

UNIVERSITÉ PARIS XI
FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

N° attribué par la bibliothèque

2004

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

THESE

pour obtenir le grade de docteur de l'université Paris 11

DISCIPLINE ÉPIDEMIOLOGIE SANTÉ PUBLIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

OLIVIER CATELINOIS

LE 20 SEPTEMBRE 2004

**ÉVALUATION DES RISQUES
ASSOCIÉS AUX RAYONNEMENTS
IONISANTS**

**CANCERS DU POUMON APRES EXPOSITION
DOMESTIQUE AU RADON**

ET

**CANCERS DE LA THYROÏDE APRES EXPOSITION
ACCIDENTELLE AUX IODES RADIOACTIFS**

DIRECTEUR DE THESE

DIRECTEUR SCIENTIFIQUE

PROFESSEUR DENIS HEMON

MARGOT TIRMARCHE

JURY :

MONSIEUR LE PROFESSEUR ALFRED SPIRA

MADAME LE DOCTEUR ELISABETH CARDIS

MONSIEUR LE PROFESSEUR DENIS ZMIROU-NAVIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR DENIS HEMON

MADAME MARGOT TIRMARCHE

MONSIEUR LE DOCTEUR STÉPHANE HENRI

Remerciements

Je remercie tout d'abord mon amie Éléna Nerrière à qui je dédie cette thèse, d'avoir été là pendant les moments de doutes malgré ta propre thèse. Nous avons réussi à passer ensemble ce cap réputé difficile. Nous avons également surmonté à deux les récents évènements tragiques malheureusement inévitables de la vie qui, j'en suis sûr, nous en réserve de bien plus heureux, ..

Je remercie du fond du cœur mes parents de m'avoir soutenu (moralement et matériellement) et encouragé tout au long de ma formation. Vous avez su m'apprendre à canaliser mon énergie et ainsi m'aider à me construire.

Je remercie ma sœur Marlène de m'avoir soutenu. Les huit années qui nous séparent m'autorisent à t'encourager à mon tour et à te souhaiter plein de réussites pour tes études qui ne font que commencer...

Je remercie aussi chaleureusement mes grands-parents pour leurs conseils et soutien.

Je suis reconnaissant au docteur Élisabeth Cardis et au professeur Denis Zmirou-Navier d'avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse. Vos commentaires et questions ont permis de clarifier la rédaction de mon manuscrit et m'ont donné de nouvelles pistes de réflexion.

Je remercie tous les membres de mon jury de thèse qui me font l'honneur d'assister à ma soutenance : le professeur Alfred Spira, le professeur Denis Hémon, le docteur Élisabeth Cardis, le professeur Denis Zmirou-Navier, Margot Tirmarche et le docteur Stéphane Henri.

Je remercie le professeur Denis Hémon d'avoir accepté la direction de cette thèse, et de m'avoir aidé et encouragé, à plusieurs reprises, dans sa réalisation. Tout au long de ces années, vous avez su orienter mes recherches toujours de façon pertinente.

Je remercie Margot Tirmarche d'avoir accepté la direction scientifique de ce travail et de m'avoir accueilli au sein de son laboratoire. Vous m'avez fait bénéficier de votre très grande connaissance sur les risques liés aux rayonnements ionisants.

Je remercie le docteur Quesne de m'avoir apporté son soutien scientifique.

Je remercie Pierre Verger, sans qui ce travail n'aurait pas eu la même dimension. Malgré ton départ trop rapide à Marseille, nous avons su garder des contacts très étroits : j'ai ainsi bénéficié de tes précieux conseils pendant toutes ces années.

Je remercie l'ensemble du personnel du service d'évaluation et de gestion des risques de l'IRSN, notamment la joyeuse équipe du laboratoire d'épidémiologie. J'ai une pensée particulière pour Agnès Rogel et Dominique Laurier avec qui j'ai beaucoup appris sur l'analyse statistique des données. Je suis désolé pour toi Dominique mais maintenant que ma thèse s'achève, tu vas devoir t'habituer aux défaites des jeudi soir...

Je tiens à remercier tout particulièrement 3 personnes de l'institut qui sont devenus des amis : Caroline Ringeard (la normande de souche), Olivier Couasnon (alias copain), Nathalie Doucin (la fantasque du groupe).

Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai eu l'occasion de travailler, notamment Marc Colonna.

Je remercie enfin les organismes financeurs de ma thèse : l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire et la COGEMA.

« La science ne cherche pas à énoncer des vérités éternelles ou de dogmes immuables ; loin de prétendre que chaque étape est définitive et qu'elle a dit son dernier mot, elle cherche à cerner la vérité par approximations successives. »

Bertrand Russell / 1872-1970 / ABC de la relativité

Sommaire

PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES ISSUES DU TRAVAIL DE THESE	8
PUBLICATIONS.....	8
COMMUNICATIONS	8
RESUME.....	9
ABSTRACT	10
LISTE DES TABLEAUX	11
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES ABREVIATIONS	15
GLOSSAIRE.....	17
CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	19
CHAPITRE 2 : RAPPELS METHODOLOGIQUES.....	23
DEMARCHE D’EVALUATION QUANTITATIVE DES RISQUES SANITAIRES	23
<i>Identification des dangers</i>	23
<i>Estimation de la relation dose-réponse</i>	24
<i>Estimation des expositions</i>	24
<i>Caractérisation des risques</i>	25
INDICATEURS D’EXPOSITION EN RADIOPROTECTION	26
<i>Dose absorbée</i>	26
<i>Dose équivalente</i>	26
<i>Dose efficace</i>	27
DIFFERENTS TYPES DE RELATIONS DOSE-REPOSE EN RADIOPROTECTION.....	29
<i>Effets sans seuil – Effets à seuil</i>	29
<i>Modèle de risque absolu et modèle de risque relatif</i>	30
Modèle de risque absolu.....	30
Modèle de risque relatif.....	31
<i>Méthodes d’inférence des risques</i>	31
Les extrapolations	31
Extrapolations linéaires	34
Extrapolations supra-linéaires	34
Extrapolations sub-linéaires	34
Les transpositions.....	35
Les analogies	36
CHAPITRE 3 : ÉVALUATION DU RISQUE DE CANCER DU POUMON LIE A L’EXPOSITION DOMESTIQUE AU RADON.....	37
CONTEXTE.....	37
<i>Qu’est ce que le radon ?</i>	37
<i>Les études épidémiologiques</i>	39
Études de cohorte chez les mineurs.....	40

Études écologiques en population générale	41
Études cas-témoins en population générale	43
<i>Les évaluations des risques associées aux expositions domestiques au radon</i>	44
MATERIEL ET METHODES	45
<i>Identification des dangers</i>	46
<i>Estimation de la relation dose-réponse</i>	46
Études chez les mineurs	46
Analyse conjointe des 11 principales cohortes de mineurs (modèles du BEIR 6)...	47
Analyse conjointe des cohortes de mineurs français et tchèques (modèle du PCRD 5)	50
Études cas-témoins en population générale	52
Choix des relations dose-réponse	56
Interaction tabac radon	57
<i>Estimation des expositions</i>	60
Population.....	60
Campagne IRSN/DGS.....	60
Données de consommation tabagique	63
<i>Caractérisation des risques</i>	64
Calcul du nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon.....	64
Analyse d'incertitude	68
Incertitudes autour de la relation dose-réponse.....	68
Incertitudes autour des expositions	69
Méthode de quantification des incertitudes.....	69
RESULTATS	70
<i>Description de la population</i>	70
<i>Description des données de consommation tabagique</i>	70
<i>Description des données d'exposition</i>	72
<i>Description du nombre de décès par cancer du poumon</i>	74
<i>Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon</i>	75
Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon par âge	78
Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon par âge avec prise en compte de l'interaction entre le tabac et le radon.....	80
<i>Répartition des décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en fonction des niveaux d'exposition</i>	81
<i>Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon</i>	82
DISCUSSION.....	86
<i>Adaptation de la démarche d'évaluation des risques aux cancers du poumon radio-induits</i>	86
<i>Les modèles de risque</i>	87
<i>Incertitudes sur les relations dose-réponse</i>	89
La relation linéaire sans seuil	89
Les facteurs modifiants la relation dose-réponse	90
Sexe, âge à l'exposition.....	90
Interaction avec d'autres cancérigènes pulmonaires.....	91
Le tabac	91
Mélange gazeux dans les mines	92

<i>Incertitudes sur les expositions</i>	93
<i>Impact pour la santé publique</i>	94
CHAPITRE 4 : ÉVALUATION DU RISQUE DE CANCER DE LA THYROÏDE RADIO-INDUIT	96
CONTEXTE.....	96
<i>La maladie</i>	96
<i>Les facteurs de risque</i>	96
Les rayonnements ionisants	97
Bombardements de Hiroshima et de Nagasaki	97
Irradiations médicales	98
Irradiations accidentelles.....	103
Les autres facteurs de risque	106
Les facteurs hormonaux	106
Les antécédents de goitre ou de nodules bénins de la thyroïde.....	106
Les facteurs nutritionnels	107
Les facteurs familiaux	107
<i>Les circonstances d'expositions de la glande thyroïde de la population générale aux rayonnements ionisants</i>	107
<i>Les demandes d'évaluation des risques</i>	107
MATERIEL ET METHODES	108
<i>Identification des dangers</i>	108
<i>Estimation de la relation dose-réponse</i>	110
<i>Estimation des expositions</i>	113
Population.....	113
Estimation des doses à la thyroïde	115
<i>Caractérisation des risques</i>	117
Calcul du nombre de cas spontanés de cancer de la thyroïde	117
Sources de données épidémiologiques sur les cancers de la thyroïde en France... ..	117
Facteurs de variation de l'incidence des cancers thyroïdiens.....	119
Méthode statistique	121
Calcul du nombre de cas de cancer de la thyroïde attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France	124
Analyse d'incertitude	125
Analyse de sensibilité.....	126
RESULTATS	127
<i>Description de la population</i>	127
<i>Nombre de cancers de la thyroïde spontanés</i>	127
Modélisation statistique.....	127
Validations	128
Taux d'incidence projetés	131
Nombre de cas de cancer de la thyroïde spontané	131
<i>Nombre de cancer de la thyroïde attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France</i>	132
DISCUSSION.....	134
<i>Adaptation de la démarche d'évaluation des risques aux cancers de la thyroïde radio-induits</i>	134
<i>Le taux d'incidence spontané</i>	135
Modélisation apc	135
Les disparités géographiques	135

Prise en compte de la tendance dans les évaluations des risques.....	136
<i>La relation dose-réponse</i>	137
Extrapolation	137
Transposition	138
Analogie	138
Effet du temps depuis l'exposition.....	139
<i>Estimation des doses</i>	139
<i>Rappel des principaux résultats</i>	140
CHAPITRE 5 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	142
BIBLIOGRAPHIE	146
ARTICLES	161

Productions scientifiques issues du travail de thèse

Publications

Verger P, Catelinois O, Tirmarche M, Chérié-Challine L, Pirard P, Colonna M, Hubert P. Thyroid cancer in France and the Chernobyl accident: Risk Assessment and Recommendations for Reinforcing Epidemiological Knowledge. *Health Physics*, 85(3):323-29(2003).

Catelinois O, Verger P, Colonna M, Rogel A, Hemon D, Tirmarche M. Projecting the time trend of thyroid cancers: its impact on assessment of radiation-induced cancer risks. (Accepté définitivement pour publication dans *Health Physics*).

Catelinois O, Laurier D, Verger P, Rogel A, Colonna M, Ignasiak M, Hemon D, Tirmarche M. Uncertainty and sensitivity analysis in assessment of the thyroid cancer risk related to Chernobyl fallout in eastern France. (Accepté définitivement pour publication dans *Risk Analysis*).

Tirmarche M, Baysson H, Billon S, Catelinois O, Gambard JP, Rogel A, Laurier D. Radon et cancer du poumon. (soumis à *Environnement, Risques & Santé*).

Communications

Thyroid cancer risk assessment in France using age period cohort projection models. (Poster au congrès international d'épidémiologie à Montréal _ Août 2002).

Évaluation du risque de cancer de la thyroïde après exposition aux iodes radioactifs. (Communication orale au congrès des épidémiologistes de langues française à Toulouse _ Septembre 2002).

Thyroid cancer risk assessment in France using relative risk coefficients. (Communication orale et poster au congrès européen de radioprotection à Florence _ Octobre 2002).

Thyroid cancer risk assessment after the Chernobyl accident fallout in France using an uncertainty analysis. (Communication orale au congrès « Predictive oncology & intervention strategies » à Nice _ Février 2004).

Évaluation du risque de cancer du poumon attribuable au radon domestique en France. (Communication orale acceptée au congrès des épidémiologistes de langues française à Bordeaux _ Septembre 2004).

Résumé

Ce travail a pour objectif de développer une analyse critique des évaluations de risque radio-induits et de fournir des estimations de risque attribuable originales pour deux situations d'exposition environnementale aux rayonnements ionisants. Il est fondé sur une exploitation des connaissances acquises sur les relations dose-réponse et sur les expositions de la population générale aux rayonnements ionisants. Le travail s'appuie sur deux situations d'exposition aux rayonnements ionisants qui présente un enjeu pour la santé publique : les cancers du poumon associés aux expositions domestiques au radon (situation naturelle), et les cancers de la thyroïde associés aux retombées de l'accident de Tchernobyl (situation accidentelle).

L'évaluation des risques de cancer du poumon associés à l'exposition domestique au radon est basée sur 10 relations dose-réponse issues de cohortes de mineurs et d'études cas-témoins menées en population générale. Une revue critique des données disponibles sur la consommation tabagique a été réalisée et a permis de considérer l'interaction entre le radon et le tabac. Les données d'exposition sont issues des campagnes de mesures de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) et de la Direction Générale de la Santé réalisées depuis le début des années 80. Les données de mortalité par cancer du poumon en France sont fournies par l'INSERM. L'estimation d'un nombre de décès attribuable est réalisée à l'échelle de 8 régions (ZEAT) et de 96 départements pour l'année 1999 permettant de mesurer la sensibilité des résultats au niveau géographique de calcul. Une quantification des incertitudes associées aux coefficients de risque et aux expositions est réalisée. Leur impact sur les estimations est calculé. Le nombre de décès attribuables estimé varie de 543 (Intervalle d'incertitude (II) 90 % : 75 – 1 097) à 3 108 (II 90 % : 2 996 – 3 221). Les fractions de risque correspondantes sont comprises entre 2,2 % (II 90 % : 0,3 % – 4,4 %) et 12,4 % (II 90 % : 11,9 % – 12,8 %). L'enjeu majeur de santé publique lié aux nombreux décès associés à la présence ubiquitaire du radon dans l'habitat français est posé.

L'évaluation des risques de cancer de la thyroïde dans les régions françaises les plus exposées aux retombées de l'accident de Tchernobyl est basée sur un modèle d'excès de risque relatif publié par Ron et coll. en 1995. La population cible rassemble tous les enfants de moins de 15 ans vivant dans l'Est de la France en 1986. Les taux d'incidence entre 1978 et 1997 sont analysées et projetées jusqu'en 2007 via des modèles de type age-période-cohorte. Les données d'exposition sont fournies par l'IRSN. La caractérisation des risques est réalisée en considérant différents scénarios sur la projection des risques spontanés, sur l'efficacité des expositions internes par rapport aux externes et sur les niveaux de dépôt. Les incertitudes autour des coefficients de risque, des expositions et des projections des risques spontanés ont été quantifiées et leur impact sur les estimations de risque attribuable calculé. Le nombre de cas de cancer de la thyroïde attribuable estimé entre 1991 et 2007 dans la population cible est compris entre 5 (II 90 % : 1 – 15) et 63 (II 90 % : 12 – 180). A titre de comparaison, compte tenu des scénarios utilisés pour la projection des taux spontanés, le nombre spontané de cancer de la thyroïde devrait varier sur la même période entre 894 (II 90 % : 869 – 920) et 1 716 (II 90 % : 1 691 – 1 741). L'évaluation des risques de cancer thyroïdien montre que l'augmentation de l'incidence de ce cancer observée en France depuis 20 ans ne peut pas être expliquée par les retombées de l'accident de Tchernobyl.

Ce travail propose une adaptation de la démarche classique d'évaluation des risques sanitaires en intégrant ses différentes composantes notamment une discussion sur le choix des relations dose-réponse. L'analyse des données intègre la prise en compte de l'interaction entre les rayonnements ionisants et d'autres facteurs de risque connus, une projection des risques spontanés et une quantification des incertitudes autour des estimations. Les résultats originaux obtenus montrent l'importance du choix du modèle de risque, de la projection des risques spontanés et de la quantification des incertitudes dans les évaluations des risques. En conclusion, ce travail fournit des connaissances nouvelles en santé publique grâce à l'analyse de données épidémiologiques élargies.

Mots clés : évaluation des risques, rayonnements ionisants, cancer du poumon, cancer de la thyroïde, radon, iode.

Abstract

The aim of this work is to develop a critical analysis of quantitative risk assessment in the field of ionizing radiation and to provide new estimates of attributable risks for particular situations of environmental exposure to ionizing radiation. This work is based on knowledge about dose-response relationships and ionizing radiation exposure of the general population. The work focuses on two different situations that both present an important interest for public health : lung cancer associated with domestic radon exposures (natural situation) and thyroid cancer associated with the Chernobyl accident fallout (accidental situation).

The assessment of lung cancer risk associated with domestic radon exposure considers 10 dose-response relationships resulting from miners cohorts and case-control studies in the general population. A critical review of available data on smoking habits has been performed and allowed to consider the interaction between radon and tobacco. The exposure data come from measurements campaigns carried out since the beginning of the 1980's by the Institute for Radiation protection and Nuclear Safety and the Health General Directory in France. The French lung cancer mortality data are provided by the INSERM. Estimates of the number of attributable cancers are carried out for the whole country, stratified by 8 large regions (ZEAT) and by 96 departments for the year 1999 allowing to perform a sensibility analysis according to the geographical level of calculation. Uncertainties associated to risk coefficients and exposures have been quantified and its impact on risk estimates is calculated. The estimated number of deaths attributable to domestic radon exposure ranges from 543 (90 % uncertainty interval (UI): 75 – 1,097) to 3,108 (90 % UI: 2,996 – 3,221). The corresponding risk fractions range from 2.2 % (90 % UI: 0.3 % - 4.4 %) to 12.4 % (90 % UI: 11.9 % - 12.8 %).

The assessment of thyroid cancer risk in the most exposed area of France due to the Chernobyl nuclear power plant accident fallout, is based on the excess relative risk model published by E. Ron et al. in 1995. The target population is composed of all children younger than 15 years and living in the eastern part of France at the time of the accident (26 April 1986). The incidence rates between 1978 and 1997 are analysed and forecasted up to 2007 using age-period-cohort models. Thyroid doses are estimated from all available data about the contamination in France from the Chernobyl fallout. The risks characterization is carried out by considering various scenarios on the projection of spontaneous incidence rates, the effectiveness of internal exposures compared to external ones and the levels of radioactive deposits. Uncertainties to the risk coefficient, the expected spontaneous incidence rates and the thyroid dose are considered. The estimated number of thyroid cancer cases in excess between 1991 and 2007 for the target population ranges from 5 (90 % UI: 1 - 15) to 63 (90 % UI: 12 - 180). In comparison, depending on the scenario of spontaneous rate projection, the number of spontaneous thyroid cancer cases should range from 894 (90 % UI: 869 – 920) to 1,716 (90 % UI: 1,691 – 1,741) between 1991 and 2007. The results show that the thyroid cancer incident rate increase observed in France during the last 20 years cannot be explained by the Chernobyl fallout.

This work provides an adaptation of the classical risk assessment method integrating each of its steps such as a discussion about the choice of the dose-response relationship. The data analysis considers the interaction between ionizing radiation and other risk factors, a spontaneous incidence rate projection and a quantification of uncertainties. This work provides new results showing the importance of the choice of the dose-response relationship, of the consideration of the spontaneous incidence trend and of the quantification of uncertainties in risk assessment. In conclusion, this work provides new knowledge for public health by the analysis of enlarged epidemiological data.

Key words : risk assessment, ionising radiation, lung cancer, thyroid cancer, radon, iodine.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Facteurs de qualité [International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1977] et facteurs de pondération radiologiques [International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1991].	26
Tableau 2 : Facteurs de pondération et facteurs de risque pour les tissus et les organes selon la CIPR 26 et la CIPR 60 [International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1977; International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1991].	29
Tableau 3 : Caractéristiques générales des 11 cohortes incluses dans l'analyse conjointe du BEIR 6 [BEIR committee, 1999].	48
Tableau 4 : Estimation des paramètres des modèles retenus à l'issue de l'analyse conjointe des 11 cohortes [BEIR committee, 1999].	50
Tableau 5 : Caractéristiques générales des cohortes de mineurs français et tchèques incluses dans l'analyse conjointe du PCRD 5 [Tirmarche <i>et coll.</i> , 2003].	51
Tableau 6 : Estimation des paramètres du modèle retenu à l'issue de l'analyse conjointe de la cohorte Franco-Tchèque (PCRD 5) [Tirmarche <i>et coll.</i> , 2003].	52
Tableau 7 : Estimations des risques relatifs de cancer du poumon associés à une exposition domestique au radon de 100 Bq.m ⁻³ dans les principales études de type cas-témoins. ...	53
Tableau 8 : Estimations des risques relatifs de cancer du poumon associés à une exposition domestique au radon de 100 Bq.m ⁻³ dans les études cas-témoins publiées depuis 2001.	54
Tableau 9 : Estimations des risques relatifs de cancer du poumon associés à une exposition domestique au radon de 100 Bq.m ⁻³ dans l'analyse conjointe des études cas-témoins nord américaine.	56
Tableau 10 : Principales études cas-témoins permettant l'étude de l'interaction entre le tabac et le radon.	59
Tableau 11 : Relations dose-réponse retenues pour la caractérisation des risques de cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique en France.	69
Tableau 12 : Pourcentage de fumeurs chez les hommes et chez les femmes par classe d'âge et par ZEAT.	71
Tableau 13 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes brutes d'exposition par ZEAT).	76
Tableau 14 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles simples et stratification des moyennes d'exposition brutes par ZEAT).	76
Tableau 15 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par ZEAT).	77
Tableau 16 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles simples et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par ZEAT).	77
Tableau 17 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes d'exposition par département corrigées de l'effet saison).	78

Tableau 18 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles simples et stratification des moyennes d'exposition par département corrigées de l'effet saison).	78
Tableau 19 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec prise en compte de l'interaction tabac radon et stratification des moyennes d'exposition par département corrigées de l'effet saison).	81
Tableau 20 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes brutes d'exposition par ZEAT).	83
Tableau 21 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires simples et stratification des moyennes brutes d'exposition par ZEAT).	83
Tableau 22 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par ZEAT).	84
Tableau 23 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires simples et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par ZEAT).	84
Tableau 24 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par département)... ..	85
Tableau 25 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires simples et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par département).	85
Tableau 26 : Estimation des excès de risque relatif à 1 Sv de cancer de la thyroïde par sexe et âge à l'exposition au sein de la cohorte des survivants de Hiroshima et de Nagasaki [Thompson <i>et coll.</i> , 1994].	98
Tableau 27 : Cancers de la thyroïde après irradiation externe pendant l'enfance pour affections bénignes (d'après Schlumberger 1995).	100
Tableau 28 : Description des 5 études incluses dans l'analyse conjointe d'E. ron et al. [Ron <i>et coll.</i> , 1995].	111
Tableau 29 : Coefficients d'Excès de Risque Relatif par classe d'âge à l'exposition retenus pour l'évaluation quantitative des risques.	112
Tableau 30 : Distributions des doses à la thyroïde (mSv) estimées dans la zone 1 par classe d'âge et par scénario de dépôts.	116
Tableau 31 : Caractéristiques cliniques et épidémiologiques par type histologique des cancers de la thyroïde en France.	120
Tableau 32 : Résultats de la modélisation âge période cohorte de la tendance temporelle de l'incidence des cancers de la thyroïde chez les hommes et chez les femmes entre 1978 et 1997 dans les 6 registres.	128
Tableau 33 : Résultats des validations internes chez les hommes et chez les femmes : Pseudo-values (pour 100 000) calculées par la procédure de « Jackknife », entre 1993-1997... ..	129
Tableau 34 : Nombre de cancer de la thyroïde attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France en 1986.	133

Liste des figures

Figure 1 : Les étapes de l'évaluation quantitative des risques.	25
Figure 2 : Représentation schématique de différentes méthodes d'extrapolations de la relation dose-réponse ajustée dans le domaine des fortes doses à celui des faibles doses de rayonnements ionisants [Brenner <i>et coll.</i> , 2003].	35
Figure 3 : Chaîne de désintégration du Radon.	38
Figure 4 : Voies d'atteinte de l'inhalation du radon et de ses descendants.	38
Figure 5 : Dosimètre Radon-Kodalpha.	62
Figure 6 : Répartition de l'attribution théorique des décès par cancer du poumon dans la population générale.	65
Figure 7 : Méthode d'évaluation des risques de cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en France.	67
Figure 8 : Histogramme des fréquences des concentration en radon en France inférieures à 1000 Bq.m ³	72
Figure 9 : Cartographie par ZEAT des moyennes arithmétiques brutes des concentrations de radon mesurées dans l'habitat français.	73
Figure 10 : Cartographie par département des moyennes arithmétiques brutes des concentrations de radon mesurées dans l'habitat français [Gambard, Mitton et Pirard, 2000].	74
Figure 11 : Répartition des décès par cancers du poumon par classes d'âge et par sexe en France en 1999.	75
Figure 12 : Nombre de décès par âge attribuables à l'exposition domestique au radon en fonction des relations dose-réponse (estimations réalisées à partir des moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison et stratifiées par ZEAT).	79
Figure 13 : Fréquences cumulées par âge du nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en France en fonction du type de relation dose-réponse (Estimation à partir des moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison et stratifiée par ZEAT).	80
Figure 14 : Proportions de décès par cancer du poumon attribuables par classes d'exposition, calculées sur la base des concentrations arithmétiques par ZEAT corrigées de l'effet saison avec le modèle âge concentration du BEIR 6.	82
Figure 15 : Carte des dépôts consécutifs aux retombées de Césium 137 de l'accident de Tchernobyl en 1986 en Europe [UNSCEAR, 2000].	105
Figure 16 : Carte des dépôts moyens estimés d'iode 131 dus aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France en 1986 [Maubert <i>et coll.</i> , 1997; Verger <i>et coll.</i> , 2003].	114
Figure 17 : Registres généraux des cancers – Situation au 31 décembre 1999.	118
Figure 18 : Registres retenus pour l'analyse de la tendance des taux d'incidence des cancers de la thyroïde en France.	119
Figure 19 : Méthode de projection du taux d'incidence spontanée des cancers de la thyroïde en France.	124
Figure 20 : Méthode d'évaluation des risques de cancer de la thyroïde associés aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France.	125

Figure 21 : Taux d'incidence pour 100 000 personnes estimés par les modèles apc, taux d'incidence moyens sur les 6 registres inclus dans l'étude et les 3 registres de la validation externe (Haut-Rhin, Hérault et Tarn) sur la période 1993-1997.....	130
Figure 22 : Modélisation des taux d'incidence spontanée des cancers de la thyroïde (pour 100 000 personnes) entre 1978 et 1997 et projeté entre 1998 et 2007 chez les hommes et chez les femmes (modèles apc).	132

Liste des abréviations

AFSSA : Agence Française de Sécurité Sanitaire Alimentaire.

