans ce cas (*National Council on Radiation Protection and Measurements*, 2018).

## **Impact des expositions**

Au-delà de l'estimation du risque de maladie, la modélisation de la relation dose-réponse permet d'estimer l'impact attendu des expositions (excès de risque absolu) en termes d'effectifs, le risque attribuable et le nombre d'années de vie perdues en fonction de la dose.

### **Risque absolu**

#### **Cancer**

L'étude d'incidence de la LSS (Grant et coll., 2017) estime que pour 10 000 personnes-années par Gy chez les hommes, le nombre de cas de cancers solides en excès (excès de risque absolu, EAR) est de 42,9 en sommant les estimations des deux composantes (composante linéaire : 21,7 (IC 95 % [ $< -1,7$  à 47,7]) ; composante quadratique : 21,2 (IC 95 % [6,8 à 37,6])). Chez les femmes, où le modèle linéaire ne peut être rejeté, l'EAR est de 54,7 (IC 95 % [44,7 à 65,3]). L'incertitude de modélisation est donc importante, plus large chez les hommes que chez les femmes. Le risque est plus élevé chez les femmes que chez les hommes, l'ERR est 6 fois plus élevé chez elles, à 0,1 Gy, tandis que l'EAR au même niveau de dose est de 2,3 chez les hommes. Les excès de risque sont d'autant plus importants que les personnes ont été

exposées jeunes ; il décroît de l'ordre de 24 % par décennie supplémentaire d'âge à l'exposition.

### **Maladies cardiovasculaires**

Pour les maladies cardiovasculaires prises dans leur ensemble dans la LSS, l'excès de risque absolu de mortalité est estimé à 210 cas (Shimizu et coll., 2010). Shimizu et coll. (2010) estiment à 5,5 (IC 95 % [2,7-8,4]) l'excès de risque absolu/Gy pour 10 000 personnes-années. La méta-analyse de Little et coll. (2012) présente les estimations d'EAR en mortalité pour 10 études couvrant des situations diverses d'exposition (travailleurs, population générale...) dans des pays différents. L'EAR étant un multiple du risque de base, ces estimations varient assez largement selon les pays, avec pour extrêmes 2,50 %/Sv (IC 95 % [0,77-4,22]) pour la France et 8,51 %/Sv (IC 95 % [4,00-13,02]) pour la Russie, reflétant la variété des risques de base selon ces pays (20,8 % pour la France, 64,4 % pour la Russie).

### **Cataracte**

Le risque absolu de cataracte radio-induite ne semble pas avoir fait l'objet de publications.

## **Risque attribuable<sup>59</sup>**

### **Cancer**

Dans l'étude d'incidence des cancers de la LSS, le risque de cancer solide attribuable à l'exposition aux rayonnements ionisants pour l'ensemble des groupes de dose au-dessus de 0,005 Gy et pour les deux sexes est de 10 % (6 % chez les hommes et 13 % chez les femmes) (Grant et coll., 2017).

En 1991-2000, la fraction des décès par leucémie attribuable chez les personnes de la LSS exposées à plus de 0,005 Gy ( $AF_{0,005}$  Gy) était de 34 %. Ceci amène à conclure que l'effet des expositions aux rayonnements ionisants lors des bombardements atomiques a persisté dans cette cohorte plus de 50 ans. Cette fraction était de 67 % pour la période 1950-1960. Chez les personnes dont les doses étaient estimées à 0,5 Gy ou plus, l' $AF_{0,005}$  Gy dépassait 50 %. En moyenne, cette dernière fraction était de 49 %. L'impact estimé (risque absolu) correspondant était de 2,4 cas de leucémie pour  $10^4$  personnes-années/Gy (Richardson et coll., 2009).

---

59. Le risque attribuable est ici la « fraction étiologique du risque », qui mesure le pourcentage de cas évités si l'exposition n'avait pas eu lieu.

L'étude d'incidence des leucémies dans la LSS (Hsu et coll., 2013) montre que, à l'inverse des cancers solides, le risque (absolu) de leucémie radio-induite apparaît plus élevé chez les hommes que chez les femmes (1,06 et 0,7 cas en excès par Gy pour 10 000 personnes-années, respectivement, pour une courbe dose-réponse similaire au modèle de l'ERR).

### ***Maladies cardiovasculaires***

Krestinina et coll. estiment à 1 % (73 cas) et 1,5 % (49 cas) le risque de mortalité attribuable respectivement aux maladies cardiovasculaires dans leur ensemble et à l'infarctus du myocarde chez les riverains de la Techa (Krestinina et coll., 2013).