AFSSE : Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale.

BEIR Committee : Committee on Biological Effects of Ionising Radiation. Comité sur les effets biologiques des rayonnements ionisants.

CIRC : Centre international de recherche sur le cancer.

CDC : Center for Disease Control (United States of America).

CER : Coefficient d'Efficacité Relative des rayonnements ionisants.

CREDES : Centre de Recherche d'Étude et de Documentation en Économie de la Santé en France.

DDASS : Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales en France.

DGS : Direction Générale de la Santé en France.

DGUHC : Direction Générale de l'Urbanisme, de l'Habitat et de la Construction en France.

ERA : Excès de Risque Absolu.

ERR : Excès de Risque Relatif.

IARC : International Agency for Research on Cancer.

INERIS : Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques en France.

INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques en France.

INPES : Institut National de Prévention et d'Éducation Sanitaire en France.

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale en France.

IRSN : Institut de la Radioprotection et de la Sûreté Nucléaire en France.

InVS : Institut National de Veille Sanitaire en France.

LSS : Life Span Study. Étude des survivants des bombardements à Hiroshima et à Nagasaki.

NRC : National Research Council. Conseil national de la recherche aux Etats-Unis d'Amérique.

NCRP : National Council on Radiation Protection and Measurements. Conseil national sur la protection et les mesures des radiations aux Etats-Unis d'Amérique.

NRPB : National Radiological Protection Board. Bureau national de la radioprotection au Royaume-Uni.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

OPRI : Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants en France.

PCRD 5 : Cinquième Programme Cadre de Recherche et de Développement en Europe.

PNAS : Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. Rapport de l'académie nationale des sciences aux États-Unis d'Amérique.

PRQA : Plan Régional de la Qualité de l'Air.

RI : Rayonnements Ionisants.

SEITA : Société d'Exploitation Industrielle des Tabacs et Allumettes en France.

SIR : Standardized Incidence Ratio. Rapport standardisé d'incidence.

UNSCEAR : United Nations Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiations. Comité scientifique des nations unies sur les effets des radiations ionisantes.

US EPA: Environmental Protection Agency of United States. Agence pour la protection environnementale des États-Unis d'Amérique.

VTR : Valeur toxicologique de référence.

WL : Working Level.

WLM : Working Level Month.

ZEAT : Zone Économique et d'Aménagement du Territoire en France.

Glossaire

Analyse épidémiologique conjointe : caractérisée par la mise en commun des données brutes de plusieurs études épidémiologiques pour la réalisation de l'analyse.

Bécquerel (Bq) : unité exprimant l'activité. Elle correspond à une désintégration par seconde.

Bq.m⁻³ : unité de mesure de l'activité volumique du radon = nombre de désintégration par seconde par mètre cube.

Débit d'exposition (de dose) : quantité de dose absorbée délivrée par unité de temps.

Distribution log normale : distribution telle que les logarithmes des valeurs d'un échantillon tiré au sort ont une distribution normale.

Distribution normale : distribution qui se réfère à la courbe en forme de cloche symétrique de part et d'autre d'une valeur centrale formée par un échantillon tiré au sort.

Dose : quantité d'énergie délivrée à un tissu à la suite d'une exposition.

Dose absorbée : quantité d'énergie moyenne distribuée par une radiation ionisante à une matière quelconque par unité de masse.

Effet de débit d'exposition (de dose) inverse : effet tel que la probabilité de survenue du cancer, pour une exposition (une dose) donnée augmente quand le débit d'exposition (de dose) diminue.

Effet sub-multiplicatif : effet inférieur à l'effet anticipé si les effets joints de deux agents causaux étaient le produit de leurs risques propres, mais supérieur à l'addition de ces risques.

Étude écologique : méthode d'analyse épidémiologique dans laquelle, pour le radon, les taux régionaux d'incidence de cancer (ou de mortalité spécifique) sont reliés à des estimateurs régionaux de concentration de radon (le plus souvent moyenne ou médiane de la distribution des concentrations du radon).

Exposition : condition de contact entre un organisme et un agent physique, chimique ou organique. Elle dépend du temps de présence en contact et de la quantité contactée.

Exposition domestique au radon : exposition au radon et à ses descendants par la fréquentation du logement.

Gray (Gy) : unité de dose absorbée. Un Gy est équivalent à la délivrance d'un joule par kilogramme.

Isotope : les nucléïdes qui ont un même nombre de protons dans leur noyau ont le même nombre atomique. Mais ils peuvent différer par le nombre de leurs neutrons et donc par leur nombre de masse. On les appelle alors des isotopes. Ils ont presque les mêmes propriétés chimiques mais certains sont plus instables que d'autres d'où leurs propriétés radioactives.

Radiation : énergie émise sous forme d'ondes ou de particules par des atomes radioactifs résultant de la désintégration de ceux-ci.

Radiation gamma: champs électromagnétiques de très courte fréquence d'origine nucléaire, similaires aux rayons X mais usuellement d'énergie supérieure (100 KeV à 1 MeV).

Radiations ionisantes : radiation suffisamment énergétique pour déloger un électron d'un atome causant la formation d'une paire d'ion. Les radiations ionisantes incluent les rayons gamma et X, les particules alpha (noyau d'hélium), les particules bêta (électrons) et d'autres formes de noyaux chargés. Les neutrons ont une action ionisante indirecte en percutant en premier les composants des noyaux.

Radioactivité : propriété liée à la désintégration d'un nucléide produisant des ondes ou des particules.

Radioactivité naturelle : il existe sur terre plus de 50 radio-nucléïdes d'origine naturelle.

Radio-nucléïde : atome spécifique que la constitution de son noyau rend radioactif.

Temps de latence : il s'agit du temps nécessaire à la manifestation d'une maladie après une exposition à un facteur causant. Pour le cancer et les radiations, ce temps est de plusieurs années et variable d'un cancer à l'autre.

Chapitre 1 : Introduction

Depuis la fin de la seconde guerre mondiale, les pays industrialisés ont subi une augmentation importante de l'incidence des cancers. Deuxième cause de mortalité en France après les maladies cardiovasculaires, les cancers représentent la première cause de mortalité prématurée (avant 65 ans). Ils totalisent environ 142 000 décès en France, soit 28 % de la mortalité en 1996. La localisation la plus fréquente est le poumon (environ 25 000 décès) [Ménégoz et coll., 1997; Parkin et coll., 2002]. Malgré les progrès de la médecine dans le domaine de la cancérologie, en globalité, le nombre total de morts par cancer, ne cesse de croître d'année en année du fait de l'augmentation de l'incidence de certains cancers. Entre 1980 et 1993, le taux de décès par cancer du poumon des hommes de moins de 65 ans a augmenté de 15 %. Les perfectionnements de la médecine ont permis d'atténuer l'augmentation de cette mortalité. La mortalité de certains cancers, tel que celui du col de l'utérus, a même considérablement diminué en raison du dépistage intensif, mis en place en France durant ces dernières années.

Plusieurs hypothèses ont été formulées pour expliquer l'évolution des taux d'incidence des cancers. Parmi elles, on peut citer une augmentation des comportements à risque tel que le tabagisme principalement pour le cancer du poumon, une meilleure détection grâce à une amélioration du réseau de soins et des méthodes diagnostique ainsi qu'une augmentation de l'espérance de vie permettant l'apparition de cancers tardifs [Thorn *et coll.*, 1992; Brennan et Bray, 2002; Colonna *et coll.*, 2002]. Le développement d'un cancer est un processus multifactoriel par conséquent difficile à expliquer. Il existe très peu de modèles statistiques permettant de prédire l'évolution de l'incidence de l'ensemble des cancers. Du fait d'écarts importants dans leurs prédictions, leur utilisation pour la projection des taux d'incidence des cancers n'est pas encore assez fiable. Néanmoins, plusieurs études proposent une analyse de la tendance de certains cancers dans différents pays [Vakil, 1988; Coleman *et coll.*, 1993; Liu *et coll.*, 2001; Colonna *et coll.*, 2002; Remontet *et coll.*, 2003]. Certaines proposent également une projection dans le futur des taux de ces cancers.

Que l'environnement physique, chimique et biologique soit un déterminant important de l'état de santé des populations est une notion, aujourd'hui, reconnue de tous. Mais, s'il s'agissait au début du 20^{ème} siècle, pour la recherche, d'identifier des agents infectieux ou d'estimer les doses létales pour les toxiques connus, la nature des problèmes a aujourd'hui évolué. Ce n'est plus seulement la toxicité aiguë liée à l'exposition à des doses importantes de polluants qui pose question : la toxicité chronique liée à l'exposition à de faibles doses fait aujourd'hui l'objet de nombreuses recherches.

Devant la multiplication des situations d'exposition environnementale à des substances nocives pour l'homme, une prise de conscience du public et des pouvoirs publics sur les enjeux de santé publique sous-jacents s'est opérée. Aujourd'hui, scientifiques et experts sont de plus en plus sollicités pour évaluer l'impact sanitaire associé à ces situations afin notamment de calculer des risques attribuables de cancer [Bard, 1995; Land, 1997; Laurier et coll., 2000; Verger et coll., 2003]. Les contextes dans lesquels ces demandes sont effectuées sont variables : il peut s'agir de répondre à une demande sociale ou d'expertises judiciaires, d'évaluer la faisabilité d'études épidémiologiques et de préciser le risque escompté face à de faibles expositions étalées dans le temps, ou encore d'effectuer des comparaisons avec d'autres types de risque dans un objectif de gestion et d'information. Souvent, ces différents éléments sont intriqués [National Research Council, 1983; Covello et Merkhofer, 1993]. Dans ces situations, scientifiques et experts disposent de données sur l'exposition de la population concernée et des connaissances de résultats épidémiologiques antérieurs, établissant des coefficients de risque pour divers types de cancers. Le problème posé est alors de prédire ou de projeter dans le temps les apparitions de cancer au sein de cette population.

Parmi l'ensemble des substances nocives retrouvées dans l'environnement, les rayonnements ionisants sont probablement ceux pour lesquels le plus de données existent [UNSCEAR, 2000]. Ainsi, la plus importante étude épidémiologique est celle menée chez les survivants des bombardements nucléaires à Hiroshima et à Nagasaki. Elle a permis de quantifier la relation dose-réponse entre l'exposition aux rayonnements ionisants et la survenue de différents cancers [Beebe, 1988; Preston et coll., 2003]. Dans le domaine des rayonnements ionisants, les études portent sur des effets divers (ensemble des cancers, cancers spécifiques, autres pathologies comme les trisomies 21...) et des expositions de nature variée. L'exposition au radon en est un exemple particulièrement documenté en milieu professionnel et, dans une moindre mesure, dans le cas de l'exposition domestique [Pershagen *et coll.*, 1994; Lubin *et coll.*, 1995; Lubin *et coll.*, 1997; BEIR committee, 1999].

Dans de nombreux pays, la question de l'évaluation des risques attribuables à l'exposition environnementale aux rayonnements ionisants se pose de manière très générale. Par exemple, en France, deux situations d'exposition aux rayonnements ionisants font l'objet d'une attention particulière de la part des pouvoirs publics : l'exposition chronique au radon présent dans les habitations et l'exposition aux retombées de l'accident de Tchernobyl en 1986. Les connaissances acquises sur la relation dose-réponse entre les rayonnements ionisants et la survenue de ces deux cancers combinées au nombre très important de personnes potentiellement exposées suggère en effet un impact sur la santé publique (potentiellement

majeur). A notre connaissance, aucune évaluation des risques associés à ces deux situations d'exposition n'a été réalisée en raison notamment d'importantes difficultés méthodologiques (choix des relations dose-réponse, projection des risques spontanés et en excès, quantification des incertitudes...).

L'analyse des données issues des études épidémiologiques menées à partir de cohortes de mineurs montre que le risque de cancer du poumon est augmenté après exposition au radon. L'ensemble des données a ainsi conduit le Centre International de Recherche sur le Cancer à classer le radon comme cancérigène certain chez l'homme (groupe 1) [IARC (International Agency for Research on Cancer), 1988; IARC (International Agency for Research on Cancer), 2001]. De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées afin de quantifier la relation dose-réponse entre l'exposition aux rayonnements ionisants et les cancers de thyroïde. Divers types d'exposition ont été étudiés notamment les expositions médicales : des risques significativement augmentés ont été rapportés lorsque les expositions interviennent avant l'âge de 15 ans [UNSCEAR, 2000]. Ainsi, une épidémie de cancer de la thyroïde est observée au Belarusse, en Ukraine et en Russie chez les enfants exposés aux retombées de l'accident de Tchernobyl.

Les données issues des différentes études épidémiologiques ont permis de fournir des relations dose-réponse. Celles-ci, peuvent ensuite être utilisées afin de calculer une incidence en excès associée à l'exposition aux rayonnements ionisants. Cependant, du fait d'expositions complexes (faibles expositions et voies d'exposition multiples), ces informations ne permettent pas, à elles seules, de prédire correctement l'incidence de certains cancers après une exposition environnementale à des rayonnements ionisants. En effet, dans chaque étude, il existe des biais qui sont plus ou moins maîtrisables (biais de classement, biais de confusion, biais de sélection...) [Bouyer et coll., 1995]. Il en résulte que les études épidémiologiques ont souvent une faible puissance du fait d'un nombre de cas insuffisant, de la diversité des expositions et d'un temps de latence entre l'exposition et la survenue de la maladie parfois très long (plusieurs dizaines d'années). Les études sont donc longues et coûteuses. Par exemple, une étude sur les survivants de Hiroshima et de Nagasaki comportant environ 9 335 décès par cancers observés dans une population de 86 500 personnes s'est déroulée sur une période de 47 ans [Preston et coll., 2003]. Cette étude montre qu'il est complexe d'étudier des maladies ayant un temps de latence important. De plus, certaines données épidémiologiques peuvent être manquantes ou inutilisables pour les situations d'exposition étudiées. A titre d'exemple, aucune étude épidémiologique ne permet de quantifier directement les risques aux faibles doses dues au radon, chez les femmes et les enfants.

L'objectif de cette thèse est de fournir des estimations de risque attribuable originales pour deux situations d'exposition environnementale aux rayonnements ionisants : les cancers du poumon associés aux expositions domestiques au radon (situation naturelle) et les cancers de la thyroïde associés aux retombées de l'accident de Tchernobyl (situation accidentelle). Trois aspects particuliers sont approfondis : la projection des risques spontanés et en excès dans le temps, la prise en compte de l'interaction entre les rayonnements ionisants et d'autres facteurs de risque connus et la quantification des incertitudes attachées aux estimations de risque. La qualité et le recueil des données épidémiologiques, les hypothèses sous-jacentes, les conditions et les limites d'application des modèles sont discutées afin de fournir des éléments d'interprétation des résultats.

Chapitre 2 : Rappels méthodologiques

Démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires

L'impact des faibles doses de rayonnements ionisants sur la santé publique fait désormais l'objet d'une attention particulière. D'importants efforts de recherche ont été faits lors des 20 dernières années pour quantifier ces impacts sanitaires. Aux Etats-Unis, le National Research Council (NRC) a pour la première fois proposé la démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires en 1983 [National Research Council, 1983]. Depuis, cette démarche a été reprise par différents instituts et agences françaises. On peut citer l'Institut National de Veille Sanitaire (InVS), l'Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques (INERIS), l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), l'Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale (AFSSE) ou encore l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments (AFSSA). Par évaluation quantitative des risques sanitaires, on entend évaluation des risques pour la santé de l'homme. Il s'agit de faire l'évaluation scientifique, c'est-à-dire la synthèse des connaissances disponibles débouchant sur un bilan de ce qu'on sait, de ce qu'on ignore et de ce qui reste douteux au sujet des propriétés nocives d'une substance chimique ou d'un agent physique. Classiquement, la démarche d'évaluation des risques sanitaires se compose en quatre étapes : identification des dangers, estimation de la relation dose-réponse, estimation des expositions et caractérisation des risques.

Identification des dangers

La première étape se fait grâce à l'observation médicale, aux études épidémiologiques, toxicologiques et aux tests en laboratoire voire par analogie, à partir de propriétés physiques ou chimiques. Cette étape est essentiellement qualitative qui permet de dresser la liste des dangers probablement liés à un polluant physique ou chimique et d'identifier la cible (par exemple une sous population particulière). Le danger est la propriété intrinsèque du polluant. L'identification des dangers doit permettre de définir le type de danger et les circonstances dans lesquelles il peut s'exprimer : population, voie d'exposition... Par exemple, on doit être capable de préciser à ce stade de la démarche si on est dans un schéma de fonctionnement normal ou accidentel, si on est dans une évaluation portant sur des agents présents dans l'atmosphère, dans les sols, dans les eaux...

Estimation de la relation dose-réponse

La seconde étape est l'estimation des probabilités de survenue des dangers. Elle est appelée « estimation de la relation dose-réponse » et est définie comme décrivant la relation entre la fréquence de survenue d'une pathologie dans une population et le niveau d'exposition à un substance nocive [Bonvallot et Dor, 2002]. Dans une grande majorité de cas, l'évaluateur de risque ne doit pas refaire le travail de recherche visant à donner des relations dose-réponse. En effet, des bases de données, comme celles de l'agence américaine pour la protection de l'environnement (US EPA) ou de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) existent [Environmental Protection Agency (EPA), 1993; World Health Organization, 2004]. Ces dernières proposent à l'évaluateur de risques une série de relations parfois appelées « valeurs toxicologiques de référence » (VTR). Dans d'autres cas, il faut recourir aux données expérimentales, voire même à la réalisation d'expérimentations. Dans le domaine des rayonnements ionisants, des relations dose-réponse sont fournies par des études épidémiologiques. Ces dernières sont reprises périodiquement par des institutions internationales qui peuvent elles-même procéder à leurs propres études [BEIR committee, 1990; UNSCEAR, 1994; UNSCEAR, 2000].

La relation dose-réponse est clairement à distinguer de la relation dose-effet. La variété et la sévérité des effets nocifs observés dans les populations augmentent généralement avec le niveau d'exposition : c'est la relation dose-effet. Ainsi, la relation dose-effet est de type qualitative alors que la relation dose-réponse est de type quantitative.

Estimation des expositions

Cette étape consiste en une estimation de l'intensité d'exposition à l'agent physique, chimique, bactériologique ou autre, de la fréquence d'exposition et de la durée d'exposition. Ceci doit être fait pour un certain nombre de populations cibles.

L'estimation de l'intensité d'exposition passe par la recherche et la prise en compte des facteurs de passage d'une substance dans différents milieux comme les sols, l'air, l'eau ou la chaîne alimentaire. La fréquence et la durée d'exposition peuvent considérablement varier entre les individus pour un même niveau de substance présent dans l'environnement. En effet, il est bien, dans la mesure du possible, de connaître le budget espace-temps des individus exposés. Par exemple dans le cadre de la pollution atmosphérique, on sait que la population est diversement exposée suivant qu'elle se trouve à l'intérieur ou à l'extérieur des maisons, bureaux ou autres.

L'estimation des expositions est souvent jugée être une étape simple : on pense qu'il s'agit simplement de mesurer des grandeurs observables. En fait, l'exposition elle-même n'est pas toujours observable ou l'est de façon incomplète.

Au cours de cette étape, il est important de bien cerner la population exposée : s'agit-il d'enfants, d'adultes ou de personnes âgées ? Dans certains cas, des questions sur les groupes d'individus doivent être posées : quelle est le pourcentage de fumeur actif dans la population exposée ? Une bonne connaissance de la population exposée est ainsi nécessaire au bon déroulement de l'évaluation quantitative de risque. À l'issue de cette troisième étape, l'évaluateur de risque doit donc être en mesure d'estimer l'ampleur de chaque catégorie de population, à chaque niveau plausible d'exposition et selon sa sensibilité.

Caractérisation des risques

La quatrième étape est la caractérisation des risques sanitaires. C'est la dernière étape de la démarche qui combine les données d'exposition et la relation dose-réponse. Elle doit permettre de résumer l'information quantitative et de fournir aux décideurs des éléments d'interprétation de l'importance des risques en question. Il s'agit donc de donner l'ensemble des éléments scientifiques dont il peut souhaiter tenir compte dans sa démarche de gestion des risques.

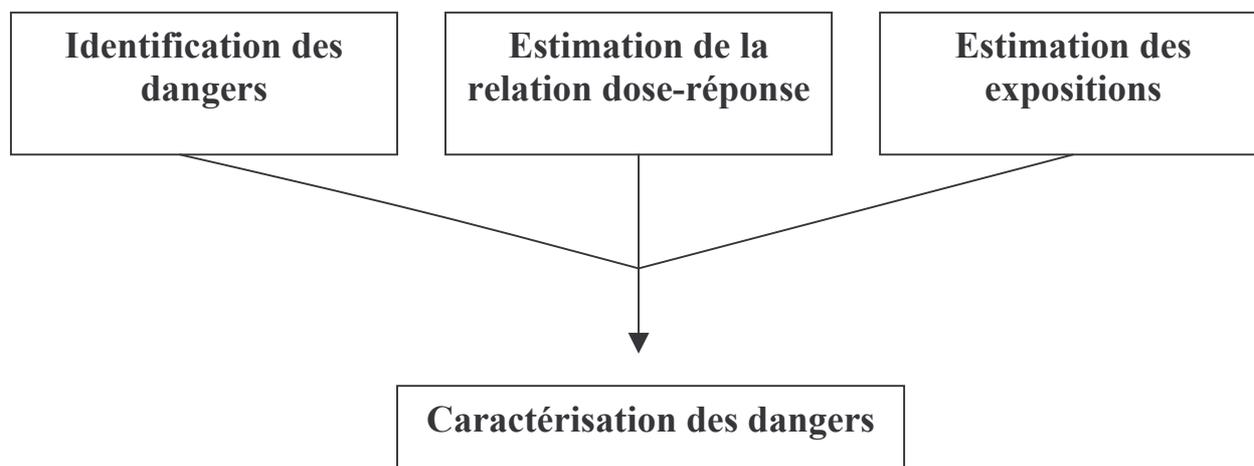


Figure 1 : Les étapes de l'évaluation quantitative des risques.

Indicateurs d'exposition en radioprotection

Dose absorbée

Pour une matière irradiée, c'est-à-dire exposée aux rayonnements ionisants, la dose absorbée est une grandeur qui exprime la quantité d'énergie absorbée par unité de masse. La dose absorbée D est une grandeur physique définie en un point du volume de matière irradiée. Elle s'applique à tous les matériaux et à tous les rayonnements. L'unité de la dose absorbée est le Gray (Gy) ou le Joule par Kilogramme ($J.Kg^{-1}$).

Pour un rayonnement incident donné, la valeur de la dose absorbée varie en fonction de la profondeur dans la matière irradiée. La dose absorbée ne permet pas de prévoir, seule, les conséquences sanitaires des expositions humaines.

Dose équivalente

La dose équivalente est notée $H_{T,R}$. La radioprotection s'intéresse à l'effet produit par l'action des rayonnements sur les organes et les tissus du corps humain. On se réfère donc à la dose absorbée moyenne $D_{T,R}$ dans le volume de ces organes ou de ces tissus.

Afin de permettre l'évaluation des effets sanitaires dans les organes et les tissus, la CIPR a défini des facteurs de pondération radiologiques, w_R , qui s'appliquent spécifiquement à la dose absorbée moyenne (Tableau 1) [International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1991]. Les facteurs de pondération radiologiques exprime la nocivité relative des différents types de rayonnement.

Tableau 1 : Facteurs de qualité [International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1977] et facteurs de pondération radiologiques [International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1991].

Rayonnements	CIPR 26	CIPR 60
	Q	w_R
électrons, particules β , RX, γ	1	1
neutrons < 10 keV	2	5
neutrons ≥ 10 keV ≤ 100 keV		10
neutrons > 100 keV ≤ 2 MeV	10	20
neutrons > 2 MeV ≤ 20 MeV		10
neutrons > 20 MeV		5
protons > 2 MeV		5
α , PF, noyaux lourds	20	20

Ces facteurs de pondération radiologique, w_R , ne sont pris en considération que pour les expositions aux faibles doses. Ils ne s'appliquent pas pour l'estimation des effets sanitaires qui

pourraient résulter de l'exposition à des doses accidentelles très élevées (la CIPR précise que dans ce cas, la nature des rayonnements importe peu). La dose équivalente est une grandeur radio biologique calculée à partir de la dose absorbée et du facteur de pondération radiologique. L'unité de la dose équivalente est le Sievert (Sv).

$$H_{T,R} = D_{T,R} \cdot w_R$$

Dans le cas d'un champ de rayonnement composé de rayonnements de natures et d'énergies différentes, la dose équivalente totale (H_T) est la suivante :

$$H_T = \sum_R w_R \cdot D_{T,R}$$

Ces grandeurs qui tiennent compte de la nocivité relative des rayonnements, permettent d'évaluer les effets sanitaires en fonction des doses subies. Des relations dose-réponse issues des études toxicologiques ou épidémiologiques peuvent alors être utilisées afin de passer des expositions aux rayonnements ionisants (exprimées sous forme de dose équivalente) à l'impact sanitaire. Ce dernier est exprimé sous forme de risque de subir l'effet dommageable considéré ou de nombre de personnes qui subiront potentiellement l'effet dommageable considéré. Le risque de subir l'effet dommageable considéré est la probabilité d'occurrence du danger résultant de l'exposition au rayonnement considéré. Le danger est la propriété intrinsèque des rayonnements ionisants. Celle-ci diffère en fonction du type de rayonnement mais aussi en fonction du radionucléide considéré et donc de l'organe atteint. En effet, un radionucléide donné possède une affinité plus ou moins importante pour des tissus ou des organes ce qui lui confère parfois des dangers spécifiques d'un tissu ou d'un organe. Par exemple, le principal danger associé à l'exposition à de l'iode radioactif est le cancer de la thyroïde.