### ***Cataracte***

Il ne semble pas exister de données disponibles sur le risque attribuable aux rayonnements ionisants pour les cataractes.

Au total, en dehors de la LSS, la littérature produit peu d'estimations du risque attribuable.

### **Années de vie perdues en fonction de la dose**

L'étude de Little et coll. (2012) estime les années de vie perdues par Sv au Royaume-Uni par maladie cardiovasculaire, cancers solides et leucémies (tableau 4.IV). Les données utilisées sont d'une part celles de la LSS, et d'autre part celles d'une méta-analyse, menée par cette équipe, des études qui portent sur l'association entre exposition aux rayonnements ionisants et maladies cardiovasculaires. Le calcul reprend la méthode proposée par l'UNSCEAR (UNSCEAR, 2008). Dans le cas des maladies cardiovasculaires, ces calculs ne font sens que si l'on retient l'hypothèse d'une relation dose-réponse sans seuil.

## **Conclusion**

Les observations et modélisations présentées dans ce chapitre portent exclusivement sur les expositions externes. Les données relatives aux contaminations ont fait l'objet d'une audition par le groupe d'experts et sont développées dans la communication intitulée « Études épidémiologiques dans les populations de travailleurs de l'industrie nucléaire : apports pour la caractérisation des effets d'expositions chroniques aux rayonnements ionisants ».

**Tableau 4.IV : Années de vie perdues par maladies cardiovasculaires et cancers au Royaume-Uni selon l'âge à l'exposition aux rayonnements ionisants, par Sv (d'après Little et coll., 2012)**

Âge à l'exposition (ans)	Maladies cardiovasculaires Années de vie perdues pour une dose aiguë de 0,01 Sv		Cancers Années de vie perdues pour une dose aiguë de 0,1 Sv, modèles dose-réponse linéaires-quadratiques			
	Données LSS <sup>a</sup>	Méta-analyse <sup>b</sup> [IC 95 %]	Cancers solides		Leucémies	
0-9	1,84	0,46 [0,24-0,68]	1,80 <sup>c</sup>	1,41 <sup>d</sup>	0,27 <sup>e</sup>	0,33 <sup>f</sup>
10-19	1,26	0,46 [0,24-0,68]	1,37 <sup>c</sup>	1,20 <sup>d</sup>	0,12 <sup>e</sup>	0,27 <sup>f</sup>
20-29	0,99	0,46 [0,24-0,67]	1,04 <sup>c</sup>	0,97 <sup>d</sup>	0,08 <sup>e</sup>	0,21 <sup>f</sup>
30-39	0,66	0,45 [0,24-0,67]	0,74 <sup>c</sup>	0,72 <sup>d</sup>	0,06 <sup>e</sup>	0,15 <sup>f</sup>
40-49	0,49	0,44 [0,23-0,65]	0,47 <sup>c</sup>	0,45 <sup>d</sup>	0,05 <sup>e</sup>	0,10 <sup>f</sup>
50-59	0,36	0,41 [0,21-0,60]	0,26 <sup>c</sup>	0,28 <sup>d</sup>	0,04 <sup>e</sup>	0,06 <sup>f</sup>
60-69	0,25	0,36 [0,18-0,53]	0,11 <sup>c</sup>	0,14 <sup>d</sup>	0,03 <sup>e</sup>	0,03 <sup>f</sup>
≥ 70	0,11	0,20 [0,09-0,30]	0,02 <sup>c</sup>	0,04 <sup>d</sup>	0,01 <sup>e</sup>	0,01 <sup>f</sup>
Tous âges	0,73	0,40 [0,21-0,60]	0,71 <sup>c</sup>	0,63 <sup>d</sup>	0,07 <sup>e</sup>	0,13 <sup>f</sup>

<sup>a</sup> Ajustées sur l'âge à l'exposition ; <sup>b</sup> Données non ajustées sur l'âge à l'exposition ; <sup>c</sup> Modèle de risque relatif, ajusté sur l'âge, le sexe et les années écoulées depuis l'exposition ; <sup>d</sup> Modèle de risque additif ajusté sur l'âge et les années écoulées depuis l'exposition ; <sup>e</sup> Modèle de risque relatif ajusté sur l'âge ; <sup>f</sup> Modèle de risque additif ajusté sur le sexe et les années écoulées depuis l'exposition.

L'estimation de l'allure de la relation dose-réponse permet à la fois de contribuer à un jugement de causalité et si celui-ci est jugé fondé, à définir des impacts sanitaires donc des priorités d'action, à la condition que la distribution des expositions soit connue dans la population cible. Il faut insister sur le fait que des incertitudes qualitatives et quantitatives demeurent : l'estimation de la relation dose-réponse, bien que fondée autant que possible sur des faits scientifiques établis, reste une affaire de jugement.