Dose efficace

La dose efficace est une grandeur radio biologique. La sensibilité des organes et des tissus est plus ou moins grande vis-à-vis des rayonnements. Les effets sanitaires et les probabilités d'apparition (risques) pour une même dose équivalente H_T peuvent varier. La dose efficace E permet de combiner les doses délivrées à plusieurs tissus ou organes différents et d'obtenir

une estimation du détriment sanitaire. Conformément à la CIPR 60, c'est une approche agrégative du détriment sanitaire qui est utilisée dans le calcul de la dose efficace [International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1991]. Quatre composantes constituent le détriment sanitaire :

- ☞ probabilité de cancer mortel attribuable,
- ☞ probabilité pondérée d'un cancer non mortel attribuable,
- ☞ probabilité pondérée d'effets héréditaires graves,
- ☞ perte relative de durée de vie.

La dose efficace E est calculée en sommant les doses équivalentes pour chacun des tissus T , pondérées par un facteur w_T qui tient compte de sa sensibilité et de l'importance du détriment sanitaire qui peut s'y manifester. Le facteur w_T représente la contribution relative de l'organe ou du tissu, au détriment total dû aux effets résultant d'une irradiation uniforme de tout le corps.

$$E = \sum_T w_T \cdot H_T$$

$$\text{ou : } E = \sum_T w_T \cdot \sum_R w_R \cdot D_{T,R}$$

La dose efficace concerne l'organisme entier et constitue aujourd'hui l'indicateur de gestion utilisé dans le domaine de la radioprotection des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants. En revanche, la dose efficace ne peut pas être utilisée pour caractériser un effet spécifique comme c'est le but dans le cadre des études épidémiologiques et généralement les évaluations des risques. Dans le cas d'un effet spécifique, l'usage d'une dose équivalente est préféré. Par exemple, lors de l'estimation d'une exposition à l'iode 131, une dose équivalente à la thyroïde est calculée. Le tableau ci-dessous donne les facteurs de pondération pour les tissus et les organes en fonction de leur radiosensibilité ainsi que les facteurs de risque qui correspondent à la probabilité d'occurrence d'un cancer fatal ou d'un effet génétique grave pour une exposition de 1 Sv .

Tableau 2 : Facteurs de pondération et facteurs de risque pour les tissus et les organes selon la CIPR 26 et la CIPR 60 [International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1977; International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1991].

Tissus ou organes	CIPR 26 (1977)		CIPR 60 (1990)	
	w _T	Facteurs de risque	w _T	Facteurs de risque
gonades	0,25	0,4.10 ⁻²	0,2	1.10 ⁻²
moelle rouge	0,12	0,2.10 ⁻²	0,12	0,5.10 ⁻²
colon			0,12	0,85.10 ⁻²
estomac			0,12	1,1.10 ⁻²
poumons	0,12	0,2.10 ⁻²	0,12	0,85.10 ⁻²
vessie			0,05	0,3.10 ⁻²
foie			0,05	0,15.10 ⁻²
oesophage			0,05	0,3.10 ⁻²
ovaire			0,05	0,1.10 ⁻²
seins	0,15	0,25.10 ⁻²	0,05	0,2.10 ⁻²
thyroïde	0,03	0,05.10 ⁻²	0,05	0,08.10 ⁻²
peau			0,01	0,02.10 ⁻²
os (surfaces)	0,03	0,05.10 ⁻²	0,01	0,05.10 ⁻²
le reste	0,3	0,5.10 ⁻²	0,05	0,5.10 ⁻²

D'après la CIPR 60, la probabilité de cancer mortel est estimée à $5,0.10^{-2}$ lors d'une exposition à 1 Sv [International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1991]. A titre de comparaison, la CIPR 26 recommandait la valeur de $1,25.10^{-2}$ lors d'une exposition à 1 Sv [International Commission on Radiological Protection (ICRP), 1977].

Différents types de relations dose-réponse en radioprotection

Effets sans seuil – Effets à seuil

Les dangers associés à une ou plusieurs expositions à une substance nocive peuvent se manifester par différents effets sanitaires. Ceux-ci peuvent être biochimiques, histologiques ou morphologiques et se traduire par des altérations spécifiques d'un organe, d'un système ou d'une fonction (système hématopoïétique, fonctions de reproduction...), ou d'un processus biochimique ou biologique (mutagénicité et cancer). Pour une même substance nocive, ces effets diffèrent en fonction de variables propres à l'exposition (intensité, voie, fréquence et durée de l'exposition) et de variables propres à l'individu exposé (espèce, sexe, âge à l'exposition, état de santé au moment de l'exposition...) [Bonvallot et Dor, 2002].

Les expositions aux fortes doses de rayonnements ionisants vont toujours engendrer des morts cellulaires massives et non compensées. Elles peuvent être suivies de lésions tissulaires, entraînant parfois à leur tour l'altération de la fonction de l'organe qui dans des cas extrêmes peuvent provoquer le décès de l'individu exposé. On parle alors d'effets déterministes qui sont caractérisés par une dose seuil propre à chaque tissu et par une cinétique généralement rapide (quelques heures à quelques mois). On suppose alors qu'au dessous d'un certain niveau d'exposition aucun effet n'est susceptible d'être observé, et que cet effet apparaît à partir de ce niveau d'exposition et augmente avec des niveaux d'exposition croissants [Bonvallot, 1993].

Les expositions aux faibles doses vont engendrer des altérations de l'ADN cellulaire pouvant engendrer à leur tour des cancers et des effets héréditaires. On parle alors d'effets stochastiques qui sont caractérisés par l'absence de seuil et une cinétique souvent très lente (plusieurs dizaine d'année). On suppose alors que quelque soit le niveau d'exposition, il existe une probabilité non nulle d'apparition de l'effet. Cette thèse s'est exclusivement concentrée sur les effets dits stochastiques.

Modèle de risque absolu et modèle de risque relatif

Les rayonnements ionisants sont clairement cancérigènes [UNSCEAR, 2000]. De très nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées afin de vérifier l'existence d'une liaison entre les différentes formes de cancer et l'exposition aux rayonnements ionisants en utilisant des tests statistiques. Mais si aujourd'hui le lien entre la survenue d'un cancer et l'exposition aux rayonnements ionisants est clairement établie, l'estimation de la relation dose-réponse aux faibles doses et pour différents types d'exposition (prolongée, autres types de rayonnement) reste à ce jour un enjeu de recherche majeur. Les relations dose-réponse permettent de quantifier les excès de risque de cancer et peuvent être sous forme d'Excès de Risque Absolu (ERA) ou d'Excès de Risque Relatif (ERR).

Modèle de risque absolu

Le modèle de risque absolu (ou modèle de risque additif) considère que le nombre de cas ou de décès par cancer associé à l'exposition aux rayonnements ionisants s'ajoute au nombre de cas ou de décès en absence de toute exposition. Cette quantité, qui doit caractériser intrinsèquement l'exposition, est supposée rester la même lorsqu'on passe d'une population à une autre, même si la fréquence de la maladie considérée en absence d'exposition n'est pas la même. Les excès de cas ou de décès (I_E) associé à l'exposition aux rayonnements ionisants seront calculés de la manière suivante avec un modèle d'excès de risque absolu :

$$I_E = ERA * Dose$$

Modèle de risque relatif

Le modèle de risque relatif (ou modèle de risque multiplicatif) considère que le nombre de cas ou de décès par cancer associé à l'exposition aux rayonnements ionisants est proportionnel au nombre de cas ou de décès en absence de toute exposition (I_E) selon une relation multiplicative. L'usage d'un modèle de risque relatif permet de fixer d'une population à une autre, le rapport entre le nombre de cas ou de décès dans une population exposée et le nombre de cas ou de décès dans une population non exposée. Avec un modèle d'excès de risque relatif, les excès de cas ou de décès (I_E) associé à l'exposition aux rayonnements ionisants seront calculés de la manière suivante :

$$I_E = ERR * Dose * I_E$$

Méthodes d'inférence des risques

L'utilisation des modèles de risque issus des études épidémiologiques requiert la plupart du temps l'usage d'inférences. Celles-ci permettent d'établir la forme de la relation en deçà des points observés (*extrapolation*), la valeur des coefficients au delà de la durée d'observation (*projection*), ou pour d'autres populations (*transposition*) et le danger par analogie d'effet entre différentes expositions (*analogie*). Le choix d'un processus plutôt qu'un autre est important et doit être impérativement explicité au cours de l'évaluation de risque afin de permettre une bonne interprétation des résultats.

Les extrapolations

Afin de réaliser une extrapolation, les méthodes statistiques et épidémiologiques sont utilisées, en particulier lors de l'extrapolation des hautes doses aux faibles doses. Le processus d'extrapolation se fait dans un continuum.

Si les fortes doses de rayonnements ionisants produisent clairement des effets délétères chez les humains (sous la forme non exclusive de cancer), les effets des faibles doses de rayonnements ionisants sont moins clairs. Pourtant, leurs risques sont d'une très grande importance sociale et conditionnent le futur de l'industrie nucléaire, de la gestion des expositions aux rayonnements ionisants chez les travailleurs du nucléaire, les personnels

navigants, les patients irradiés pour raison diagnostique ou thérapeutique et le risque associé au terrorisme nucléaire. Ainsi, les effets sanitaires associés aux faibles doses de rayonnements ionisants ont fait l'objet de nombreuses recherches et de nombreux débats scientifiques au cours des 50 dernières années [UNSCEAR, 2000; Brenner *et coll.*, 2003]. Un très grand nombre d'études toxicologiques et épidémiologiques ont été menées depuis plus d'un demi siècle sur des populations exposées aux rayonnements ionisants.

La cohorte « Life Span Study » (LSS) des survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et de Nagasaki apporte des connaissances de plus en plus détaillées sur les risques associés aux rayonnements ionisants et sur la relation dose-réponse [Beebe, 1988; Cardis, Richardson et Kesminiene, 2001; Preston *et coll.*, 2003]. Les résultats de la LSS sont aujourd'hui la première source de données pour les évaluations des risques de cancer radio-induit et pour la fixation des valeurs limites d'exposition en radioprotection. La cohorte LSS est une cohorte de très grande taille incluant des individus des deux sexes et de tous âges. Elle comprend 86 572 individus présents dans un rayon de 10 km au moment de l'explosion et pour lesquels la dose a pu être reconstituée. Le suivi a débuté en 1950 et a été complété jusqu'à fin 1997. Le suivi est très complet, le nombre de perdus de vue ne représente que 0,2 % de l'effectif de départ. Au total, la cohorte comprend 3 032 046 de personnes-années. Sur les 44 771 décès, environ 20 % sont dus à un cancer solide (soit 9 335 décès). Mais, comme pour la plupart des études, l'estimation de la relation dose-réponse aux faibles doses (généralement en dessous de 100 mSv) demeure un enjeu de recherche majeur. Ainsi, malgré une puissance statistique élevée, les relations aux faibles doses restent incertaines.

Regroupant les plus importants scientifiques oeuvrant dans le domaine de l'épidémiologie des rayonnements et de la radiobiologie, un article récemment paru dans les actes de l'académie nationale des sciences aux Etats-Unis (PNAS) a pour objectif de présenter un consensus sur les effets des faibles doses d'irradiations ionisantes [Brenner *et coll.*, 2003]. Cet écrit est un avis pour l'interprétation et la communication sur le risque de cancer après de faibles doses d'irradiations ionisantes chez l'homme. Ce manifeste permet d'examiner les difficultés lors de la quantification des risques liées aux faibles doses d'irradiations ionisantes en s'attardant sur deux questions :

- ☞ Quelle est la plus petite dose d'irradiation x et gamma pour laquelle de bonnes preuves de risque significatif de cancer existent chez l'homme ?
- ☞ Quelle est la meilleure méthode pour extrapoler le risque obtenu dans le domaine des fortes doses au domaine des faibles doses ?

Pour répondre à ces questions, les auteurs s'appuient à la fois sur les études épidémiologiques permettant de fournir des éléments sur la quantification des risques liés aux expositions à des rayonnements ionisants et sur les connaissances de la radiobiologie et de la biophysique. L'argumentaire commence par un rappel des difficultés liées à la quantification des risques non-observables attribuables aux faibles doses d'irradiation ionisante. La mise en évidence des risques de cancer aux faibles doses requiert ainsi la mise en place d'importantes études épidémiologiques. Ces études doivent être suffisamment puissantes pour distinguer les faibles risques de cancers attribuables aux faibles doses d'irradiation et les risques de cancers spontanés (en dehors de toute exposition aux rayonnements ionisants) dans une population donnée. Afin de répondre à la première question, les auteurs se sont concentrés sur les études épidémiologiques menées à partir de populations humaines pour s'affranchir de la question de la transposition du risque de cancer chez les animaux au risque chez l'homme. Les études épidémiologiques retenues pour déterminer la plus petite dose à laquelle des risques significatifs de cancer ont été observés couvrent la plupart des situations d'exposition aux rayonnements ionisants auxquels tout homme puisse être exposé au cours de sa vie : guerre nucléaire (cohorte des survivants de Hiroshima et de Nagasaki et essais atmosphériques), accident nucléaire majeur (accident de Tchernobyl), expositions professionnelles et médicales (diagnostique ou thérapeutique). Après la revue des études épidémiologiques, les auteurs considèrent que les données disponibles suggèrent que la dose minimale d'irradiation ionisante pour laquelle des effets significatifs ont été observés est comprise entre 10 et 50 mSv pour une exposition aiguë et entre 50 et 100 mSv pour une exposition chronique. D'après les auteurs, de bonnes preuves publiées dans la littérature scientifique montrent que le risque de cancer augmente pour des doses aiguës supérieures à 50 mSv et il semble prudent de considérer qu'une augmentation du risque de cancer demeure pour des doses aiguës de l'ordre de 5 mSv. Les recherches menées en radiobiologie suggèrent que les doses minimales pour lesquelles une augmentation significative du risque de cancer puisse être considérée seraient plus élevées lors d'une exposition chronique : les études épidémiologiques apportent de bonnes preuves d'augmentation du risque de cancer après une dose chronique supérieure à 100 mSv et recommande la prudence à partir de 50 mSv. La quantification des risques à des doses plus faibles ne semble pas être possible avec les études épidémiologiques du fait du manque de puissance statistique. Bien évidemment, l'incapacité des études épidémiologiques ne doit pas engendrer de conclusions trop rapides sur l'existence ou non d'un risque de cancer aux très faibles doses d'irradiations ionisantes. L'incapacité des études épidémiologiques pour quantifier le risque aux faibles doses d'irradiations ne doit ainsi pas conclure à un risque

social négligeable : une grande population exposée à de très faibles doses d'irradiations ionisantes peut conduire à un risque collectif plus important qu'une petite population exposée à des doses plus importantes. Les auteurs proposent d'utiliser les connaissances de la radiobiologie et de la biophysique pour extrapoler le risque observé dans le domaine des fortes doses à celui des faibles doses. Plusieurs méthodes d'extrapolation ont été proposées (Figure 2). Elles sont toutes consistantes avec les données observées dans les études épidémiologiques réalisées dans le domaine des fortes doses.

Extrapolations linéaires

Les recherches en cancérogenèse permettent aujourd'hui d'apporter des arguments pour affirmer qu'une extrapolation linéaire aux faibles doses du risque de cancer est appropriée [UNSCEAR, 2000; Brenner *et coll.*, 2003]. Cette méthode d'extrapolation considère que le risque de cancer radio-induit est totalement proportionnel à la dose de rayonnement ionisant et que l'effet est sans seuil (Figure 2) (courbe A). Cette méthode d'extrapolation est la plus utilisée dans les évaluations quantitatives de risque de cancer radio-induit du fait de la simplicité de sa mise en œuvre. Mais, si l'extrapolation linéaire aux faibles doses peut être considérée comme une méthode scientifiquement plausible d'un point de vue générique dans le domaine des rayonnements ionisants, il n'en reste pas moins valables d'autres formes d'extrapolation pour des cancers spécifiques.

Extrapolations supra-linéaires

Parmi les multiples méthodes d'extrapolation aujourd'hui documentées, certaines considèrent que l'extrapolation linéaire sans seuil sous-estime la relation dose-réponse (Figure 2) (courbe B). Elles considèrent que du fait de l'existence de populations hypersensibles et de l'effet « bystander » (spectateur), le risque aux faibles doses serait supérieur au risque constamment proportionnel à la dose [Brenner *et coll.*, 2003]. L'effet « bystander » est caractérisé par un effet progressif aux faibles doses de rayonnements ionisants reflétant un nombre important de cellules non exposées ayant reçues un signal de dommage émanant de cellules adjacentes exposées aux rayonnements ionisants. A plus forte dose, l'effet « bystander » est saturé : toutes les cellules potentiellement réceptrices du signal de dommage sont d'ors et déjà affectées par les rayonnements ionisants.

Extrapolations sub-linéaires

Plusieurs études épidémiologiques (en particulier celles s'intéressant au risque de leucémie) après une exposition aux rayonnements ionisants ont observé des risques très faibles (mais non nuls) aux faibles doses [Brenner *et coll.*, 2003]. La méthode d'extrapolation sub-linéaire

permet de prendre en compte ces observations : elle considère que le risque aux faibles doses est inférieur mais pas nul au risque obtenu par la méthode d'extrapolation linéaire sans seuil (Figure 2) (courbe C).

Enfin, deux autres méthodes d'extrapolation sub-linéaire de la relation dose-réponse aux faibles doses considèrent que l'extrapolation linéaire sans seuil sur-estime la relation : ce sont les relations avec seuil (courbe D) et les relations de type « hormesis » (courbe E). La relation avec seuil considère qu'en dessous d'une dose de rayonnement ionisant, le risque de cancer devient nul. La relation de type « hormesis » considère qu'en dessous d'une certaine dose, il y aurait davantage d'effets bénéfiques que d'effets délétères : l'incidence des cancers observée dans des populations exposées serait ainsi plus faible que celle observée dans des populations non exposées.

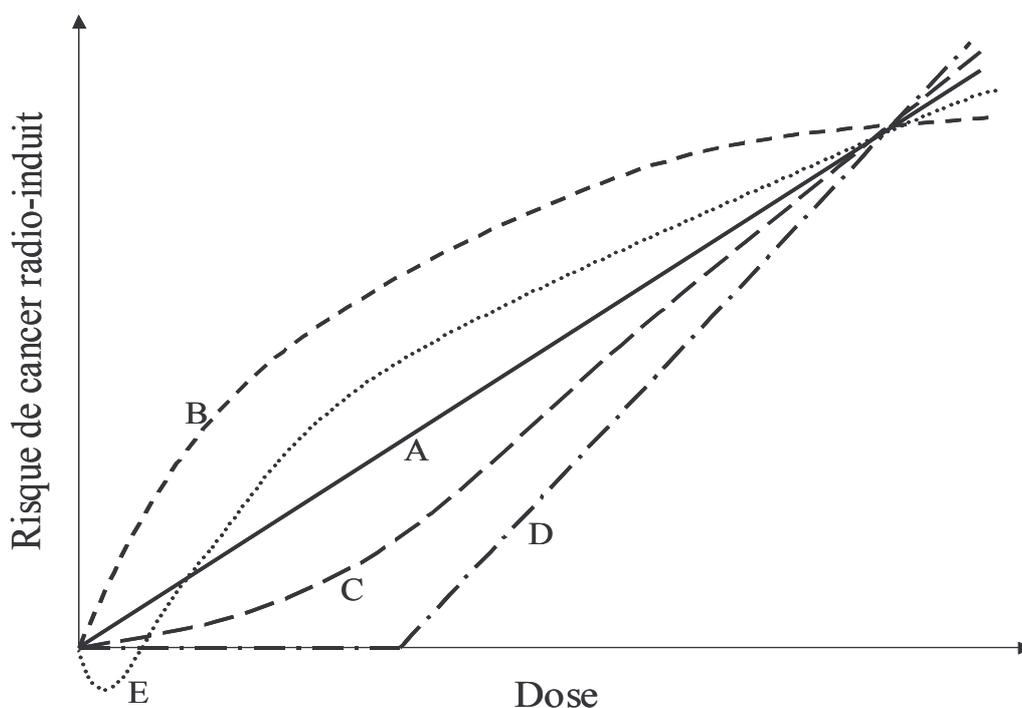


Figure 2 : Représentation schématique de différentes méthodes d'extrapolations de la relation dose-réponse ajustée dans le domaine des fortes doses à celui des faibles doses de rayonnements ionisants [Brenner *et coll.*, 2003].

Les transpositions

La plupart des relations dose-réponse permettant d'estimer un risque de cancer radio-induit proviennent d'études épidémiologiques menées sur des populations particulières (cohortes de professionnels, cohortes des survivants de Hiroshima et de Nagasaki...). Afin d'étendre les résultats à des populations différentes, il est parfois utilisé le processus de transposition.

Contrairement aux extrapolations, les transpositions ne sont pas exclusivement basées sur des considérations biologiques et sont souvent prises en compte avec un facteur de transposition (ou facteur d'incertitude) que l'on fixe généralement entre 1 et 10. En règle générale, ces facteurs tiennent compte des variabilités entre les espèces, entre les individus et des incertitudes liées aux protocoles expérimentaux. La valeur de ces facteurs d'incertitude est généralement fixée par décision d'expert au regard des données publiées dans la littérature.

Les analogies

Pour identifier des dangers, on peut être amené à raisonner par analogie, par exemple en fonction des propriétés chimiques en toxicologie (radicaux...). Les analogies peuvent être utilisées en l'absence de données toxiques adéquates sur un composé chimique. Les analogies sont basées sur la théorie selon laquelle les activités biologiques d'une substance sont liées à sa structure physico-chimique. Les analogies ont beaucoup été utilisées dans le domaine de la pharmacie industrielle afin de prédire les types de récepteur sur lesquels pouvait agir une substance [Edler *et coll.*, 2002].

Chapitre 3 : Évaluation du risque de cancer du poumon lié à l'exposition domestique au radon

Contexte

Qu'est ce que le radon ?

Le radon est un gaz radioactif émetteur de particules α . Ce gaz est produit par la désintégration du radium 226 ou du radium 224, descendants respectifs de l'uranium 238 et du thorium 232 présents dans la croûte terrestre. Sa désintégration donne naissance à des éléments solides, eux-mêmes radioactifs (les descendants du radon), puis à du plomb stable (Figure 3). Le radon est présent sur toute la surface terrestre et provient des sous-sols granitiques et volcaniques. Il migre du sol jusqu'à l'atmosphère où sa concentration varie fortement dans l'espace et dans le temps principalement en fonction de la géologie et des conditions météorologiques. Il a tendance à s'accumuler dans les espaces clos et notamment dans les habitations. La principale source de radon y est le sol sur lequel le bâtiment est construit. L'accumulation du radon dans les habitations est plus importante lorsque l'aération y est réduite. Les concentrations de radon dans les habitations dépendent de son architecture, des équipements et paramètres d'ambiance de cette dernière (température, pression...) mais également du mode de vie de ses occupants (par exemple, ouverture plus ou moins fréquente des portes et de fenêtres). Il est souvent possible d'intervenir de manière simple pour diminuer la concentration en radon dans les habitations. En effet, il existe plusieurs solutions techniques visant à réduire l'activité volumique en radon adaptées à chaque cas particulier. On peut citer la simple ventilation de l'habitation et l'étanchéification des voies d'entrée du radon.

Le radon est aujourd'hui considéré comme étant la source principale d'exposition de la population générale aux rayonnements ionisants [UNSCEAR, 1993]. Il représenterait en moyenne 59 % du bilan radiologique dû au rayonnement d'origine naturelle [Sugier et Hubert, 2002]. La part de l'isotope 222 (50 %) est prépondérante sur celle de l'isotope 220 (9 %).

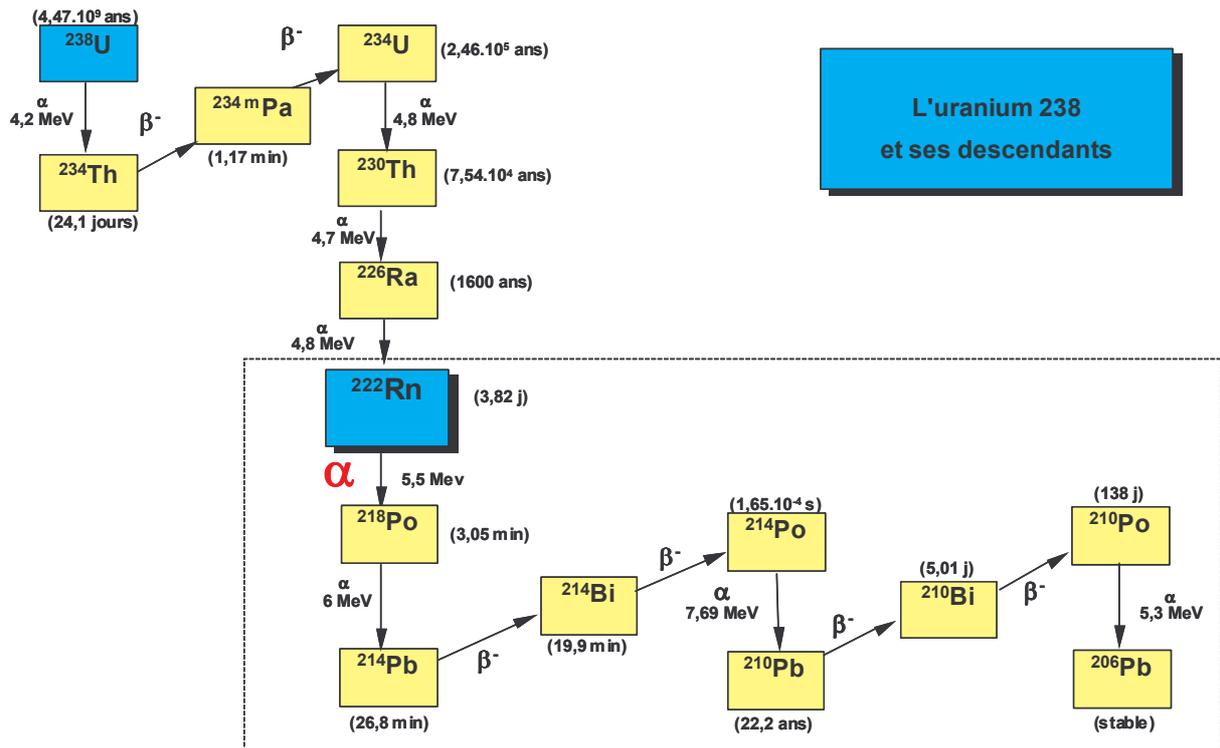


Figure 3 : Chaîne de désintégration du Radon.

Le radon et ses descendants radioactifs, émetteurs de particules α , peuvent endommager les cellules de l'épithélium bronchique et être à l'origine de cancer du poumon lors de son inhalation (Figure 4). L'ensemble des études expérimentales chez l'animal et des études épidémiologiques chez l'homme (cohortes de mineurs) ont clairement montré des excès significatifs de mortalité par cancer du poumon après exposition au radon [UNSCEAR, 2000]. De fait, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a classé le radon comme cancérigène pulmonaire certain chez l'homme (groupe 1) [IARC (International Agency for Research on Cancer), 1988; IARC (International Agency for Research on Cancer), 2001].

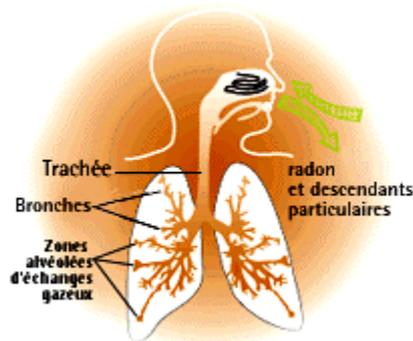


Figure 4 : Voies d'atteinte de l'inhalation du radon et de ses descendants.

Le développement des techniques de mesure du radon et de ses descendants au cours des années 50 a permis de mieux caractériser les expositions au radon de la population générale. On s'est alors rendu compte du caractère ubiquitaire du radon. Pourtant, les implications sanitaires d'une telle découverte n'ont été considérées qu'à la fin des années 70 grâce aux connaissances acquises sur les propriétés cancérigènes du radon. Des campagnes de mesure du radon dans l'habitat (radon domestique) ont alors été entreprises dans différents pays tels qu'aux Etats-Unis ou en France [Green *et coll.*, 1985; Put, de Meijer et Hogeweg, 1985; Sciocchetti *et coll.*, 1985; BEIR committee, 1999; Gambard, Mitton et Pirard, 2000; Kim *et coll.*, 2003; Grasty et LaMarre, 2004]. Les concentrations de radon dans l'air sont communément exprimées soit en picocuries par litre (pCi/L) soit en becquerels par mètre cube (Bq.m⁻³). L'unité Bq.m⁻³ (unité du système international des mesures) correspond à une désintégration nucléaire par seconde. Par définition, 1 pCi/L correspond à 37 Bq.m⁻³. Les résultats de ces campagnes ont révélé des concentrations de radon très variables d'une habitation à l'autre. Dans certains cas, l'exposition annuelle peut être du même ordre de grandeur que celle observée dans les mines d'uranium. En France, la campagne de mesure IRSN/DGS qui a débuté au début des années 80 et qui se poursuit aujourd'hui montre une grande variabilité des concentrations moyennes de radon dans l'habitat en fonction des départements. En 2002, la moyenne des 12 261 mesures françaises de radon domestique s'élevait à 89 Bq.m⁻³ [Gambard, Mitton et Pirard, 2000; Billon *et coll.*, 2004]. De telles données d'exposition combinées à la dangerosité du radon en ont fait un enjeu de santé publique majeur et la quantification du risque de cancer du poumon attribuable à l'exposition au radon domestique est alors apparue nécessaire.

Les études épidémiologiques

La détermination du risque aux faibles doses, en particulier pour l'estimation quantitative du risque de la population générale soumise à l'inhalation de radon dans les habitations, reste une question ouverte. Trois approches sont proposées dans la littérature pour quantifier ce risque à partir des études épidémiologiques. Il s'agit de l'analyse des données obtenues dans le cadre soit d'études de cohortes de mineurs (professionnelles exposés à de fortes doses de rayonnements ionisants issues du radon et de ses descendants), soit d'études de type écologique en population générale ou d'études de type cas-témoins en population générale. Aujourd'hui, seuls les résultats issus des cohortes de mineurs ont été utilisés pour évaluer les risques de décès par cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon.

Études de cohorte chez les mineurs

Les études de cohorte de mineurs ont permis d'observer des excès significatifs de risque de décès par cancer du poumon attribuables à leurs expositions chroniques au radon. Le principe de ce type d'étude consiste à comparer l'incidence d'une pathologie dans deux ou plusieurs groupes d'individus inclus dans une cohorte, indemnes de la maladie au départ et différant par leur niveau d'exposition à un facteur de risque de la maladie étudiée [Bouyer *et coll.*, 1995]. On désigne sous le terme de cohorte un ensemble de sujets partageant un ou plusieurs événements ou caractéristiques, qu'il s'agisse d'une date de naissance, d'un lieu géographique, d'un état physiologique ou encore d'une exposition à un agent environnemental (comme le radon par exemple). Ces études de cohorte se rapprochent conceptuellement de la situation expérimentale. La chronologie entre l'exposition au facteur de risque et l'apparition de l'effet peut être étudiée avec précision et l'exposition est évaluée indépendamment de l'état de santé des membres de la cohorte. Ces études permettent par ailleurs d'étudier simultanément plusieurs pathologies en rapport avec le facteur de risque et donc d'évaluer globalement les conséquences d'une exposition donnée [Bouyer *et coll.*, 1995]. Les études de cohorte de mineurs ont permis d'étudier le risque de cancer du poumon en fonction de la dosimétrie individuelle propre à chaque individu inclus dans la cohorte. Dans les mines, l'unité de mesure des rayonnements ionisants utilisée pour la dosimétrie des mineurs n'est pas celle couramment employée (le $\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}$) mais le Working Level Month (WLM). Un WLM correspond à une exposition pendant 170 heures dans une atmosphère où la concentration en énergie α potentielle des descendants du radon est de $1,3\cdot 10^5$ MeV par litre d'air. La CIPR indique qu'une exposition de 1 WLM correspond approximativement à une dose de 4 mSv pour une exposition domestique et 5 mSv pour une exposition professionnelle [Hubert et Laurier, 2000]. Le comité sur les effets biologiques des rayonnements ionisants indique qu'une exposition au radon pendant 1 an à 1 WLM dans une mine équivaut à une exposition domestique pendant 1 an à $230 \text{ Bq}\cdot\text{m}^{-3}$ [BEIR committee, 1999]. Ces valeurs tiennent compte de plusieurs facteurs notamment le débit respiratoire, de la durée de séjour dans une atmosphère donnée (2 000 heures par an pour les mineurs et 7 000 à 8 000 heures par an pour la population générale).

Bien que ces études de cohorte soient longues (parfois plus de 40 ans) et coûteuses, elles constituent la principale source d'information sur le risque de cancer du poumon associé au radon. En 1999, le comité sur les effets biologiques des rayonnements ionisants a publié un rapport sur les effets cancérigènes du radon [BEIR committee, 1999]. Les données épidémiologiques rassemblées dans ce rapport servent encore aujourd'hui de base pour la

quantification des risques de cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon [Environmental Protection Agency (EPA), 2003]. Ces données ont en outre permis de quantifier l'effet combiné du radon et du tabac sur le risque de cancer du poumon. Cet effet avait été suggéré par les études expérimentales [BEIR committee, 1999]. L'analyse des données a ainsi montré un effet synergique entre le tabac et le radon sur le risque de cancer du poumon. Cet effet a été caractérisé par une relation de type sub-multiplicative. Malgré la bonne qualité des études épidémiologiques menées chez les mineurs, l'utilisation des relations dose-réponse obtenues pour la quantification du risque d'une population générale nécessite l'utilisation d'inférences. Parmi celles-ci, nous pouvons citer les extrapolations aux faibles doses de la relation dose-réponse ajustée chez les mineurs. En effet, les mesures de la concentration de radon dans l'habitat montrent que ces niveaux d'exposition sont généralement plus faibles que dans les mines. D'autre part, les cohortes de mineurs sont exclusivement composées d'hommes en âge de travailler. De fait, la transposition du risque ajusté chez l'homme au risque chez la femme et l'enfant est nécessaire. Enfin, les mineurs étaient exposés à des mélanges gazeux potentiellement différents de ceux présents dans les habitations. En conséquence, il est nécessaire de faire une analogie pour considérer semblables, d'un point de vue sanitaire, les mélanges gazeux dans les mines et dans l'habitat.

La validité de l'usage de ces inférences lors de la quantification des risques attribuables au radon domestique fait débat. Il est alors apparu nécessaire d'étudier le risque associé au radon domestique grâce à des études épidémiologiques menées en population générale. Pour cela, plusieurs études épidémiologiques rétrospectives de type écologique et cas-témoins ont été effectuées en population générale à partir des années 80 [BEIR committee, 1999; Baysson et Tirmarche, 2004].

Études écologiques en population générale

Le principe des études écologiques (appelées aussi parfois études géographiques) consiste à comparer les taux de mortalité entre les habitants de zones à forte radioactivité naturelle et les habitants de zones où la radioactivité naturelle est plus faible. En 1993, Stidley et Samet ont effectué une revue des différentes études écologiques réalisées pour étudier le risque de cancer du poumon généré par l'exposition au radon et à ses descendants [Stidley et Samet, 1993]. Les auteurs ont recensé 15 études réalisées depuis 1980. Sept études concernent les Etats-Unis [Fleischer, 1981; Hess, Weiffenbach et Norton, 1983; Fleischer, 1986; Archer, 1987; Cohen, 1990; Vonstille et Sacarello, 1990], une le Canada [Létourneau *et coll.*, 1983], une la France [Doussset et Jammet, 1985], une l'Italie [Forastiere *et coll.*, 1985], une la Grande Bretagne [Haynes, 1988], trois la Scandinavie [Elding *et coll.*, 1982; Strandén, 1987;

Ruosteenoja, 1991] et une la Chine [Hofmann, Katz et Zhang, 1985]. Parmi ces études, seules sept concluent à une association positive [Fleischer, 1981; Bean *et coll.*, 1982; Elding *et coll.*, 1982; Hess, Weiffenbach et Norton, 1983; Fleischer, 1986; Archer, 1987; Strandén, 1987], six ne montrent pas d'association [Létourneau *et coll.*, 1983; Dousset et Jammet, 1985; Forastiere *et coll.*, 1985; Hofman, Katz et Zhang, 1985; Vonstille et Sacarello, 1990; Ruosteenoja, 1991] et deux aboutissent à une relation inverse entre l'exposition au radon domestique et le risque de cancer du poumon [Haynes, 1988; Cohen, 1995]. Stidley et Samet concluent de leur revue que les résultats de ces 15 études ne contribuent pas à l'amélioration des connaissances sur le risque de cancer du poumon associé au radon domestique [Stidley et Samet, 1993]. Ils estiment que les biais associés à ces type d'études sont probablement responsables des résultats divergents obtenus, en particulier la relation négative observée dans deux études [Stidley et Samet, 1993]. Depuis, d'autres études écologiques ont été publiées mais elles n'apportent pas plus d'élément pour la quantification du risque associé au radon domestique. Du fait des multiples commentaires la concernant, citons simplement celle de Cohen publiée en 1995 [Cohen, 1995]. Elle étudie la mortalité par cancer du poumon dans plusieurs comtés des Etats-Unis et rapporte des risques de cancer du poumon moins importants dans les régions à forte concentration de radon. Les discussions suscitées par ce travail tournent surtout autour du choix du type d'étude pour analyser le risque lié à l'exposition domestique au radon : doit-on utiliser des études analytiques ou des études écologiques pour étudier le risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon ? Pushkin a récemment apporté une explication aux observations de Cohen [Pushkin, 2003]. Une revue de la littérature a montré que l'association négative entre le radon domestique et le cancer du poumon a aussi été observée dans de nombreuses autres études écologiques portant sur le risque de cancer du poumon associé à la consommation tabagique. Toujours selon Pushkin, les résultats rapportés par Cohen peuvent s'expliquer en grande partie par une corrélation négative entre la consommation tabagique et l'exposition au radon domestique. En effet, le principal facteur de risque du cancer du poumon, loin devant l'exposition au radon, est sans aucun doute la consommation tabagique. Ainsi, si les zones où les concentrations en radon domestique sont les plus élevées sont aussi les zones où la consommation tabagique est la plus faible, le risque associé à l'exposition domestique au radon serait complètement masqué par le risque associé au tabac. Ces approches descriptives, dites géographiques ou écologiques, sont souvent incapables de mettre en évidence un risque, sauf en cas de risque très élevé, spécifique d'une exposition donnée et si la différence d'exposition entre zones est importante. De plus, l'interprétation des résultats de ces études géographiques doit tenir compte du temps de

latence entre la survenue du danger (décès par cancer du poumon) et l'exposition au radon. Au vue des données disponibles dans la littérature, ce temps de latence à été estimé à 10 ans ou plus [Lubin *et coll.*, 1995; BEIR committee, 1999]. De ce fait, un cancer peut être enregistré dans une zone différente de celle où l'individu a été réellement exposé. Enfin, les populations étudiées doivent impérativement avoir une espérance de vie au-delà de 50 ans (la plupart des cancers du poumon apparaissant au-delà de cet âge) et disposer d'un enregistrement systématique des décès par cancer du poumon. L'analyse des propriétés méthodologiques et des limitations des analyses écologiques ont fait l'objet de nombreuses recherches [Stidley et Samet, 1993; BEIR committee, 1999; Pirard et Hubert, 2001; Environmental Protection Agency (EPA), 2003; Laurier *et coll.*, 2004]. L'Organisation Mondiale de la Santé considère que ces études écologiques ne peuvent pas fournir de relation dose-réponse utilisable dans les évaluations des risques du fait de l'importance des biais que nous venons de décrire [World Health Organization, 2004].

Études cas-témoins en population générale

Les études cas-témoins consistent à comparer les expositions au radon domestique d'individus atteints de cancer du poumon à des individus indemnes de cette maladie. Souvent, les données y sont directement obtenues auprès de la population d'étude par entretien individuel. Ces études permettent d'ajuster les analyses statistiques sur les facteurs de risque déjà connus de la maladie étudiée comme ici la consommation tabagique. L'exposition au radon est estimée de manière individuelle soit par mesure directe lorsque cela est possible, soit par reconstruction rétrospective des concentrations en radon à partir de différentes données telle que la région ou le type d'habitation. Les limitations sont celles classiquement attribuées aux enquêtes de ce type (manque de puissance statistique, choix des témoins, qualité et fiabilité des informations recueillies rétrospectivement sur les 15 à 30 années précédentes, modélisation de la relation tabac-radon et standardisation de l'échantillonnage et de la mesure de l'exposition). Malgré ces limites, les études épidémiologiques de type cas-témoins en population générale permettent de vérifier l'existence d'un risque accru de décès par cancer du poumon attribuable à l'exposition au radon domestique. Les premières études furent publiées dès 1979 mais elles reposaient sur une évaluation indirecte de l'exposition au radon à partir des caractéristiques de l'habitation, du matériau de construction ou de la géologie sous-jacente. Depuis, une trentaine d'études cas-témoins ont été publiées depuis le début des années 80 [Baysson et Tirmarche, 2004]. Ce nombre important d'études montre l'intérêt des scientifiques pour ce sujet. Environ 60 % de ces études ont été effectuées sur la base d'une estimation rétrospective de l'exposition au radon sur 15 voire 30 années. Malgré

l'existence d'une bonne corrélation des estimations avec les mesures de terrain des concentrations en radon, des biais de classement peuvent exister. Les résultats varient beaucoup d'une étude à l'autre [BEIR committee, 1999; UNSCEAR, 2000]. Cependant, les conclusions suggèrent en général une association positive entre les estimations des expositions au radon domestique et le risque de cancer du poumon. Huit études cas-témoins majeures possédant des mesures individuelles de concentrations en radon ont été publiées entre 1990 et 1996 [Lubin et Boice, 1997]. Très peu de ces études cas-témoins fournissent une relation dose-réponse utilisable dans une évaluation quantitative des risques. Ainsi, les études cas-témoins publiées à ce jour manquent de puissance statistique pour réduire la variance de l'estimateur de risque, et le protocole de ces études ne permet pas de quantifier l'effet modificateur de variables dépendantes du temps tel que l'âge à l'exposition ou encore les débits de dose. Une présentation détaillée de ces études figure dans la suite de cette thèse. Ces études cas-témoins ont permis de valider les hypothèses faites lors de l'utilisation des modèles ajustés chez les mineurs pour la quantification des risques attribuables au radon domestique : elles permettent de conclure à une augmentation du risque de décès par cancer du poumon attribuable au radon domestique. Afin d'augmenter la puissance statistique de ces études cas-témoins, plusieurs analyses conjointes ont récemment été publiées ou sont actuellement en cours [Darby, Hill et European Collaborative Group on Residential Radon and Lung Cancer, 2003; Lubin, 2003].

Les évaluations des risques associées aux expositions domestiques au radon

Les premières évaluations des risques attribuables à l'exposition au radon dans les habitations n'ont été réalisées que très récemment. Les principales évaluations des risques ont été réalisées aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en France [Thorn *et coll.*, 1992; BEIR committee, 1999; Darby, Hill et Doll, 2001; Pirard et Hubert, 2001; Environmental Protection Agency (EPA), 2003]. Toutes ces évaluations n'ont utilisé que les relations dose-réponse préconisées par le comité sur les effets biologiques des rayonnements ionisants dans les rapports de 1994 et de 1999. Ces relations dose-réponse sont uniquement basées sur les études de cohorte de mineurs. Or, il apparaît aujourd'hui nécessaire d'utiliser différentes relations dose-réponse (notamment celles provenant des études en population générale) afin de vérifier les hypothèses faites lors de l'utilisation de modèles ajustés à partir de cohorte de mineurs pour quantifier le risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon.

Dans son rapport de 1999, le comité sur les effets biologiques des rayonnements ionisants (BEIR 6) a proposé une évaluation quantitative des risques de cancer du poumon attribuable à

l'exposition domestique au radon aux Etats-Unis [BEIR committee, 1999]. Les calculs basés sur les modèles issus de l'analyse conjointe de 11 cohortes de mineurs rapportent des risques attribuables entre 10 et 14 % pour une exposition moyenne au radon domestique d'environ 25 Bq.m⁻³.

Plus récemment, S. Darby a publié la quantification des risques de cancer du poumon associés à l'exposition domestique au radon au Royaume-Uni [Darby, Hill et Doll, 2001]. Les calculs basés sur les modèles issus de l'analyse conjointe de 11 cohortes de mineurs rapportent des risques attribuables d'environ 6 % pour une exposition moyenne au radon domestique d'environ 20 Bq.m⁻³. Cela place le radon comme second facteur de risque du cancer de poumon derrière le tabac. L'une des limites de cette étude est la non prise en compte des incertitudes présentes à chaque étape de la quantification des risques : relation dose-réponse, expositions...

En France, la première évaluation des risques date de 2001 et fut réalisée pour la région de Bretagne dans le cadre du Plan Régional de la Qualité de l'Air (PRQA) [Pirard et Hubert, 2001]. Cette région française fait partie de celles où les concentrations de radon dans les habitations sont les plus élevées. Les calculs de risque basés sur les modèles préconisés par le BEIR 6 aboutissent à un risque attribuable d'environ 20 % pour une exposition moyenne de 98 Bq.m⁻³. Contrairement à la l'évaluation des risques proposée par le BEIR 6, les auteurs de cette étude française n'ont pas considéré l'interaction entre le tabac et le radon et comme pour l'étude anglaise, il n'y a pas de quantification des incertitudes.

L'objectif de ce travail est de mener la première évaluation quantitative du risque de cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon pour l'ensemble du territoire français. Ce travail est fondé sur une recherche des données nécessaires à une telle évaluation des risques et sur l'exploitation des données et des connaissances acquises, notamment sur les relations dose-réponse et sur les expositions de la population générale au radon. Les hypothèses et les incertitudes sous-jacentes, les conditions et les limites d'application des modèles de risque sont discutées afin de fournir des éléments d'interprétation des résultats et de formuler des recommandations pour les futures évaluations des risques.

Matériel et méthodes

La méthode utilisée pour la quantification du risque de cancer du poumon attribuable aux expositions domestiques au radon en France est celle de l'évaluation des risques sanitaires qui s'articule en 4 étapes : identification des dangers, estimation de la relation dose-réponse,

estimation des expositions et caractérisation des risques [National Research Council, 1983; Covello et Merkhofer, 1993]. Cette évaluation s'appuie sur une revue et une analyse critique des données disponibles. Ces données ont été collectées à des fins autres que celui de l'évaluation des risques, notamment épidémiologiques.

Identification des dangers

Le principal danger associé à l'exposition au radon est le cancer du poumon. Sur l'ensemble des causes de décès étudiées dans les études de cohortes sur les mineurs, seuls les cancers du poumon ont été reliés à l'exposition au radon. Néanmoins, à partir de données expérimentales, plusieurs hypothèses sont actuellement testées telle l'augmentation du risque de leucémie et du rein attribuable à l'exposition au radon [World Health Organization, 2004]. Dans le cadre de ce travail, seul le risque de cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon est étudié.

Estimation de la relation dose-réponse

Une revue de la littérature a permis de faire le point sur les études épidémiologiques qui ont été publiées depuis les années 80 et qui permettent de fournir une relation dose-réponse qui puisse être utilisée pour évaluer le risque de décès par cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon. Comme nous l'avons vu en introduction de ce chapitre, ces études peuvent être classées en trois catégories : les cohortes de mineurs, les études de type écologique et les études cas-témoins en population générale. Seules les études menées à partir de cohortes de mineurs et les études cas-témoins permettent de fournir une relation dose-réponse utilisable en évaluation quantitative des risques sanitaires.

Études chez les mineurs

Les études épidémiologiques de cohorte de mineurs constituent la principale source d'informations sur la quantification du risque de cancer du poumon associé au radon. Elles ont permis d'observer des excès significatifs de risque de décès par cancer du poumon attribuables à des expositions chroniques au radon. En 1999, le comité sur les effets biologiques des rayonnements ionisants a publié un rapport (le BEIR 6) sur les effets cancérigènes du radon dans lequel une revue de ces études a été menée [BEIR committee, 1999]. A l'issue de cette revue bibliographique, le comité a réalisé une analyse conjointe reprenant les données de base de 11 principales cohortes de mineurs alors disponibles. Du fait de la bonne qualité de cette analyse, les relations dose-réponse qui en sont issues font partie de celles retenues dans ce travail pour évaluer le risque de cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon. Depuis 1999, le suivi de certaines cohortes présentées dans

le rapport du BEIR 6 a continué. Le laboratoire d'épidémiologie de l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (le LEPID) a coordonné entre 2000 et 2003 un travail de recherche soutenue par la Communauté Européenne sur la quantification des risques de cancer du poumon après exposition à de faibles concentrations de radon sur de longues périodes. Le rapport final de ce travail a été remis à la Communauté Européenne à la fin de l'année 2003 [Tirmarche *et coll.*, 2003]. Ce projet de recherche a rassemblé des épidémiologistes, des biologistes et des statisticiens travaillant dans le domaine de la cancérogenèse. Cette multidisciplinarité a permis d'étudier l'influence du débit de dose principalement lors des expositions sur une longue période à de faibles concentrations en combinant les données issues des expérimentations animales et des études épidémiologiques. La partie qui nous intéresse ici est celle qui a permis la quantification de la relation dose-réponse entre le radon et le risque de cancer du poumon à partir des cohortes de mineurs français et tchèques et qui reposaient sur des doses individuelles annuelles faibles et validées [Tirmarche *et coll.*, 2003]. La réalisation de ce travail de thèse au sein du LEPID a permis de disposer des données collectées chez les mineurs et ainsi d'analyser les relations dose-réponse qui en sont issues, notamment en fonction des caractéristiques d'exposition.

Analyse conjointe des 11 principales cohortes de mineurs (modèles du BEIR 6)

Les cohortes retenues par le BEIR 6 sont les suivantes : les mineurs d'uranium américains du Plateau du Colorado, les mineurs d'uranium tchèques, les mineurs du Canada (mines d'uranium de l'Ontario, de Port Radium et de Beaverlodge et mines de fluor spath à Terre-Neuve), les mineurs d'uranium de France, les mineurs d'uranium de Chine, les mineurs de fer de Suède, les mineurs d'uranium du nouveau Mexique et les mineurs d'uranium de Radium Hill en Australie [BEIR committee, 1999]. Six d'entre-elles (Colorado, Suède, Chine, Nouveau Mexique, Terre-Neuve et Radium Hill) détiennent des données de consommation tabagique et ont ainsi permis l'étude de l'effet conjoint du radon et du tabac sur le risque de cancer du poumon. L'étude menée en Chine inclue un nombre important de sujets exposés avant l'âge de 20 ans. Elle a aussi permis d'étudier le risque pour des expositions à un âge jeune. Parmi les études de cohorte précitées, seules celles possédant au moins 40 cancers du poumon et permettant d'obtenir une dosimétrie individuelle ont été incluses dans une analyse conjointe. Onze études de cohorte ont ainsi été incluses dans l'analyse conjointe (Tableau 3).

Tableau 3 : Caractéristiques générales des 11 cohortes incluses dans l'analyse conjointe du BEIR 6 [BEIR committee, 1999].