## RÉFÉRENCES

Azizova TV, Batistatou E, Grigorieva ES, *et al.* An assessment of radiation-associated risks of mortality from circulatory disease in the cohorts of Mayak and Sellafield nuclear workers. *Radiat Res* 2018 ; 189 : 371-88.

Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, *et al.* Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 2005 ; 331 : 77.

Cologne J, Preston DL, Grant EJ, *et al.* Effect of follow-up period on minimal-significant dose in the atomic-bomb survivor studies. *Radiat Environ Biophys* 2018 ; 57 : 83-8.

Committee to assess health risks from exposure to low levels of ionizing radiation. *Health risks from exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR VII – Phase 2*. Washington DC : National Academy of Sciences, 2006.

Darby SC, Ewertz M, McGale P, *et al.* Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 987-98.

Davis FG, Yu KL, Preston D, *et al.* Solid cancer incidence in the Techa river incidence cohort: 1956-2007. *Radiat Res* 2015 ; 184 : 56-65.

Gillies M, Richardson DB, Cardis E, *et al.* Mortality from circulatory diseases and other non-cancer outcomes among nuclear workers in France, the United Kingdom and the United States (INWORKS). *Radiat Res* 2017 ; 188 : 276-90.

Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, *et al.* Solid Cancer incidence among the Life Span Study of atomic bomb survivors: 1958-2009. *Radiat Res* 2017 ; 187 : 513-37.

Hsu WL, Preston DL, Soda M, *et al.* The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat Res* 2013 ; 179 : 361-82.

Inserm. *Cancer : Approche méthodologique du lien avec l'environnement*. Collection Expertise collective. Paris : Éditions Inserm, 2005.

Ivanov VK. Late cancer and noncancer risks among Chernobyl emergency workers of Russia. *Health Phys* 2007 ; 93 : 470-9.

Ivanov VK, Maksioutov MA, Chekin SY, *et al.* The risk of radiation-induced cerebrovascular disease in Chernobyl emergency workers. *Health Phys* 2006 ; 90 : 199-207.

Jacob P, Ruhm W, Walsh L, *et al.* Is cancer risk of radiation workers larger than expected? *Occup Environ Med* 2009 ; 66 : 789-96.

Krestinina LY, Davis F, Ostroumova E, *et al.* Solid cancer incidence and low-dose-rate radiation exposures in the Techa River cohort: 1956-2002. *Int J Epidemiol* 2007 ; 36 : 1038-46.

Krestinina LY, Epifanova S, Silkin S, *et al.* Chronic low-dose exposure in the Techa River cohort: risk of mortality from circulatory diseases. *Radiat Environ Biophys* 2013 ; 52 : 47-57.

Little MP. Radiation and circulatory disease. *Mutat Res* 2016, 770 : 299-318.

Little MP, Azizova TV, Bazyka D, *et al.* Systematic review and meta-analysis of circulatory disease from exposure to low-level ionizing radiation and estimates of potential population mortality risks. *Environ Health Perspect* 2012 ; 120 : 1503-11.

Little MP, Kitahara CM, Cahoon EK, *et al.* Occupational radiation exposure and risk of cataract incidence in a cohort of US radiologic technologists. *Eur J Epidemiol* 2018 ; 33 : 1179-91.

National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). *Commentary N° 27 – Implications of recent epidemiologic studies for the linear-nonthreshold model and radiation protection*. Bethesda, MA : National Council on Radiation Protection and Measurements, 2018.

Ozasa K, Shimizu Y, Suyama A, *et al.* Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 14, 1950-2003: an overview of cancer and noncancer diseases. *Radiat Res* 2012 ; 177 : 229-43.

Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, *et al.* Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004 ; 162 : 377-89.

Richardson D, Sugiyama H, Nishi N, *et al.* Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese Atomic Bomb Survivors, 1950-2000. *Radiat Res* 2009 ; 172 : 368-82.

Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, *et al.* Risk of cancer from occupational exposure to ionising radiation: retrospective cohort study of workers in France, the United Kingdom, and the United States (INWORKS). *BMJ* 2015 ; 351 : h5359.

Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, *et al.* Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ* 2010 ; 340 : b5349.

UNSCEAR. Annex A. Epidemiological studies of radiation and cancer. In : Unscear, ed. *Effects of ionizing radiation: Unscear 2006. Report to the general assembly, with scientific annexes, vol. I.* New York : United Nations, 2008.

UNSCEAR. *Sources, effects and risks of ionizing radiation. Unscear 2012 Report. Report to the general assembly with scientific annexes.* New York : United Nations, 2015.