Études	Nombre de mineurs	Nombre de personne-années	Nombre de cancers du poumon ^a	Moyenne des expositions cumulées (WLM)	Moyenne des durées d'exposition (années)	Moyenne des débits de dose (WL) ^b	Moyenne pondérées des débits de dose (WL) ^c
Chine	13 649	134 842	936	286,0	12,9	1,7	2,3
République Tchèque	4 320	102 650	701	196,8	6,7	2,8	4,2
Colorado	3 347	79 556	334	578,6	3,9	11,7	17,0
Ontario	21 346	300 608	285	31,0	3,0	0,9	1,6
Terre-Neuve	1 751	33 795	112	388,4	4,8	4,9	12,2
Suède	1 294	32 452	79	80,6	18,2	0,4	0,4
Nouveau Mexique	3 457	46 800	68	110,9	5,6	1,6	5,7
Beaverlodge	6 895	67 080	56	21,2	1,7	1,3	2,5
Port Radium	1 420	31 454	39	243,0	1,2	14,9	33,4
Radium Hill	1 457	24 138	31	7,6	1,1	0,7	1,0
France	1 769	39 172	45	59,4	7,2	0,8	2,6
Total	60 606	888 906	2 674	164,4	5,7	2,9	10,8

^a chez les mineurs exposés.

^b pondérées par les personnes-années et tenant compte d'un temps de latence de 5 ans.

^c pondérées par les expositions en WLM reçues à chaque débit de dose.

Les estimations de risque sont très hétérogènes d'une étude de cohorte à l'autre. Cette hétérogénéité peut en partie être expliquée par les erreurs aléatoires et par la variation des débits de dose et des caractéristiques démographiques entre les études. Les risques sont dans l'ensemble significatifs. Ces 11 cohortes sont constituées de 60 606 mineurs suivis pendant environ 15 ans en moyenne et exposés à environ 164 WLM sur une période moyenne de 6 ans [BEIR committee, 1999]. Au cours du suivi, 2 674 décès par cancer du poumon ont été enregistrés. L'analyse conjointe de ces données a abouti à retenir 2 modèles de risque [BEIR committee, 1999]. Ces modèles de risque n'ont pas pu être départagés en raison de leur capacité équivalente à s'ajuster aux données. Ces modèles tiennent compte d'un temps de latence de 5 ans et de plusieurs facteurs modifiant le risque à savoir le temps depuis l'exposition, l'âge atteint, la durée d'exposition ou le débit d'exposition. Ces modèles de

risque sont basés sur l'hypothèse d'un excès de risque relatif (ERR) linéaire sans seuil en fonction de l'exposition. Le modèle dit en excès de risque relatif prend la forme suivante :

$$\mathbf{RR(t,W) = 1 + \beta W(t)}$$

Le paramètre β représente l'ERR, c'est à dire la pente de la droite correspondant à l'augmentation imputable au facteur de risque étudié. Ainsi, un ERR de 0 indique une absence de pente, donc pas d'augmentation du risque avec la dose. Un ERR de 0,5 indique un risque augmenté de 50 % soit un risque relatif de 1,5 pour 1 unité d'exposition. Le comité BEIR 6 propose un modèle linéaire simple où l'ERR est estimé à 0,76 pour 100 WLM (IC à 90 % : 0,029 – 2,849). Mais, contrairement à ce qui avait été observé lors des précédentes analyses de données restreintes du même comité ainsi que de la CIPR, la présente analyse a permis de conclure à une augmentation du risque par unité d'exposition (WLM) associée à une diminution du débit d'exposition (effet de « débit de dose inverse ») ou à une augmentation de la durée d'exposition pour une même exposition cumulée. L'effet du débit de dose inverse signifie que pour une exposition cumulée identique, un débit faible semble induire un risque plus élevé que lors d'une exposition cumulée sur un temps plus court. Pour prendre en compte ce « débit de dose inverse », le comité du BEIR 6 a introduit un paramètre spécifique. L'un des 2 modèles de risque proposés par le comité tient compte de ce « débit de dose inverse » par la concentration d'exposition aux descendants du radon exprimée en Working Level (WL) : c'est le modèle dit « exposition âge concentration ». L'autre modèle proposé tient compte de ce « débit de dose inverse » par la durée d'exposition exprimée en année : c'est le modèle dit « exposition âge durée ». Mathématiquement, l'ERR de ces 2 modèles peut s'écrire de la façon suivante :

$$\mathbf{ERR = \beta (W_{5-14} + \theta_{15-24} \cdot W_{15-24} + \theta_{25+} \cdot W_{25+}) \phi_{age} \gamma_z}$$

où β est le paramètre reliant l'exposition à l'effet (le coefficient d'excès de risque relatif), les fenêtres d'exposition W_{5-14} , W_{15-24} , W_{25+} définissent respectivement les expositions cumulées au cours des 5 à 14 années passées, 15 à 24 années passées et il y a plus de 25 ans et θ_{15-24} et θ_{25+} représentent respectivement la contribution relative au risque des expositions des 15 à 24 années passées et des expositions passées de plus de 25 années. Les paramètres ϕ_{age} et γ_z sont

des facteurs modificateurs du risque qui sont fonction respectivement de la catégorie d'âge atteint et suivant le modèle de la catégorie de débit de dose ou de la durée d'exposition. Les valeurs de ces paramètres sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 4).

Tableau 4 : Estimation des paramètres des modèles retenus à l'issue de l'analyse conjointe des 11 cohortes [BEIR committee, 1999].

Concentration âge durée		Concentration âge concentration	
$\beta * 100$	0,55	$\beta * 100$	7,68
	Fenêtres de temps depuis l'exposition		
θ_{15-24}	0,72	θ_{15-24}	0,78
θ_{25+}	0,44	θ_{25+}	0,51
	Age atteint		
$\phi_{<55}$	1,00	$\phi_{<55}$	1,00
ϕ_{55-64}	0,52	ϕ_{55-64}	0,57
ϕ_{65-74}	0,28	ϕ_{65-74}	0,29
ϕ_{75+}	0,13	ϕ_{75+}	0,09
Durée d'exposition (en année)		Débit de dose (WL)	
$\gamma_{<5}$	1,00	$\gamma_{<0,5}$	1,00
γ_{5-14}	2,78	$\gamma_{0,5-1}$	0,49
γ_{15-24}	4,42	γ_{1-3}	0,37
γ_{25-34}	6,62	γ_{3-5}	0,32
γ_{35+}	10,20	γ_{5-15}	0,17
		γ_{15+}	0,11

Analyse conjointe des cohortes de mineurs français et tchèques (modèle du PCRD 5)

L'objectif principal du projet de recherche coordonné par le laboratoire d'épidémiologie de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (le LEPID) était la quantification de la relation dose-réponse entre les faibles expositions au radon et à ses descendants et le cancer du poumon [Tirmarche *et coll.*, 2003]. Parallèlement à cet objectif, l'intérêt des chercheurs s'est porté sur l'étude des facteurs dépendant du temps susceptibles de modifier le risque : l'âge à l'exposition, l'âge atteint et le délai depuis l'exposition. Les données épidémiologiques intégrées dans ce projet sont issues des cohortes européennes disponibles en 2000 reposant sur des doses individuelles annuelles faibles et validées à savoir sur les mineurs d'uranium français et tchèques. Ces mineurs étaient déjà inclus dans l'analyse conjointe des 11 cohortes internationale de mineurs [BEIR committee, 1999]. Mais, ici, la durée moyenne de suivie est plus longue et la période de suivie a été choisie pour améliorer la qualité des données d'exposition et pour permettre l'étude de la relation dose-réponse à des doses plus faibles. La cohorte ainsi constituée comprend plus de 10 000 mineurs exposés en

moyenne à une dose cumulée de 48 WLM (Tableau 5). Le temps de suivi de ces mineurs est en moyenne de 24 ans au cours desquels 574 décès par cancer du poumon ont été enregistrés.

Tableau 5 : Caractéristiques générales des cohortes de mineurs français et tchèques incluses dans l'analyse conjointe du PCRD 5 [Tirmarche *et coll.*, 2003].

Cohortes	Nombre de mineurs	Nombre de personnes-années	Nombre de cancers du poumon	Période de suivi	Moyenne des expositions cumulées (WLM)	Moyenne des durées d'exposition (années)
France	5 098	133 521	125	1946 – 1994	36,5	11,5
République Tchèque	5 002	115 261	449	1956 – 1995	57,3	9,1

Un excès de décès par cancer du poumon a été observé. L'excès de risque relatif augmente avec l'exposition cumulée au radon et à ses descendants et il diminue au fur et à mesure que l'âge à l'exposition et le temps écoulé depuis l'exposition augmentent. Ces résultats sont concordants avec les précédentes analyses effectuées sur la base de cohortes de mineurs exposés à de plus fortes doses [Tirmarche *et coll.*, 2003]. Le modèle retenu dans de ce travail tient compte de l'âge à l'exposition médiane ainsi que du délai depuis l'exposition médiane. Mathématiquement, l'ERR de ce modèle peut s'écrire de la façon suivante :

$$\text{ERR} = \beta \cdot W \cdot \phi((\text{AME}-30)/10) \cdot \gamma((\text{TME} - 20)/10)$$

où β est le paramètre reliant l'exposition à l'effet (le coefficient d'excès de risque relatif), W la dose cumulée en WLM, ϕ le paramètre associé à l'âge à l'exposition médiane (AME), γ le paramètre associé au délai depuis l'exposition médiane (TME) exprimé en années. Les valeurs de ces paramètres sont présentées dans le tableau suivant (Tableau 6). Les estimations des paramètres ont été réalisées pour un âge à l'exposition médiane de 30 ans et un temps depuis l'exposition médiane de 20 ans.

Comme dans l'analyse des 11 cohortes internationales de mineurs, un modèle de risque linéaire simple est proposé. L'ERR est estimé à 2,79 pour 100 WLM (IC à 90 % : 1,70 – 4,25).

Tableau 6 : Estimation des paramètres du modèle retenu à l'issu de l'analyse conjointe de la cohorte Franco-Tchèque (PCRD 5) [Tirmarche *et coll.*, 2003].

Variables	Estimations	Intervalles de confiance à 95 %
β	4,5	2,7 – 7,6
ϕ	0,51	0,33 – 0,81
γ	0,46	0,29 – 0,71

Études cas-témoins en population générale

Les concentrations moyennes de radon dans les habitations sont plus faibles que celles relevées dans les mines. Les études épidémiologiques de type cas-témoins en population générale ont permis de vérifier l'existence d'un risque accru de décès par cancer du poumon attribuable aux faibles concentrations de radon dans les habitations. Néanmoins, ces études n'ont souvent pas individuellement la capacité de détecter l'existence d'un excès de risque statistiquement significatif (faible puissance statistique). C'est pourquoi, ces études sont aujourd'hui rassemblées dans des analyses conjointes pour augmenter le nombre d'individus inclus dans l'analyse et ainsi augmenter la puissance statistique.

En 1997, Lubin et Boice ont publié une méta analyse des données issues de 8 études de type cas-témoins menées aux Etats-Unis, en Suède, en Finlande, au Royaume-Uni et en Chine [Lubin et Boice, 1997]. Les principaux critères d'inclusion d'une étude dans cette méta analyse étaient d'avoir au moins 200 cas de cancer du poumon et de posséder des données d'exposition individuelle au radon domestique sur une longue période. 4 263 cas de cancer du poumon et 6 612 témoins ont été ainsi rassemblés dans cette analyse. Les résultats issus de ces analyses sont généralement consistants avec ceux publiés à partir des cohortes de mineurs. Comme le soulignent Lubin et Boice dans leur publication, les intervalles de confiance des risques relatifs estimés dans chaque étude sont larges et la valeur de 1 est toujours incluse : on ne peut pas mettre en évidence de risque significatif [Lubin et Boice, 1997]. En revanche, la méta analyse de ces 8 études abouti à un risque relatif significativement différent de 1 : pour une exposition au radon domestique de 150 Bq.m⁻³, le risque relatif est estimé à 1,14 (IC à 95 %: 1,01 – 1,3). Lubin et Boice en ont conclu que le risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon est du même ordre de grandeur que celui associé à l'exposition au radon et à ses descendants dans les mines. De plus, les auteurs expliquent que les relations négatives entre l'exposition au radon et le risque de cancer du poumon observées dans certaines études (notamment dans les études épidémiologiques de type écologique) pourraient être dues à des erreurs de classement des individus dans les groupes d'exposition ou à d'autres biais non pris en compte [Lubin et Boice, 1997].

En 2001, Darby et al ont publié une méta analyse des données issues de 14 études cas-témoins permettant la quantification du risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon (Tableau 7) [Darby, Hill et Doll, 2001]. Ces études sont basées sur au moins 100 cancers du poumon et des mesures directes, sur plusieurs mois, des concentrations en radon dans les habitations. L'analyse de ces données a permis d'estimer un risque relatif à 1,06 (IC à 95 % : 1,01 – 1,10) pour une augmentation de 100 Bq.m⁻³ de radon dans les habitations [Darby, Hill et Doll, 2001].

Tableau 7 : Estimations des risques relatifs de cancer du poumon associés à une exposition domestique au radon de 100 Bq.m⁻³ dans les principales études de type cas-témoins.

Études et références	Nombre de cas de cancer du poumon	Nombre de témoins	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95 %
New Jersey, USA [Schoenberg <i>et coll.</i> , 1990]	480	442	1,49	0,89 – 1,89
Shenyang, Chine [Blot <i>et coll.</i> , 1990]	308	356	0,95	Indéfini – 1,08
Stockholm, Suède [Pershagen <i>et coll.</i> , 1992]	201	378	1,16	0,89 – 1,92
Suède [Pershagen <i>et coll.</i> , 1994]	1 281	2 576	1,10	1,01 – 1,22
Winnipeg, Canada [Létourneau <i>et coll.</i> , 1994]	738	738	0,98	0,87 – 1,27
Missouri, USA I [Alavanja <i>et coll.</i> , 1994]	538	1 183	1,08	0,95 – 1,24
Sud de la Finlande [Ruosteenoja, 1991]	164	331	1,80	0,90 – 3,50
Finlande [Auvinen <i>et coll.</i> , 1996]	517	517	1,11	0,94 – 1,31
Sud-Ouest du Royaume-Uni [Darby <i>et coll.</i> , 1998]	982	3 185	1,08	0,97 – 1,20
Missouri, USA II [Alavanja <i>et coll.</i> , 1999]	247	299	0,85	0,73 – 1,00
Iowa, USA [Field <i>et coll.</i> , 2000]	413	614	1,24	0,95 – 1,92
Allemagne de l'Ouest [Kreienbrock <i>et coll.</i> , 2001]	1 449	2 297	0,97	0,82 – 1,14
Allemagne de l'Est [Kreuzer <i>et coll.</i> , 2001]	1 053	1 667	1,11	1,00 – 1,27
Non fumeurs de Suède [Lagarde <i>et coll.</i> , 2001]	258	487	1,28	0,95 – 2,05
Total [Darby, Hill et Doll, 2001]			1,06	1,01 – 1,10

Depuis 2001, d'autres études cas-témoins ont été publiées notamment en Italie, en Espagne, en Allemagne de l'Est et en Chine (Tableau 8) [Pisa *et coll.*, 2001; Barros-Dios *et coll.*, 2002; Wang *et coll.*, 2002; Kreuzer *et coll.*, 2003]. Seule l'étude chinoise a mis en évidence un risque statistiquement significatif. La non significativité des études menées en Italie et Espagne pourrait s'expliquer par de faibles effectifs. En dépit de différentes sources d'incertitudes, les estimations de risque obtenues à partir des études cas-témoins sont globalement concordantes entre-elles et avec les estimations issues de l'analyse menées à partir des cohortes de mineurs.

Tableau 8 : Estimations des risques relatifs de cancer du poumon associés à une exposition domestique au radon de 100 Bq.m⁻³ dans les études cas-témoins publiées depuis 2001.

Études et références	Nombre de cas de cancer du poumon	Nombre de témoins	Risque relatif	Intervalle de confiance à 95 %
Italie [Pisa <i>et coll.</i> , 2001]	138	291	1,40	0,3 – 6,6
Espagne [Barros-Dios <i>et coll.</i> , 2002]	159	237	-	-
Allemagne de l'Est [Kreuzer <i>et coll.</i> , 2003]	1 192	1 640	1,08	0,97 – 1,20
Chine [Wang <i>et coll.</i> , 2002]	768	1 659	1,19	1,05 – 1,47

En France, une étude cas-témoins a été menée dans 4 régions (Auvergne, Bretagne, Limousin et Languedoc-Roussillon) au sein du laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN (le LEPID). Cette étude est en cours de publication dans la revue *Epidemiology* [Baysson *et coll.*, accepted]. Elle inclut 486 cas de cancer du poumon et 984 témoins. Les expositions domestiques au radon ont été individuellement reconstituées à partir de l'historique de résidence sur 30 ans et des mesures réalisées dans le cadre de l'étude. La moyenne des expositions au radon domestique est de 144 Bq.m⁻³ chez les cas et 138 Bq.m⁻³ chez les témoins. En moyenne, les cas habitent leur logement depuis 24 ans et les témoins depuis 26 ans. Les risques de cancer du poumon chez les cas et chez les témoins ont été comparés suivant les concentrations de radon domestique. Le risque relatif a été estimé en utilisant une régression logistique ajustée sur le sexe, l'âge, la région, les expositions professionnelles et le statut tabagique. Le risque associé à une exposition au radon domestique moyennée sur les 30 dernières années est estimé à 1,04 (IC à 95 % : 0,99 – 1,11) pour une augmentation de 100 Bq.m⁻³. Ce calcul est

basé sur un remplacement des valeurs manquantes (résidences non mesurées) par la moyenne des expositions de la région de l'individu. Des erreurs de classement sont donc possibles. C'est pourquoi, les auteurs de l'étude proposent une estimation du risque relatif uniquement fondée sur les expositions mesurées (absence de données manquantes), soit 850 individus. Le risque relatif associé à une exposition au radon domestique moyennée sur les 30 dernières années est alors estimé à 1,07 (IC à 95 % : 1,00 - 1,14) pour une augmentation de 100 Bq.m³. Le risque relatif linéaire avec l'exposition est estimé à 1,06 (IC à 95 % : 1,00 - 1,411) pour une augmentation de 100 Bq.m³.

Comme nous l'avons vu, peu d'étude cas-témoins prises isolément ont une puissance suffisante pour montrer une augmentation statistiquement significative du risque de cancer du poumon. C'est pourquoi des efforts de collaboration internationale ont vu le jour à la fin des années 90 pour rassembler les données des différentes études dans une seule et même analyse.

En 2003, Lubin a publié l'analyse conjointe des données issues de 7 études nord-américaines de type cas-témoins [Lubin, 2003]. Ces études ont été réalisées dans le New Jersey, Winnipeg, Missouri, Iowa, Connecticut et Utah. 4 081 cas de cancer du poumon (2 766 femmes et 1 315 hommes) et 5 281 témoins ont été rassemblés dans cette analyse. La relation entre le risque de cancer du poumon et l'exposition domestique au radon a été étudiée par un modèle linéaire. Cette analyse conjointe a permis de vérifier l'existence d'un risque significativement accru de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon. L'excès de risque relatif de cancer du poumon est estimé à 0,106 (IC à 95 % : 0,00 – 0,28) par augmentation de 100 Bq.m³ de l'exposition au radon moyennée sur 25 ans (entre 5 et 30 ans précédant le diagnostic). Ce calcul est basé sur les individus pour lesquels au moins 1 mesure de l'exposition domestique au radon a été réalisée durant cette fenêtre d'exposition. Ces mesures ont permis de reconstituer l'exposition domestique au radon de ces individus sur une durée comprise entre 1 et 25 années. Les valeurs manquantes (résidences non mesurées) ont été remplacées par la moyenne des expositions de la région de l'individu. Comme pour l'étude cas-témoins française, des biais de classement sont alors possibles. Selon l'auteur, l'augmentation du nombre d'années couvertes à l'intérieur de la fenêtre d'exposition par des mesures dans l'habitat permet de réduire considérablement les incertitudes associées à l'estimation des expositions. C'est pourquoi Lubin propose plusieurs coefficients de risque en fonction du nombre d'années d'exposition couvertes par des mesures réelles dans l'habitat (Tableau 9). Lorsque l'analyse est restreinte aux individus pour lesquels les mesures permettent de reconstituer l'ensemble des 25 années d'exposition, l'excès de risque relatif de cancer du poumon est estimé à 0,205 (IC à 95 % : 0,03 – 0,50) par augmentation de

100 Bq.m⁻³. Aussi, lorsque l'analyse est restreinte aux individus pour lesquels au moins 20 des 30 dernières années d'exposition ont pu être reconstituées, l'excès de risque relatif de cancer du poumon est estimé à 0,142 (IC à 95 % : 0,01 – 0,35) par augmentation de 100 Bq.m⁻³.

Tableau 9 : Estimations des risques relatifs de cancer du poumon associés à une exposition domestique au radon de 100 Bq.m⁻³ dans l'analyse conjointe des études cas-témoins nord américaine.

Nombre d'années couvertes par les mesures	Nombre de cas	β * 100	Intervalles de confiance à 95 %
> 0	3 662	0,106	0,00 - 0,28
≥ 10	3 148	0,134	0,01 - 0,32
≥ 15	2 764	0,125	0,00 - 0,31
≥ 20	2 263	0,142	0,01 - 0,35
25	1 621	0,205	0,03 - 0,50

En 2004, Darby et coll. devraient publier l'analyse conjointe des données issues de 13 études européennes de type cas-témoins [Darby, Hill et European Collaborative Group on Residential Radon and Lung Cancer, 2003]. Ces études ont été réalisées en Autriche, en République Tchèque, au Royaume-Uni, en Finlande (2 études), en France, en Allemagne (2 études), en Italie, en Espagne et en Suède. 7 148 cas de cancer du poumon et 14 208 témoins ont été ainsi rassemblés dans cette analyse. Les résultats de cette analyse devraient être publiés à la fin de l'année 2004. Néanmoins, les échanges privilégiés avec les auteurs de cette étude permettent d'ores et déjà d'envisager la publication d'une relation dose-réponse plus fine.

Choix des relations dose-réponse

Que ce soit chez les mineurs ou en population générale, un nombre important d'études épidémiologiques est aujourd'hui disponible pour quantifier le risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon. Les conclusions de la plupart de ces études sont proches. Toutes ces relations dose-réponse ne peuvent pas être considérées dans leur intégralité. Nous avons donc privilégié les relations dose-réponse issues des méta analyses ou des analyses conjointes. Les relations dose-réponse issues des analyses proposées par le BEIR 6, le PCRD 5 et l'analyse conjointe des études nord-américaines de type cas-témoins ont ainsi été retenues. Parmi les 5 coefficients de risque issus de l'analyse conjointe nord-américaine, nous avons fait le choix d'utiliser ceux estimés à partir des individus pour

lesquels la durée couverte par les mesures est supérieure ou égale à 1, 20 ou 25 ans. Dans la suite de cette thèse, ces modèles sont respectivement appelés Lubin1, Lubin20 et Lubin25. D'autre part, étant donné l'objectif de quantification du risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon en France, nous avons aussi retenu les relations dose-réponse issues de l'étude cas-témoins française.

Dans ce travail, 10 relations dose-réponse ont été retenues : 3 relations linéaires avec facteurs modifiants (les modèles âge-durée et âge concentration du BEIR 6 et le modèle du PCRD 5) et 7 relations simples (BEIR 6, PCRD 5, le modèle Log linéaire et le modèle linéaire du cas-témoins français et les 3 modèles de l'analyse conjointe nord-américaine) [Lubin, 2003; Tirmarche *et coll.*, 2003; Baysson *et coll.*, accepted].

Interaction tabac radon

Au cours du vingtième siècle, le tabagisme actif est devenu la première cause de cancer du poumon au niveau mondial [Peto *et coll.*, 1992]. En effet, de récentes études ont conclu qu'environ 95 % des cancers du poumon surviendraient chez des fumeurs [Peto *et coll.*, 1992; Pierce, Thurmond et Rosbrook, 1992; Beckett, 1993; Hill, 1998; Peto *et coll.*, 2000]. Ce lien de causalité entre le tabagisme et la survenue d'un cancer du poumon a été établi grâce aux conclusions des nombreuses études toxicologiques et épidémiologiques [International Agency for Research on Cancer (IARC), 1986]. Ces études ont montré que le risque augmente considérablement avec le nombre de cigarettes consommées quotidiennement et la durée du tabagisme. Une diminution du risque de cancer du poumon a en outre été observée chez les anciens fumeurs : celle-ci est fonction du temps depuis l'arrêt du tabagisme. Enfin, la manière de fumer et le type de tabac consommé ont une moindre influence sur le niveau du risque. Le risque de cancer du poumon très élevé chez les fumeurs actifs a amené les scientifiques à conduire des études chez les fumeurs passifs. Des études épidémiologiques ont ainsi été réalisées chez des femmes non fumeuses mais ayant un mari fumeur. Celles-ci ont observé une augmentation du risque de cancer du poumon lors d'une exposition régulière au tabagisme passif [Environmental Protection Agency (EPA), 1992]. Ce risque est beaucoup plus faible que celui des fumeurs actifs (inférieur d'un facteur 10 environ). En 2004, les conclusions d'une expertise collective sur les risques associés au tabagisme actif et passif ont été publiées [IARC (International Agency for Research on Cancer), 2004]. Ce groupe d'experts composé de 29 chercheurs venus de 12 pays différents et réuni par le Programme des Monographies du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), basé à Lyon (France) a passé en revue toutes les indications significatives publiées sur le tabagisme, actif et passif, et ses liens avec le cancer.

Les conclusions rendues ont confirmé, sans surprise, les effets cancérigènes du tabagisme actif. Elles ont aussi classé l'exposition involontaire à la fumée du tabac comme cancérigène pour l'homme.

En raison de l'importance du risque de cancer du poumon induit par le tabagisme actif, la quantification de la possible interaction entre les expositions combinées au radon et au tabac est indispensable dans le cadre des évaluations de risque attribuable à l'exposition au radon. Pour étudier cette interaction, les études épidémiologiques doivent permettre l'analyse du risque de cancer du poumon associé à l'exposition combinée au tabac et au radon. Or, très peu d'études détiennent des données individuelles de consommation tabagique et d'exposition au radon [BEIR committee, 1999]. C'est pourquoi, aujourd'hui, de nombreuses incertitudes demeurent sur l'estimation du risque de cancer du poumon associé à une exposition combinée au tabac et au radon. Ceci constitue une source importante d'incertitude dans les évaluations de risque.

Très peu d'études de type cas-témoins menées en population générale permettent aujourd'hui de mieux quantifier l'interaction tabac-radon [BEIR committee, 1999]. En effet, ces études ont montré par le passé qu'elles n'avaient pas la puissance statistique nécessaire pour caractériser l'interaction entre le tabac et le radon sur le risque de cancer du poumon [Thomas *et coll.*, 1994; Lubin, Boice et Samet, 1995]. Ainsi, aucune étude cas-témoins ne permet aujourd'hui de choisir entre une interaction de type additive et une interaction de type multiplicative. Néanmoins, ces études ont montré que le risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon domestique est plus important lorsque l'exposition est associée au tabagisme [BEIR committee, 1999]. Les principales études cas-témoins apportant de l'information sur l'interaction entre le tabac et le radon sont détaillées dans le tableau suivant (Tableau 10).

Tableau 10 : Principales études cas-témoins permettant l'étude de l'interaction entre le tabac et le radon.

Auteurs	Pays	Années d'étude	Nombre de cas total	Nombre de cas chez les non fumeurs	Principales conclusions
[Axelson <i>et coll.</i> , 1988]	Suède	1960 – 1981	177	15	Augmentation du risque chez les non fumeurs ou occasionnellement par rapport à celui chez les fumeurs réguliers des régions rurales
[Svensson, Pershagen et Klominek, 1989]	Suède	1983 – 1985	210	35	Risques plus importants chez les fumeurs
[Blot <i>et coll.</i> , 1990]	Chine	1985 – 1987	308	123	Pas de différence de risque en fonction du statut tabagique
[Schoenberg <i>et coll.</i> , 1990]	New Jersey	1982 – 1983	433	61	Risques plus importants chez les fumeurs occasionnels
[Ruosteenoja, 1991]	Finlande	1980 - 1985	238	4	Pas de différence de risque entre les fumeurs occasionnels et les fumeurs réguliers
[Persshagen <i>et coll.</i> , 1994]	Suède	1980 - 1984	1 360	178	ERR plus importants chez les fumeurs

La plus importante de ces études est celle menée en Suède. Pershagen et al. rapportent des ERR de 0,16 pour 100 Bq.m⁻³ chez les fumeurs de moins de 10 cigarettes par jour, de 0,19 pour 100 Bq.m⁻³ chez les fumeurs de plus de 10 cigarettes par jour et de 0,07 pour 100 Bq.m⁻³ chez les non fumeurs. Aucune différence statistiquement significative entre ces ERR n'a pu être mise en évidence [Persshagen *et coll.*, 1994].

Les études épidémiologiques chez les mineurs représentent la principale source de données permettant l'analyse de l'interaction entre le tabac et le radon sur le risque de cancer du poumon. Pourtant, parmi les 11 cohortes de mineurs intégrées dans l'analyse conjointe réalisée par le comité sur les effets biologiques des rayonnements (BEIR 6), seules 6 possèdent les données nécessaires à l'étude de l'interaction du tabac et du radon (Colorado, Suède, Chine, Nouveau Mexique, Terre-Neuve et Radium Hill) [BEIR committee, 1999]. 2 798 mineurs suivis en moyenne pendant environ 18 années et pour lesquels le statut

tabagique et l'exposition individuelle au radon et à ses descendants sont disponibles ont été intégrés dans une analyse conjointe [BEIR committee, 1999]. Parmi ces mineurs, seulement 64 cas de cancer du poumon ont été observés. L'analyse statistique de ces données autorisait l'étude de l'interaction entre le tabac et le radon soit de type additive soit de type multiplicative. Les résultats de cette analyse montrent que le risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon diffère en fonction du statut tabagique. Cette différence de risque s'explique par une interaction positive entre le tabac et le radon sur le risque de cancer du poumon. Aussi, bien que ces données ne soient pas suffisantes pour quantifier avec détail cette interaction, les données disponibles indiquent que l'interaction est de type sub-multiplicative. Ainsi, le comité BEIR 6 propose deux modèles distincts chez les fumeurs et les non fumeurs. L'effet du radon serait ainsi plus élevé chez les fumeurs. Néanmoins, l'ERR par unité d'exposition serait plus élevé chez les non-fumeurs en raison d'un taux de mortalité plus faible par rapport aux fumeurs. Malgré le manque de données, le comité BEIR 6 propose un ERR chez les non fumeurs doublé par rapport à celui de la population totale. L'ERR chez les fumeurs est quant à lui ajusté à la baisse d'un facteur 0,9 par rapport à celui de la population totale [BEIR committee, 1999].

Estimation des expositions

Population

L'ensemble de la population française est concernée par cette évaluation des risques de cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon. Les données de population par âge, sexe et département sont issues du recensement de 1999 réalisé par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques [INSEE, 2000].

Campagne IRSN/DGS

En France, la première campagne de mesure du radon dans les bâtiments a été lancée par l'IRSN et la Direction Générale de la Santé (DGS) au début des années 80 [Gambard, Mitton et Pirard, 2000]. Cette campagne a pour objectif la connaissance de la distribution des activités volumiques du radon dans l'habitat français. Entre 1982 et 1990, 38 départements ont fait l'objet de mesures. Les départements étaient choisis en fonction de caractéristiques géologiques favorables a priori à l'émission du radon. Ainsi, 2 678 mesures ont été réalisées.

En 1992, une seconde campagne a été lancée dans les 58 départements non mesurés. Cette campagne a été menée en collaboration avec les Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS) afin d'obtenir une couverture nationale des mesures de radon. La base de données ainsi constituée devait permettre d'améliorer la connaissance des facteurs

contribuant à la variabilité des concentrations observées et d'estimer l'exposition des français au radon ainsi que la proportion de logements dont les concentrations de radon dépassent certains seuils. Cette seconde campagne s'est terminée en 1997 et a permis de réaliser 7 929 mesures dans 58 départements avec en moyenne 140 mesures par département.

En 1996, une troisième campagne a été lancée avec le même protocole que la seconde dans 22 départements qui avaient fait l'objet de mesures lors de la première campagne. Ces départements ont été choisis car ils présentaient, pour la plupart, des zones à fort potentiel radon et avaient souvent des mesures en nombre insuffisant. Sur les 22 départements, 16 ont réalisé la totalité des mesures initialement prévues. Pour les 6 autres (Manche, Morbihan, Hautes-Pyrénées, Pyrénées-Orientales, Haute-Saône et Vosges), les campagnes sont actuellement en cours. Jusqu'à présent, 2 034 mesures complémentaires validées ont été réalisées au cours de cette campagne.

L'activité volumique du radon (ou concentration de radon) à l'intérieur des habitations issue des campagnes IRSN/DGS est exprimée en Becquerel par mètre cube ($\text{Bq}\cdot\text{m}^{-3}$). Elle a été mesurée à l'aide d'un dosimètre Radon-Kodalpha qui se présente sous la forme d'un boîtier noir en plastique dont le couvercle sert de support à un petit film circulaire (LR115) capable d'enregistrer la concentration du radon présente dans la pièce où le dosimètre est posé (Figure 5). Ce film est constitué de nitrate de cellulose de 12 microns d'épaisseur, sur un support polyester de 100 microns. Le détecteur présente l'avantage d'être sensible ($2,2 \text{ traces}\cdot\text{cm}^{-2}/\text{kBq}\cdot\text{h}\cdot\text{m}^{-3}$) et d'avoir un bruit de fond bas (2 à 7 traces par cm^2). Il a fait l'objet d'inter comparaisons dans des situations contrôlées (de laboratoire). Il a été validé par le National Radiological Protection Board (NRPB) et l'US-EPA. Par contre, en situation réelle, ce dosimètre "ouvert" présente une plus grande variabilité que les dosimètres fermés. Kreienbrock et al. ont comparé six dosimètres (dont le KODALPHA et 5 dosimètres fermés) utilisés pour effectuer cinq mesures de trois mois dans six habitations [Kreienbrock *et coll.*, 1999]. Le coefficient de variation du KODALPHA est de l'ordre de 20 % contre 10 à 20 % pour les autres dosimètres. Ceci peut s'expliquer par les variations du facteur d'équilibre et la présence de thoron. En moyenne le détecteur KODALPHA donne des résultats qui sont supérieurs de 10 % aux résultats donnés par les dosimètres fermés.

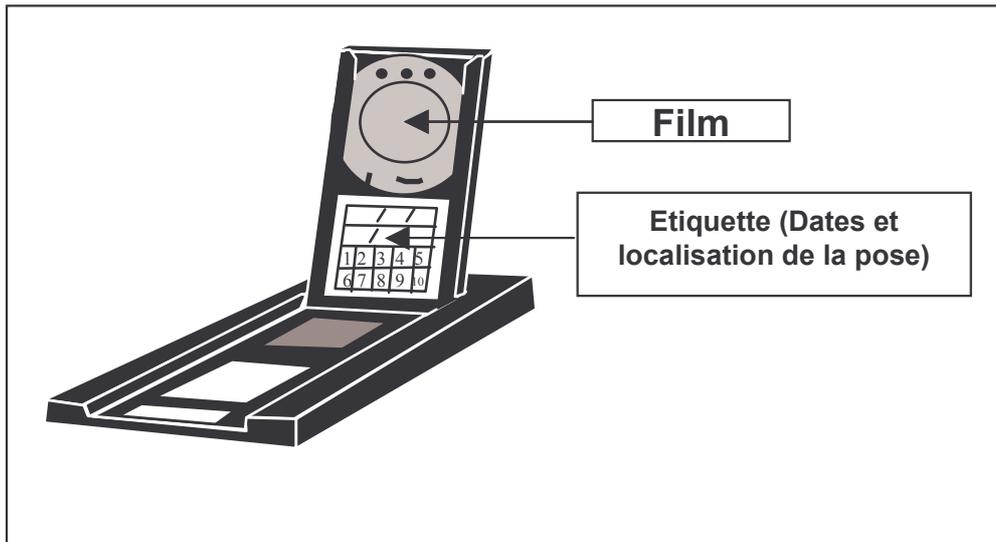


Figure 5 : Dosimètre Radon-Kodalpha.

Pour la campagne de mesure, la durée de pose du dosimètre préconisée est de 2 mois. Un questionnaire à remplir accompagne le dosimètre. Il sert à préciser les conditions de pose du dosimètre et les caractéristiques de l'habitation où la mesure est effectuée.

Lors de la première campagne de mesure, la recherche des habitations où poser les dosimètres a été laissée à l'appréciation des responsables de terrain (techniciens enquêteurs). Depuis la seconde campagne, la sélection des habitations dans un département s'appuie sur un double critère démographique et géographique. Concernant la population, il y a environ un point de mesure pour 1 500 habitants et pratiquement une mesure est effectuée dans chaque commune de plus de 500 habitants en zone rurale ou entre 1 000 et 1 500 habitants en zone urbaine.

La base de données aujourd'hui disponible en France est constituée de 12 641 mesures [Gambard, Mitton et Pirard, 2000]. Néanmoins, certaines de ces mesures ont été réalisées dans des caves et ne sont pas représentatives des expositions domestiques au radon de la population française : elles n'ont pas été considérées dans ce travail. Nous nous sommes ainsi basée sur 12 261 mesures pour estimer l'exposition domestique au radon par département. A partir de ces mesures, nous avons estimé les moyennes arithmétiques brutes par ZEAT (Zone d'Étude et d'Aménagement du Territoire) et par département. Une étude récente menée à partir des données des campagnes de mesure françaises a montré d'importantes variations des concentrations en radon dans l'habitat en fonction des saisons [Baysson *et coll.*, 2003]. Afin d'être le plus proche possible des expositions au radon domestique en France, nous avons aussi retenu les moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison.

Données de consommation tabagique

Les études épidémiologiques disposant de données individuelles d'exposition au radon et au tabac suggèrent une interaction positive sur le risque de décès par cancer du poumon : le risque associé à l'exposition environnementale au radon apparaît plus élevé chez les fumeurs. Afin de quantifier le nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en France, il est donc préférable de tenir compte de cette interaction. Mais, pour cela, différentes données sont nécessaires : les données d'exposition au radon, une relation dose-réponse permettant de tenir compte de l'interaction entre le tabac et le radon et les pourcentages de fumeurs par âge, par sexe et par unité géographique. Une revue critique des données de consommation tabagique réalisée dans le cadre de cette thèse révèle toute la complexité pour se procurer de telle données en France. Un récent travail visant à faire le point sur l'histoire de la consommation tabagique en France a servi de base à cette revue des données disponibles [Hill et Laplanche, 2003]. En France, la consommation tabagique peut être obtenue soit à partir des ventes annuelles soit à partir de sondages effectués ponctuellement [Centre de Documentation et d'Information sur le Tabac, 2004].

Les données de ventes annuelles permettent de fournir les quantités de tabac vendues dans chaque département depuis 1860 en France [Centre de Documentation et d'Information sur le Tabac, 2004]. En revanche, elles ne fournissent pas un pourcentage de fumeur par sexe et par âge. C'est pourquoi elles ne sont actuellement d'aucune utilité dans les études d'évaluation des risques de cancer du poumon associé à l'exposition environnementale au radon : les relations dose-réponse aujourd'hui disponibles ne tiennent pas compte des quantités de tabac consommées.

Depuis le milieu des années 1970, 4 organismes ont procédé à des sondages sur des échantillons représentatifs de la population française incluant des questions sur le tabac : la Société d'Exploitation Industrielle des Tabacs et Allumettes (SEITA), l'Institut National de Prévention et d'Éducation Sanitaire (INPES), l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) et le Centre de Recherche d'Étude et de Documentation en Économie de la Santé (CREDES).

Les différents organismes ont utilisé des méthodologies d'enquête différentes : les enquêtes de l'INSEE sélectionnent des ménages et un représentant du ménage est interviewé à domicile alors que les enquêtes de l'INPES et du CREDES sélectionnent des individus et les interrogent par téléphone.

Les données rapportées dans ces différents sondages montrent des variations importantes de la consommation tabagique par âge, par sexe, par unité géographique et au cours du temps. Dans la population masculine, la proportion de fumeurs réguliers a fortement diminué, passant d'environ 60 % dans les années 60 à 32 % en 2001. En revanche, dans la population féminine, la proportion de fumeurs réguliers a beaucoup augmenté, passant de 10 % environ dans les années 60 à 21 % en 2001. Étant donné que la présente évaluation des risques est réalisée pour l'année 1999, nous avons privilégié les sondages effectués au cours des années 90.

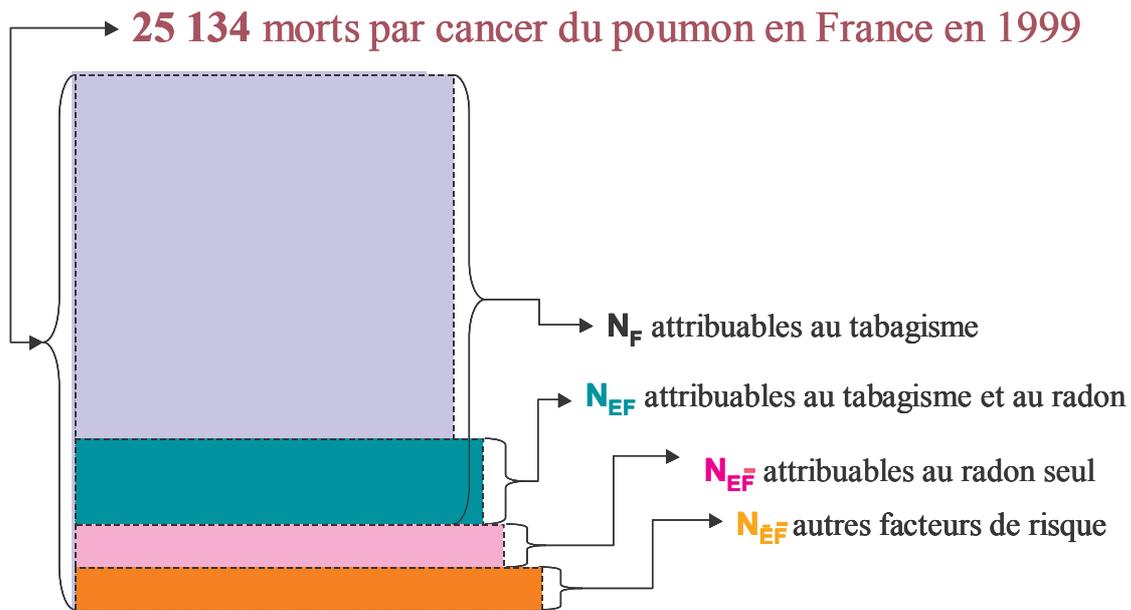
Dans le cadre de ce travail, les données de consommation tabagique sont issues des enquêtes effectuées par le CREDES au cours des années 90. Ces enquêtes fournissent des pourcentages de fumeurs par sexe, classe d'âge et ZEAT.

Caractérisation des risques

Calcul du nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon

Afin de quantifier le nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en France pour l'année 1999, plusieurs données doivent être combinées : la relation dose-réponse entre le radon et le risque de cancer du poumon, le nombre de cancers du poumon spontanés en France en 1999, le pourcentage de fumeurs en France et les données d'exposition domestique au radon en France (Figure 7).

Les estimations des relations dose-réponse utilisées pour cette quantification sont issues de modèles de risque relatifs. Ces modèles imposent la connaissance du nombre de décès spontanés par cancer du poumon (i.e. en dehors de toute exposition au radon). Le nombre total de décès en France par âge, par sexe et par département pour l'année 1999 est disponible auprès de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM). En 1999, ce nombre de décès s'élève à 25 134. La figure suivante rappelle la différence entre ce nombre et le nombre de décès spontané (Figure 6).



	Exposés au radon	Non exposés au radon	
Fumeurs	N_{EF}	$N_{\bar{E}F}$	N_F
Non fumeurs	$N_{E\bar{F}}$	$N_{\bar{E}\bar{F}}$	$N_{\bar{F}}$
	N_E	$N_{\bar{E}}$	N

Figure 6 : Répartition de l'attribution théorique des décès par cancer du poumon dans la population générale.

Ainsi, parmi les 25 134 décès par cancer du poumon observés en France, certains sont dus au tabagisme, d'autres au radon seul, d'autres à la fois au tabac et au radon (interaction tabac-radon) et le reste à d'autres facteurs de risque telle que la pollution atmosphérique par exemple [Darby, Hill et Doll, 2001; AFSSE, 2004]. Pour calculer le nombre de décès attribuables à l'exposition domestique au radon, les données d'exposition au radon, le nombre de décès total par cancer du poumon et les relations dose-réponse ont été combinées selon la formule suivante :

$$N_{rd,a,d} = (RR_{a,Rd} * N_{T,a,d}) / (1 + RR_{a,Rd})$$

où $N_{rd,a,d}$ est le nombre de décès par cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon à l'âge a et pour le département d , $RR_{a,Rd}$ est le risque relatif pour l'âge a et une exposition au radon Rd et $N_{T,a,d}$ est le nombre total de décès par cancer du poumon. Les calculs ont été réalisés par âge et par sexe (Figure 7).

Les données d'exposition domestique au radon en France sont issues des campagnes de mesures IRSN/DGS [Gambard, Mitton et Pirard, 2000]. Ces données suggèrent une forte variabilité des expositions. Il est alors apparu nécessaire de réaliser la caractérisation des risques au plus petit niveau géographique possible tout en préservant un nombre de mesures suffisant pour estimer la distribution des expositions. Afin de vérifier la sensibilité des résultats de la caractérisation des risques au niveau géographique de calcul, nous avons fait le choix de faire les calculs à la fois au niveau de la ZEAT et au niveau du département. Compte tenu des variations au sein même d'une ZEAT et d'un département, nous avons stratifié par déciles les données d'exposition issues des campagnes de mesures IRSN/DGS. Nous avons considéré l'exposition domestique au radon comme stable tout au long de la vie d'un individu. Cette méthode d'estimation de l'exposition domestique au radon est commune à l'ensemble des évaluations des risques aujourd'hui publiées [BEIR committee, 1999; Darby, Hill et Doll, 2001; Pirard et Hubert, 2001; Environmental Protection Agency (EPA), 2003].

Les études épidémiologiques suggèrent qu'il existe une interaction positive entre le tabac et le radon sur le risque de cancer du poumon. C'est la raison pour laquelle des calculs spécifiques ont été réalisés séparément chez les fumeurs et les non fumeurs en utilisant les 2 seules relations dose-réponse disponibles pour ce calcul : les modèles âge-durée et âge concentration du BEIR 6. Ces calculs imposent d'une part la connaissance du nombre de décès par cancer du poumon, en dehors de toute exposition au radon, chez les fumeurs et les non fumeurs et d'autre part la connaissance du pourcentage de fumeurs dans la population étudiée [BEIR committee, 1999]. D'après les études épidémiologiques, environ 94 % des décès par cancer du poumon surviennent chez des fumeurs [Peto *et coll.*, 1992; Darby, Hill et Doll, 2001]. Les données de consommation tabagique française ne sont aujourd'hui disponibles qu'à l'échelle de la ZEAT. C'est pourquoi, la caractérisation des risques tenant compte de l'interaction entre le tabac et le radon n'a pu être réalisée qu'à l'échelle de la ZEAT. Les données d'exposition issues des campagnes de mesures IRSN/DGS ont été stratifiées par déciles.

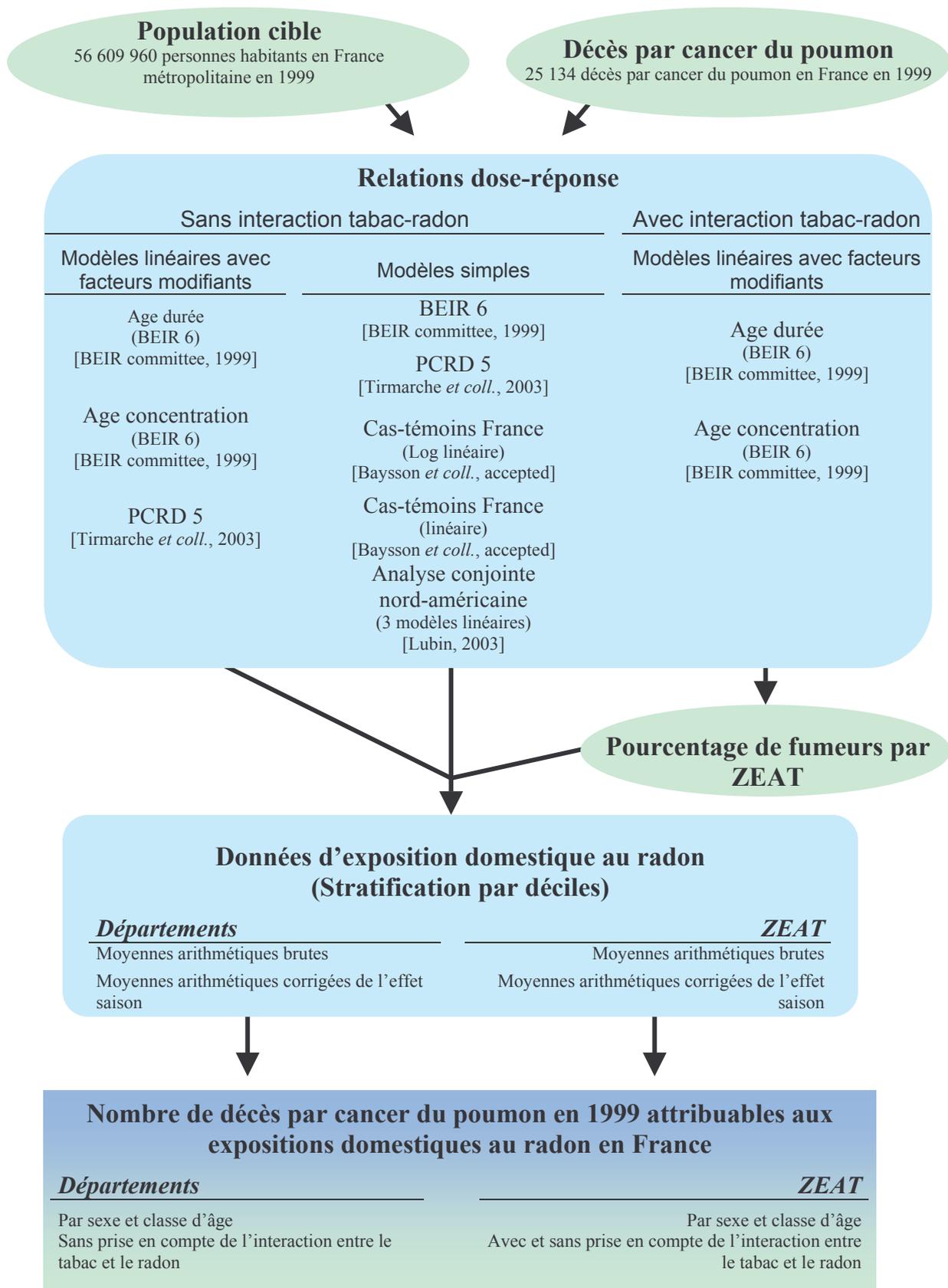


Figure 7 : Méthode d'évaluation des risques de cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en France.

Analyse d'incertitude

Les incertitudes sont omniprésentes dans le processus d'évaluation quantitative des risques de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon. Ces incertitudes proviennent principalement de celles autour de l'estimation de la relation dose-réponse et des expositions. L'analyse d'incertitude dans les évaluations de risque permet de fournir un intervalle d'incertitude autour des estimations de risque qui constitue un élément d'interprétation indispensable.

Incertitudes autour de la relation dose-réponse

Les incertitudes associées à l'estimation de la relation dose-réponse sont considérées en 2 étapes. La première étape consiste à retenir plusieurs modèles de risque provenant soit d'études de cohorte de mineurs soit d'études cas-témoins menées en population générale et de comparer les estimations moyennes. Ainsi, 10 relations dose-réponse sont considérées séparément dans ce travail (Tableau 11). La seconde étape consiste à quantifier les incertitudes autour des coefficients de risque publiés dans la littérature. Cette étape permet de déterminer un intervalle d'incertitude autour du nombre de décès par cancer du poumon calculé pour chacune des 10 relations dose-réponse. Les incertitudes sur les paramètres sont quantifiées en utilisant la méthode « probabiliste ». Cette méthode consiste à supposer que les paramètres proviennent d'une distribution de probabilité caractérisée par une moyenne et un écart-type. Les distributions statistiques des coefficients de risque sont choisies au regard des données publiées dans la littérature (Tableau 11). En raison du manque de données épidémiologiques, des incertitudes existent autour du coefficient d'interaction entre le tabac et le radon proposé dans le BEIR 6 [BEIR committee, 1999]. Le BEIR 6 ne propose pas de variance autour de ce coefficient. Néanmoins, afin de tenir compte de cette incertitude, nous faisons l'hypothèse *a priori* que ce coefficient varie de plus ou moins 10 % selon une loi uniforme.

Tableau 11 : Relations dose-réponse retenues pour la caractérisation des risques de cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique en France.

Type	Sources	Références	Excès de risque relatif pour 100 Bq.m ⁻³	Écart-type
Relations linéaires avec facteurs	BEIR 6 (âge durée)	[BEIR committee, 1999]	0,55 ^a	1,86
	BEIR 6 (âge concentration)	[BEIR committee, 1999]	7,68 ^b	1,86
	PCRD 5	[Tirmarche <i>et coll.</i> , 2003]	2,07 ^c	0,79
Relations simples	BEIR 6	[BEIR committee, 1999]	0,76	1,86
	PCRD 5	[Tirmarche <i>et coll.</i> , 2003]	2,79	0,79
	Cas-témoins France	Log linéaire [Baysson <i>et coll.</i> , accepted]	0,07	0,038
	Analyse conjointe nord-américaine	Linéaire [Baysson <i>et coll.</i> , accepted]	0,06	0,49
		Lubin1 [Lubin, 2003]	0,106	0,10
		Lubin20 [Lubin, 2003]	0,142	0,13
	Lubin25 [Lubin, 2003]	0,205	0,15	

^a : Excès de risque relatif pour un individu de moins de 55 ans exposé à 100 Bq.m⁻³ pendant moins de 5 années et depuis moins de 15 ans.

^b : Excès de risque relatif pour un individu de moins de 55 ans exposé à 100 Bq.m⁻³ à un débit inférieur à 0,5 WL et depuis moins de 15 ans.

^c : Excès de risque relatif pour un individu de 60 ans exposé tout au long de sa vie à 100 Bq.m⁻³.

Incertitudes autour des expositions

Les incertitudes associées à l'estimation des expositions de la population française au radon domestique sont nombreuses. Celles-ci viennent notamment des erreurs de mesure et de biais de sélection relatifs au choix de la localisation des mesures. La taille de la base de données des expositions est importante (plus de 12 000 points de mesure) : elle permet d'avoir une bonne représentation de la distribution géographique de l'exposition au radon ainsi que de la variabilité intra-ZEAT et intra-département. Dans le cadre des évaluations de risque il est important de prendre en compte cette variabilité. Pour les besoins de l'évaluation des risques, les données d'exposition sont stratifiées par ZEAT et par département. Afin de tenir compte de la variabilité intra-ZEAT et intra-département, les données sont stratifiées par déciles.

Méthode de quantification des incertitudes

Afin d'estimer un intervalle d'incertitude autour du nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon ainsi que ses principales caractéristiques

(moyenne, écart type, centiles...), il est nécessaire d'avoir recours à une simulation numérique [Greenland, 2001]. L'approche de type hyper cube latin est retenue [Iman et Conover, 1980]. Cette approche permet de générer des valeurs aléatoires dans les distributions des paramètres incertains. L'analyse d'incertitude est réalisée à l'aide du logiciel @Risk en utilisant 5 000 itérations [Palissade @Risk, 2001]. Cette analyse permet d'obtenir un intervalle d'incertitude autour du nombre de décès moyen estimé. La dispersion des estimations autour de la moyenne rend compte de l'importance des incertitudes : plus la dispersion est élevée, plus les incertitudes sont grandes. La dispersion est calculée en divisant le 95^{ième} centile par le 5^{ième} centile.

Résultats

Description de la population

L'ensemble de la population métropolitaine française a été considéré dans cette évaluation des risques de décès par cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon. La population étudiée est ainsi constituée de 61 889 304 personnes. Le sexe ratio de la population française est très proche de 1. Au sein de cette population, 24,3 % ont moins de 20 ans, 42,9 % ont entre 20 et 49 ans, 20,8 % ont entre 50 et 69 ans et 12 % ont plus de 70 ans.

Description des données de consommation tabagique

Les données de consommation tabagique sont issues des enquêtes menées par le CREDES au cours des années 90 (Tableau 12).

Tableau 12 : Pourcentage de fumeurs chez les hommes et chez les femmes par classe d'âge et par ZEAT.

ZEAT	Classe d'âge (années)	Hommes			Femmes		
		Fume	A fumé	Total	Fume	A fumé	Total
Bassin parisien	15-39	44,0	12,0	56,0	34,5	14,4	48,9
Centre-Est		39,3	13,1	52,4	27,7	16,3	44,0
Est		40,1	12,8	52,9	31,0	14,8	45,8
Méditerranée		40,9	11,6	52,5	32,6	15,2	47,8
Nord		43,2	11,4	54,6	26,5	13,7	40,2
Ouest		44,8	14,7	59,5	31,5	15,1	46,6
Région Parisienne		37,9	12,3	50,2	32,0	13,3	45,3
Sud-Ouest		42,6	14,4	57,0	38,9	15,6	54,5
Ensemble		41,6	12,8	54,4	32,1	14,7	46,8
Bassin parisien		40-64	37,1	34,1	71,2	13,8	12,4
Centre-Est	35,8		33,2	69,0	12,7	15,2	27,9
Est	35,7		32,2	67,9	13,9	17,9	31,8
Méditerranée	38,3		33,7	72,0	20,0	15,8	35,8
Nord	38,5		33,7	72,2	9,9	12,7	22,6
Ouest	32,6		36,4	69,0	11,4	13,2	24,6
Région Parisienne	34,4		37,5	71,9	19,2	17,5	36,7
Sud-Ouest	37,7		34,8	72,5	15,2	17,1	32,3
Ensemble	36,0		34,7	70,7	14,9	15,1	30,0
Bassin parisien	65+		22,0	44,5	66,5	5,2	9,1
Centre-Est		16,7	47,1	63,8	4,1	11,8	15,9
Est		15,9	51,3	67,2	4,8	4,8	9,6
Méditerranée		15,4	57,3	72,7	10,8	10,1	20,9
Nord		18,8	58,8	77,6	3,1	6,2	9,3
Ouest		15,3	54,0	69,3	2,8	7,3	10,1
Région Parisienne		22,7	53,0	75,7	10,8	12,1	22,9
Sud-Ouest		21,8	47,3	69,1	7,7	6,0	13,7
Ensemble		19,1	50,8	69,9	6,5	8,8	15,3

Le pourcentage de fumeurs est plus élevé chez les hommes : en moyenne, la proportion de fumeurs est de 65 % chez les hommes contre 31 % chez les femmes. Néanmoins, les proportions de fumeurs dans la population masculine augmente beaucoup avec l'âge en passant de 55 % environ chez les 16-39 ans à environ 70 % chez les plus de 40 ans. En revanche, les proportions de fumeuses dans la population féminine diminue beaucoup avec l'âge en passant de 47 % environ chez les 16-39 ans à moins de 30 % chez les plus de 40 ans. On assiste donc à une diminution du tabagisme chez les hommes alors que le nombre de

femmes fumeuses semble augmenter chez les jeunes. Si cette tendance persiste, nous pourrions avoir un pourcentage de fumeurs plus élevé chez les femmes et par conséquent une augmentation très importante du nombre de décès par cancer du poumon chez les femmes alors que celui des hommes devrait sensiblement baisser.

Description des données d'exposition

Les données d'exposition de la population française au radon dans l'habitat sont issues des mesures réalisées depuis 1982 dans le cadre des campagnes IRSN/DGS [Gambard, Mitton et Pirard, 2000]. Parmi les 13 324 mesures sur l'ensemble du territoire métropolitain, seules celles collectées en dehors des caves et des sous-sols, avec une durée de mesure connue, supérieure à un mois et inférieure ou égale à un an ont été conservées pour ce travail, soit 12 261 mesures et une couverture nationale de 10 098 communes. La moyenne arithmétique brute des concentrations de radon dans l'habitat français est de $89,3 \text{ Bq.m}^{-3}$ et la moyenne arithmétique corrigée de l'effet saison est de $87,5 \text{ Bq.m}^{-3}$. La distribution observée des mesures de radon est très asymétrique. La plupart des valeurs sont massées vers les faibles concentrations (Figure 8). Ainsi, plus de 91 % des mesures effectuées en France sont inférieures à 200 Bq.m^{-3} alors que seulement 0,5 % sont supérieures à $1 000 \text{ Bq.m}^{-3}$.

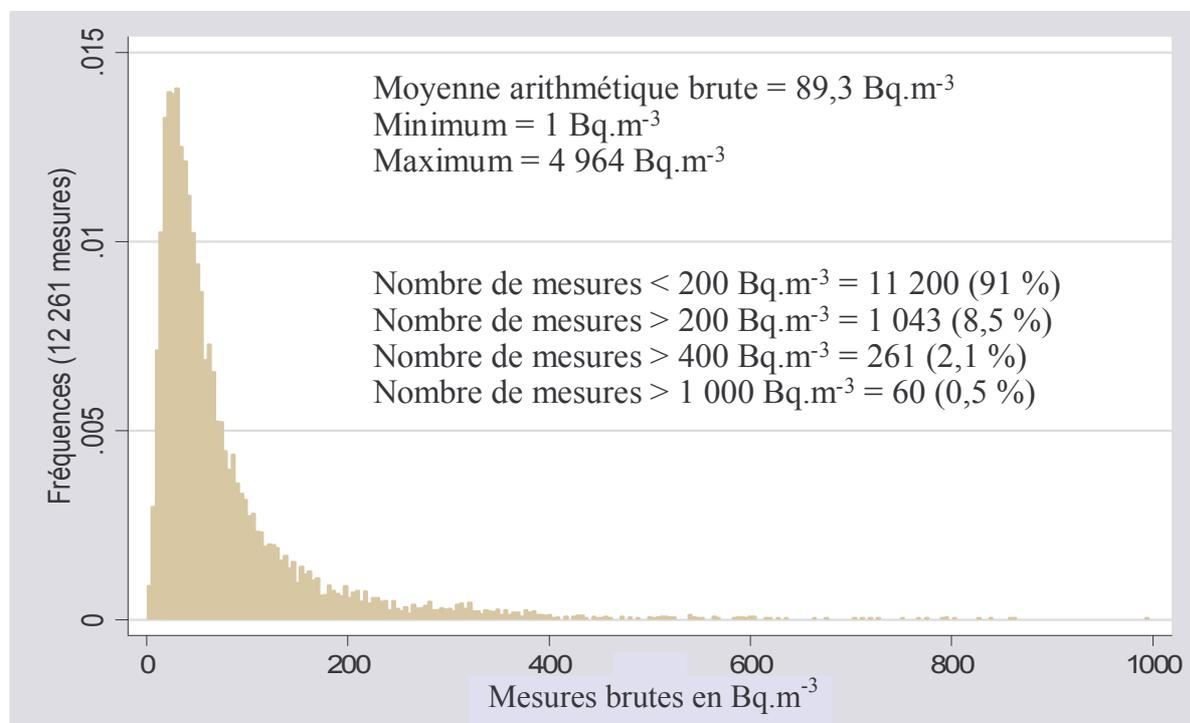


Figure 8 : Histogramme des fréquences des concentration en radon en France inférieures à 1000 Bq.m^{-3} .

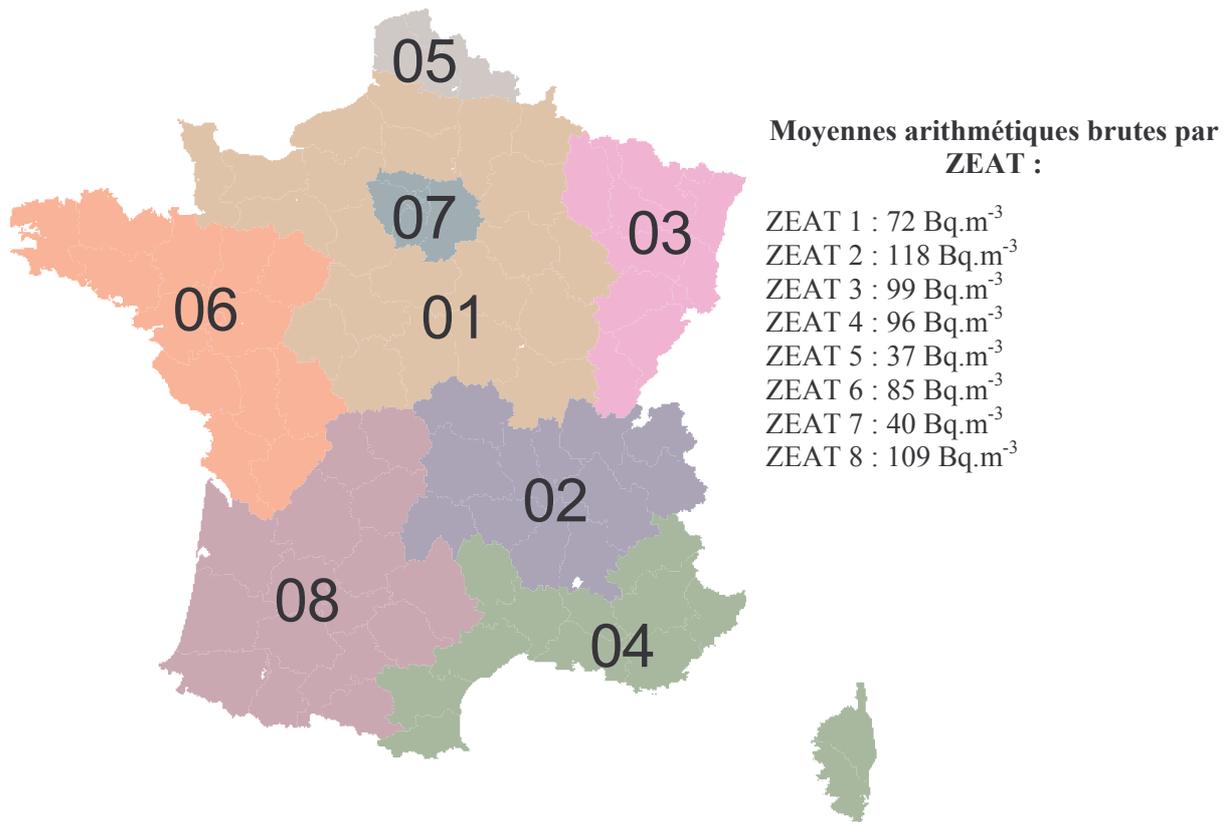


Figure 9 : Cartographie par ZEAAT des moyennes arithmétiques brutes des concentrations de radon mesurées dans l'habitat français.

Les représentations cartographiques font apparaître d'importantes variations des concentrations de radon en fonction des ZEAAT et des départements (Figure 9 et suivante). Au sein d'une même unité géographique, des variations importantes peuvent être observées : celle-ci ne sont à priori pas liées aux incertitudes des mesures mais reflètent les variations naturelles (liées en partie à la géologie du sous-sol). Ces variations ont été considérées dans les estimations de risque en stratifiant les expositions par centiles.

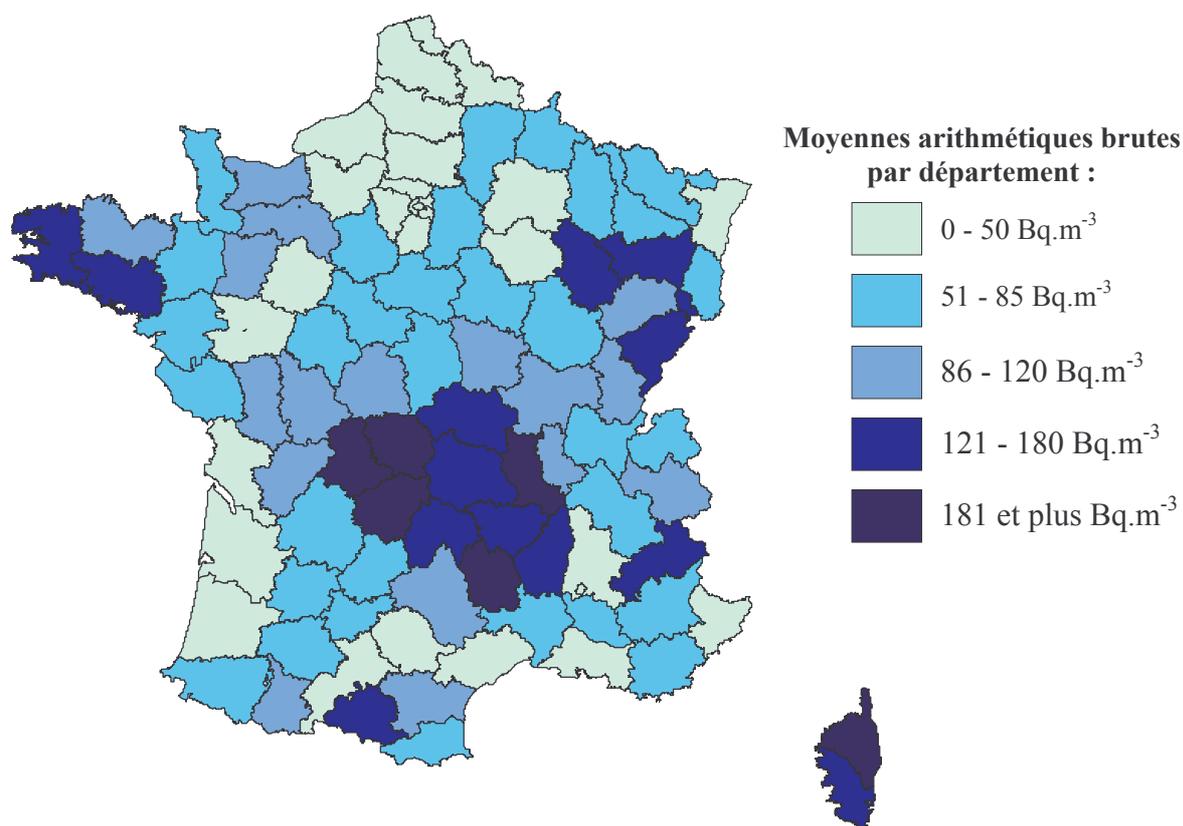


Figure 10 : Cartographie par département des moyennes arithmétiques brutes des concentrations de radon mesurées dans l'habitat français [Gambard, Mitton et Pirard, 2000].

Description du nombre de décès par cancer du poumon

En 1999, 25 143 décès par cancer du poumon figurent dans la base de mortalité de l'INSERM. La mortalité par cancer du poumon est en moyenne 5 fois plus élevée chez les hommes (20 823 décès) que chez les femmes (4 322 décès).

Comme la grande majorité des cancers, la mortalité augmente fortement avec l'âge. Alors que les décès par cancer du poumon sont extrêmement rares chez les jeunes (18 décès chez les moins de 30 ans en France en 1999), la mortalité augmente fortement à partir de 40 ans. Un pic de mortalité par cancer du poumon existe entre 70 et 74 ans chez les hommes et entre 70 et 79 ans chez les femmes (Figure 11).

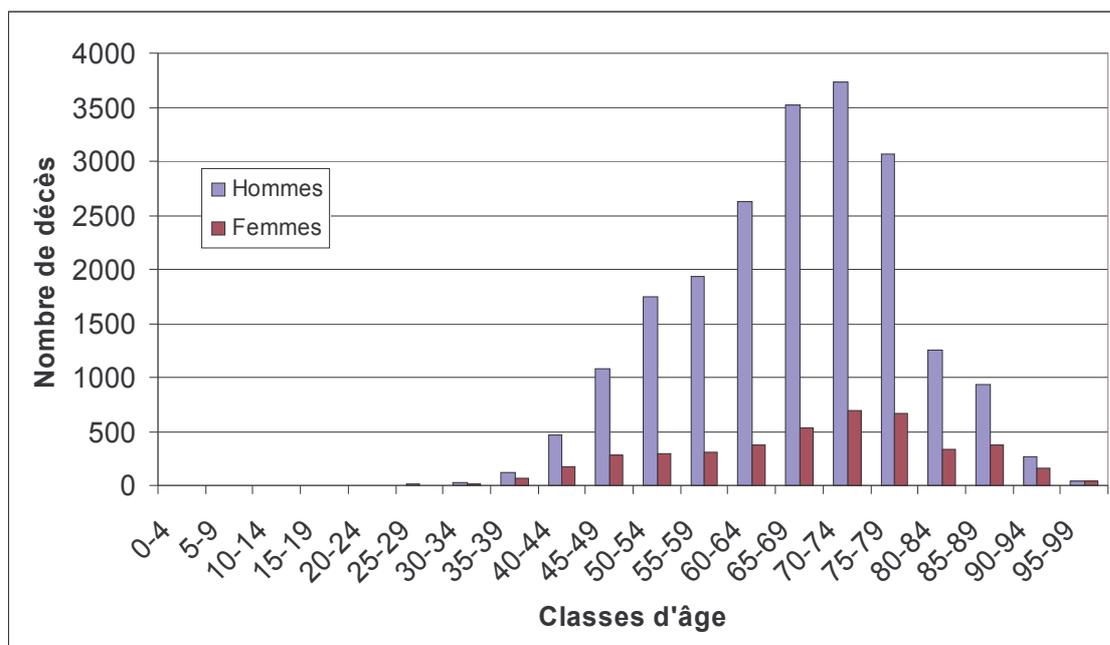


Figure 11 : Répartition des décès par cancers du poumon par classes d'âge et par sexe en France en 1999.

Le cancer du poumon n'est pas marqué par de fortes disparités de mortalité entre les départements de France [Remontet *et coll.*, 2003]. Néanmoins, globalement la fréquence des décès par cancer du poumon est supérieure à la moyenne nationale dans le nord du pays (Bas-Rhin, Haut-Rhin et Somme) alors qu'elle est inférieure dans le sud (Hérault et Tarn).

Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon

Les tableaux suivants rapportent les nombres estimés par ZEAT et département de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en France suivant les 10 relations dose-réponse retenues (Tableau 13 à Tableau 18). Quelque soit le niveau géographique (ZEAT ou département), les estimations les plus élevées sont obtenues avec le modèle linéaire simple ajusté chez les mineurs français et tchèques. Les plus faibles estimations sont obtenues avec les modèles simples ajustés à partir des études cas-témoins menées en population générale. Les incertitudes autour du nombre de décès issues des modèles simples sont beaucoup plus élevées comparées à celles issues des modèles linéaires avec facteurs modifiant issus des mineurs.

En considérant les moyennes arithmétiques brutes d'exposition au radon domestique par ZEAT, les estimations du nombre de décès par cancer du poumon varient de 448 (Intervalle

d'incertitude à 90 % : 60 – 915) à 6 033 (Intervalle d'incertitude à 90 % : 4 320 – 7 496) en fonction de la relation dose-réponse utilisée (Tableau 13 et Tableau 14).

Tableau 13 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes brutes d'exposition par ZEAT).

Relations dose-réponse	Nombre de décès attribuables par cancer du poumon							
	Moyenne	Écart type	Intervalle d'incertitude (90 %)	Mode	Centiles			Dispersion
					10	50	90	
Age durée (BEIR 6)	1 691	80	1 562 - 1 825	1 583	1 589	1 689	1 794	1,17
Age concentration (BEIR 6)	2 446	93	2 297 - 2 601	2 323	2 328	2 444	2 566	1,13
PCRD 5	3 123	90	2 975 - 3 271	3 025	3 007	3 123	3 238	1,10

Tableau 14 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles simples et stratification des moyennes brutes par ZEAT).

Relations dose-réponse	Nombre de décès attribuables par cancer du poumon								
	Moyenne	Écart type	Intervalle d'incertitude	Mode	Centiles			Dispersion	
					10	50	90		
<u>Cohortes</u>									
BEIR 6	1 742	2 195	102 - 4 330	167	168	946	4 330	42,5	
PCRD 5	6 033	1 111	4 320 - 7 496	5 833	4 653	5 969	7 496	1,7	
<u>Cas-témoins</u>									
France (modèle log linéaire)	598	387	0 - 1 089	677	95	605	1 089	-	
France (modèle linéaire)	901	1 722	16 - 2 350	14	31	287	2 350	146,9	
Analyse conjoint nord-américaine	Lubin1	448	263	60 - 915	403	113	425	807	15,3
	Lubin20	565	318	84 - 1 121	504	153	543	997	13,3
	Lubin25	2 514	1 276	429 - 4 631	2 620	776	2 507	4 203	10,8

En considérant les moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison d'exposition au radon domestique par ZEAT, les estimations du nombre de décès par cancer du poumon sont comprises entre 469 (Intervalle d'incertitude à 90 % : 63 – 958) et 6 301 (Intervalle d'incertitude à 90 % : 4 521 – 7 817) en fonction de la relation dose-réponse utilisée (Tableau 15 et suivant).

Tableau 15 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par ZEAT).

Relations dose-réponse	Nombre de décès attribuables par cancer du poumon							
	Moyenne	Écart type	Intervalle d'incertitude	Mode	Centiles			Dispersion
					10	50	90	
Age durée (BEIR 6)	1 773	82	1 637 - 1 908	1 698	1 667	1 773	1 879	1,17
Age concentration (BEIR 6)	2 568	96	2 412 - 2 726	2 531	2 445	2 567	2 690	1,13
PCRD 5	3 188	90	3 039 - 3 337	3 132	3 071	3 188	3 304	1,10

Tableau 16 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles simples et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par ZEAT).

Relations dose-réponse	Nombre de décès attribuables par cancer du poumon								
	Moyenne	Écart type	Intervalle d'incertitude	Mode	Centiles			Dispersion	
					10	50	90		
<u>Cohortes</u>									
BEIR 6	1 820	2 282	106 - 4 534	169	176	990	4 534	42,8	
PCRD 5	6 301	1 152	4 521 - 7 817	6 185	4 868	6 236	7 817	1,7	
<u>Cas-témoins</u>									
France (modèle log linéaire)	623	403	0 - 1 136	713	103	628	1 136	-	
France (modèle linéaire)	941	1 783	17 - 2 461	15	32	300	2 461	144,8	
Analyse conjointe	Lubin1	469	276	63 - 958	346	117	445	845	15,2
nord-américaine	Lubin20	591	334	87 - 1176	510	159	567	1042	13,5
	Lubin25	2 633	1 337	454 - 4 841	2 807	810	2 627	4 400	10,7

En considérant les moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison d'exposition au radon domestique par département, les estimations du nombre de décès par cancer du poumon sont comprises entre 543 (Intervalle d'incertitude à 90 % : 75 – 1 097) et 6 969 (Intervalle d'incertitude à 90 % : 5 070 – 9 084) en fonction de la relation dose-réponse utilisée (Tableau 17 et Tableau 18).

Tableau 17 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes d'exposition par département corrigées de l'effet saison).

Relations dose-réponse	Nombre de décès attribuables par cancer du poumon							Dispersion
	Moyenne	Écart type	Intervalle d'incertitude	Mode	Centiles			
					10	50	90	
Age durée (BEIR 6)	2 066	82	1 934 - 2 203	2 001	1 962	2 064	2 171	1,14
Age concentration (BEIR 6)	2 913	92	2 763 - 3 067	2 834	2 795	2 912	3 032	1,11
PCRD 5	3 108	68	2 996 - 3 221	3 028	3 020	3 107	3 195	1,08

Tableau 18 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles simples et stratification des moyennes d'exposition par département corrigées de l'effet saison).

Relations dose-réponse	Nombre de décès attribuables par cancer du poumon							Dispersion	
	Moyenne	Écart type	Intervalle d'incertitude	Mode	Centiles				
					10	50	90		
<u>Cohortes</u>									
BEIR 6	2 062	2 493	129 - 7 148	190	213	1 167	5 084	55,4	
PCRD 5	6 969	1 224	5 070 - 9 084	6 774	5 444	6 905	8 577	1,8	
<u>Cas-témoins</u>									
France (modèle log linéaire)	682	516	0 - 1 501	689	16	695	1 329	-	
France (modèle linéaire)	1 062	1 948	20 - 4 603	17	38	356	2 792	230,2	
Analyse conjointe nord-américaine	Lubin1	543	314	75 - 1 097	485	139	519	970	14,6
	Lubin20	681	378	103 - 1 337	649	188	659	1 191	13,0
	Lubin25	2 642	1 396	518 - 5 121	2 982	920	2 856	4 671	9,9

Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon par âge

La figure suivante montre la répartition du nombre de décès attribuables à l'exposition domestique au radon par âge en fonction des relations dose-réponses (Figure 12). Les estimations rapportées sur cette figure sont celles réalisées à partir des moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison et stratifiées par ZEAT. Du fait de l'utilisation de modèles de risque relatif, le nombre de décès attribuable à l'exposition domestique au radon estimé est proportionnel au nombre de décès observé. Un pic de décès attribuables à l'exposition domestique au radon est ainsi estimé à environ 70 ans selon les modèles de risque simples. Néanmoins, du fait de variables dépendantes des caractéristiques des expositions, les modèles linéaires avec facteurs modifiants ajustés chez les mineurs estiment que le nombre de décès attribuables à l'exposition domestique au radon serait plus étalé en commençant dès l'âge de 30 ans pour atteindre un plateau vers l'âge de 50 ans qui durerait jusqu'à l'âge de 70 ans environ pour ensuite redescendre (Figure 12).

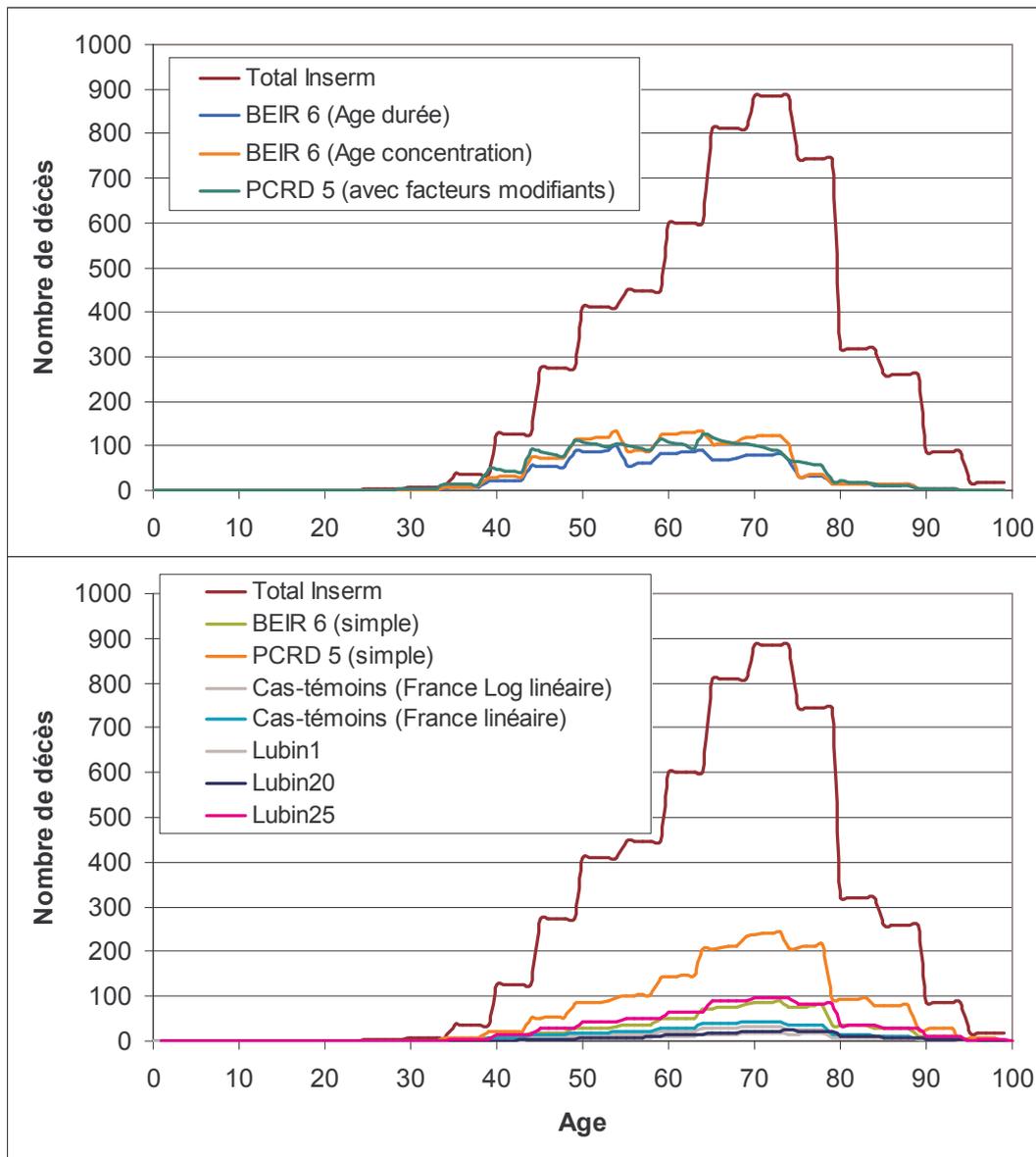


Figure 12 : Nombre de décès par âge attribuables à l'exposition domestique au radon en fonction des relations dose-réponse (estimations réalisées à partir des moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison et stratifiées par ZEAT).

La figure suivante montre les fréquences cumulées estimées des décès par âge attribuables à l'exposition domestique au radon en fonction du type de relations dose-réponses : les modèles linéaires avec facteurs modifiants et les modèles simples (Figure 13). Les estimations rapportées sur cette figure sont celles réalisées à partir des moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison et stratifiées par ZEAT. Nous pouvons constater que les fréquences cumulées diffèrent en fonction du type de modèle (modèles linéaires avec facteurs modifiants d'un côté et modèles linéaires simples ou log linéaire de l'autre côté) : 50 % des décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition au radon domestique surviennent avant l'âge de 60 ans

selon les modèles linéaires avec facteurs modifiants ajustés à partir des cohortes de mineurs et avant l'âge de 70 ans selon les modèles simples ou log linéaire.

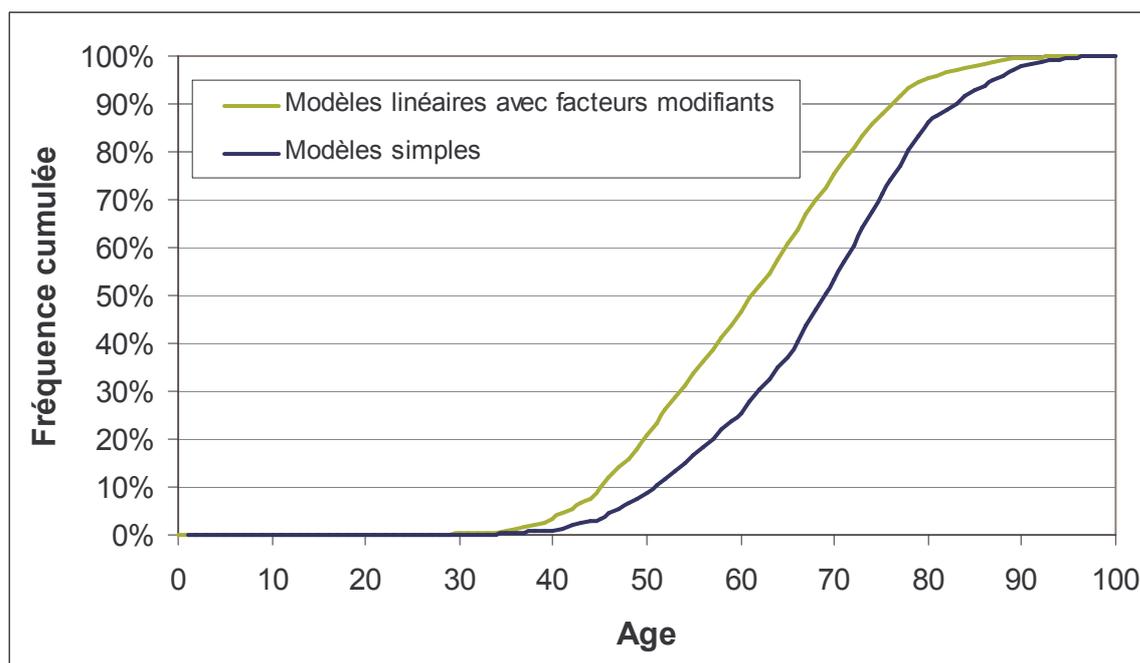


Figure 13 : Fréquences cumulées par âge du nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en France en fonction du type de relation dose-réponse (Estimation à partir des moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison et stratifiée par ZEAT).

Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon par âge avec prise en compte de l'interaction entre le tabac et le radon

Le tableau suivant rapporte le nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en France estimé à partir des moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison et stratifiées par département en considérant l'interaction entre le tabac et le radon (Tableau 19). La prise en compte de la consommation tabagique dans l'évaluation du nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon montre que le nombre de décès est environ 3 fois plus élevé chez les fumeurs.

Tableau 19 : Nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec prise en compte de l'interaction tabac radon et stratification des moyennes d'exposition par département corrigées de l'effet saison).

Relations dose-réponse	Nombre de décès attribuables par cancer du poumon							
	Moyenne	Écart type	Intervalle d'incertitude	Mode	Centiles			Dispersion
					10	50	90	
<u>Age durée (BEIR 6)</u>								
Fumeurs	1 819	122	1 624 -2 019	1 718	1 660	1 818	1 980	1,24
Non fumeurs	541	33	489 -597	521	500	541	584	1,22
Total	2 361		2 112 -2 616					
<u>Age concentration (BEIR 6)</u>								
Fumeurs	2 578	155	2 329 -2 830	2 473	2 374	2 578	2 782	1,22
Non fumeurs	759	37	700 -822	738	712	759	807	1,17
Total	3 337		3 029 -3 652					

Répartition des décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en fonction des niveaux d'exposition

La majorité des cancers du poumon attribuables au radon en France serait attribuable aux expositions inférieures à 200 Bq.m⁻³ (Figure 14). Ces résultats sont à mettre en parallèle avec le nombre d'individus présents dans chacune des classes d'exposition. Ainsi, 47 % du nombre estimé de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon surviendrait parmi 76 % des français qui sont exposés à des concentrations comprises entre 0 et 99 Bq.m⁻³. En revanche, 27 % du nombre estimé de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon surviendrait parmi 9 % des français qui sont exposés à des concentrations supérieures à 200 Bq.m⁻³.

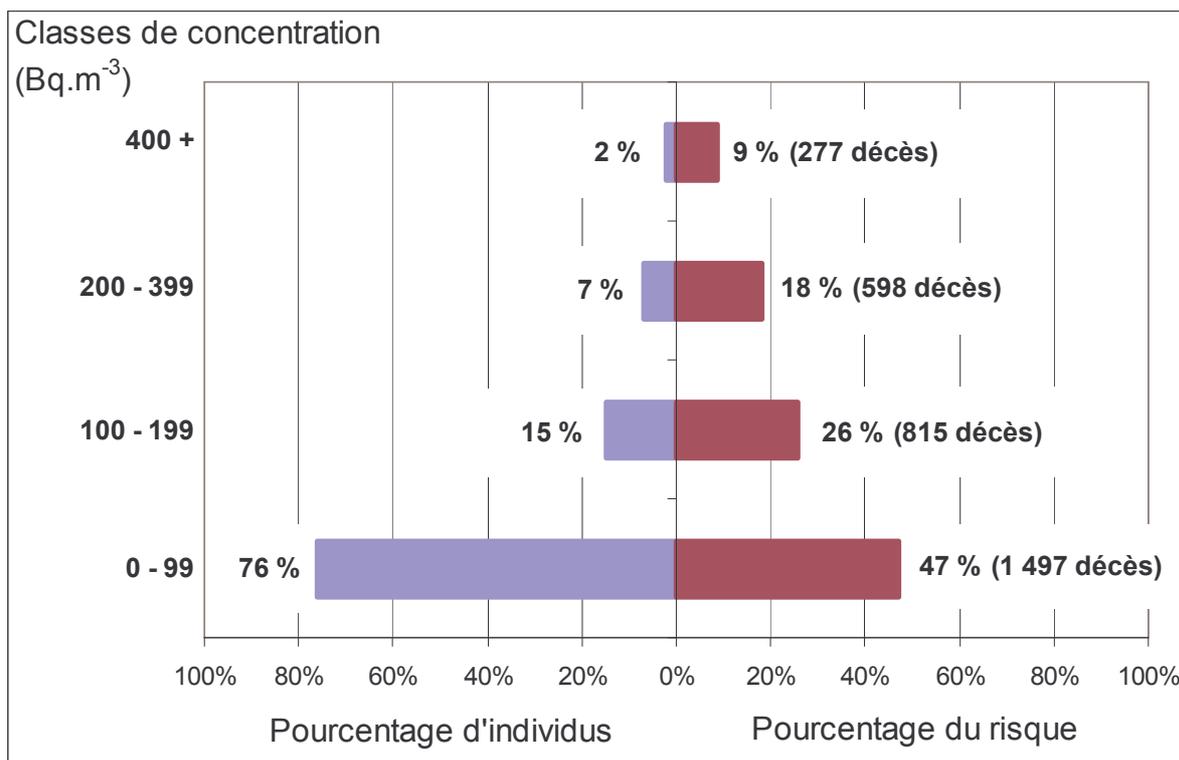


Figure 14 : Proportions de décès par cancer du poumon attribuables par classes d'exposition, calculées sur la base des concentrations arithmétiques par ZEAT corrigées de l'effet saison avec le modèle âge concentration du BEIR 6.

Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon

Les tableaux suivants rapportent les fractions de risque par ZEAT et département de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en France suivant différentes relations dose-réponse (Tableau 20 à Tableau 25).

En considérant les moyennes arithmétiques brutes d'exposition au radon domestique par ZEAT, les estimations des fractions de risque de décès par cancer du poumon varient de 1,9 % (Intervalle d'incertitude à 90 % : 0,2 % – 3,8 %) à 24,0 % (Intervalle d'incertitude à 90 % : 17,2 % – 29,8 %) en fonction de la relation dose-réponse utilisée (Tableau 20 et Tableau 21).

Tableau 20 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes brutes d'exposition par ZEAT).

Relations dose-réponse	Fractions de risque	
	Moyenne	Intervalle d'incertitude (90 %)
Age durée (BEIR 6)	6,7 %	6,2 % - 7,3 %
Age concentration (BEIR 6)	9,7 %	9,1 % - 10,3 %
PCRD 5	12,4 %	11,8 % - 13,0 %

Tableau 21 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires simples et stratification des moyennes brutes d'exposition par ZEAT).

Relations dose-réponse	Fractions de risque		
	Moyenne	Intervalle d'incertitude (90 %)	
<u>Cohortes</u>			
BEIR 6	6,9 %	0,4 % - 17,2 %	
PCRD 5	24,0 %	17,2 % - 29,8 %	
<u>Cas-témoins</u>			
France (modèle log linéaire)	2,4 %	0 % - 4,3 %	
France (modèle linéaire)	3,6 %	6,8 % - 9,3 %	
Analyse conjointe nord-américaine	Lubin1	1,9 %	0,2 % - 3,8 %
	Lubin20	2,4 %	0,3 % - 4,7 %
	Lubin25	10,5 %	1,8 % - 19,3 %

En considérant les moyennes arithmétiques d'exposition au radon domestique par ZEAT corrigées de l'effet saison, les estimations des fractions de risque de décès par cancer du poumon varient de 1,8 % (Intervalle d'incertitude à 90 % : 0,2 % – 3,6 %) à 25,1 % (Intervalle d'incertitude à 90 % : 18,0 % – 31,1 %) en fonction de la relation dose-réponse utilisée (Tableau 22 et Tableau 23).

Tableau 22 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par ZEAT).

Relations dose-réponse	Fractions de risque	
	Moyenne	Intervalle d'incertitude (90 %)
Age durée (BEIR 6)	7,1 %	6,5 % - 7,6 %
Age concentration (BEIR 6)	10,2 %	9,6 % - 10,8 %
PCRD 5	12,7 %	12,1 % - 13,3 %

Tableau 23 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires simples et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par ZEAT).

Relations dose-réponse	Fractions de risque		
	Moyenne	Intervalle d'incertitude (90 %)	
<u>Cohortes</u>			
BEIR 6	7,2 %	0,4 % - 18,0 %	
PCRD 5	25,1 %	18,0 % - 31,1 %	
<u>Cas-témoins</u>			
France (modèle log linéaire)	2,5 %	0 % - 4,5 %	
France (modèle linéaire)	3,7 %	7,1 % - 9,8 %	
Analyse conjointe nord-américaine	Lubin1	1,8 %	0,2 % - 3,6 %
	Lubin20	2,2 %	0,3 % - 4,5 %
	Lubin25	10,0 %	1,7 % - 18,4 %

En considérant les moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison d'exposition au radon domestique par département, les estimations des fractions de risque de décès par cancer du poumon varient de 2,2 % (Intervalle d'incertitude à 90 % : 0,3 % – 4,4 %) à 27,7 % (Intervalle d'incertitude à 90 % : 20,2 % – 36,8 %) en fonction de la relation dose-réponse utilisée (Tableau 24 et Tableau 25).

Tableau 24 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par département).

Relations dose-réponse	Fractions de risque	
	Moyenne	Intervalle d'incertitude (90 %)
Age durée (BEIR 6)	8,2 %	7,7 % - 8,8 %
Age concentration (BEIR 6)	11,6 %	11,0 % - 12,2 %
PCRD 5	12,4 %	11,9 % - 12,8 %

Tableau 25 : Fractions de risque de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon (calculs avec les modèles linéaires simples et stratification des moyennes d'exposition corrigées de l'effet saison par département).

Relations dose-réponse	Fractions de risque		
	Moyenne	Intervalle d'incertitude (90 %)	
<u>Cohortes</u>			
BEIR 6	8,2 %	0,5 % - 28,4 %	
PCRD 5	27,7 %	20,2 % - 36,1 %	
<u>Cas-témoins</u>			
France (modèle log linéaire)	2,7 %	0 % - 6,0 %	
France (modèle linéaire)	4,2 %	7,8 % - 18,3 %	
Analyse conjointe nord-américaine	Lubin1	2,2 %	0,3 % - 4,4%
	Lubin20	2,7 %	0,4 % - 5,3 %
	Lubin25	11,3 %	2,1 % - 20,6 %

Discussion

Adaptation de la démarche d'évaluation des risques aux cancers du poumon radio-induits

Une évaluation quantitative des risques de cancer du poumon associés à l'exposition domestique au radon a été réalisée à partir de la démarche d'évaluation des risques sanitaires proposée par le National Research Council en 1983 et reprise par Covello en 1993 [National Research Council, 1983; Covello et Merkhofer, 1993]. Ce travail permet de fournir une première estimation du nombre total de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon en France pour une année donnée (ici, 1999) en fonction de 2 niveaux géographiques de calcul (ZEAT et département) et selon 10 relations dose-réponse. La sensibilité des résultats de la quantification des risques au niveau géographique de calcul et à la relation dose-réponse a ainsi pu être abordée. L'exposition domestique au radon est considérée comme stable tout au long de la vie.

Les données d'exposition de la population générale au radon issues des campagnes de mesures, et les quantifications des risques de cancer du poumon issues des études épidémiologiques menées chez les mineurs, ont soulevé la question de l'évaluation des risques attribuables à l'exposition domestique au radon. En conséquence, plusieurs études ont été publiées notamment aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en France sur cette problématique spécifique à l'exposition de la population générale [BEIR committee, 1999; Darby, Hill et Doll, 2001; Pirard et Hubert, 2001; Environmental Protection Agency (EPA), 2003]. A ce jour, seules les relations dose-réponse préconisées par le comité sur les effets biologiques des rayonnements ionisants dans les rapports de 1994 et de 1999 avaient été utilisées [BEIR committee, 1999]. Ces relations dose-réponse sont basées sur l'analyse conjointe de 11 cohortes internationales de mineurs [Lubin *et coll.*, 1994]. Les doses reçues par ces mineurs sont généralement plus élevées que celles reçues par la population générale. Leur utilisation dans le contexte d'évaluation des risques en population générale pose clairement des difficultés méthodologiques, notamment celles liées à l'extrapolation des fortes doses aux faibles doses et à la transposition d'une population de mineurs à la population générale [BEIR committee, 1999]. Contrairement aux précédentes évaluations des risques, ce travail permet de comparer les nombres de décès attribuables estimés à partir de différentes relations dose-réponse issues de cohortes de mineurs mais aussi d'études cas-témoins menées en population générale et de formuler des recommandations pour les futures évaluations des risques.

La prise en compte de l'interaction entre le tabac et le radon sur le risque est permise grâce aux connaissances acquises chez les mineurs [BEIR committee, 1999]. Notre approche permet aussi de tenir compte de la variabilité des expositions domestiques au radon sur le territoire français, ainsi que des incertitudes sur les estimations et l'utilisation des relations dose-réponse.

Les modèles de risque

Les résultats illustrent la grande variabilité des estimations en fonction du modèle de risque utilisé pour la caractérisation des risques de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon. Il est très difficile de dire quelles estimations sont justes. A défaut, nous pouvons dire si elles sont aberrantes ou si elles sont très incertaines (larges intervalles d'incertitude). Pour quantifier ces imprécisions, nous nous sommes appuyés sur le calcul de la dispersion de l'intervalle d'incertitude. La dispersion est obtenue en divisant le 95^{ème} centile par le 5^{ème} centile de l'intervalle d'incertitude d'une estimation moyenne.

Les modèles simples ajustés à partir des cohortes de mineurs ne nous semblent pas adaptés pour l'évaluation quantitative du risque. Ainsi, les estimations obtenues avec le modèle simple ajusté à partir des 11 cohortes internationales de mineurs (BEIR 6) sont caractérisées par une forte dispersion (environ 40). Ce modèle nous semble être trop imprécis pour être utilisé comme relation dose-réponse dans les évaluations de risque. Aussi, les estimations obtenues avec le modèle ajusté à partir des cohortes de mineurs français et tchèques sont peu probables : la fraction de risque attribuable à l'exposition domestique au radon ne peut être de 27,7 % (Intervalle d'incertitude à 90 % : 20,2 % – 36,8 %). Ces valeurs nous semblent beaucoup trop élevées compte tenu des autres facteurs de risque connus des cancers du poumon tel que le tabagisme et la pollution atmosphérique [AFSSE, 2004]. Les analyses de Lubin en 1994 et de Tirmarche et coll. en 2003 ont montré une meilleure adéquation des modèles incorporant des facteurs modifiants dans la relation dose-réponse [Lubin *et coll.*, 1994; Tirmarche *et coll.*, 2003]. Ces facteurs modifiants sont dépendants du temps et permettent de tenir compte des différences entre les type d'exposition rencontrés dans les mines et ceux rencontrés dans les habitations notamment le débit de dose. C'est la raison pour laquelle les modèles simples ajustés à partir des données chez les mineurs ne sont aujourd'hui plus préconisés. L'utilisation des modèles simples ajustés chez les mineurs dans ce travail permet d'illustrer l'importance de l'utilisation des modèles comprenant des facteurs modifiants pour l'évaluation quantitative des risques associés à l'exposition au radon.

Parmi les 5 modèles de risque simple provenant des études menées en population générale, seuls ceux provenant de l'analyse conjointe des études cas-témoins nord-américaines nous semblent adaptés : Lubin1, Lubin20 et Lubin25. Aucun élément ne nous a permis de faire le choix entre ces 3 modèles provenant de l'analyse conjointe nord-américaine. Les dispersions des estimations obtenues avec le modèle Lubin1, Lubin20 et Lubin25 sont respectivement d'environ 15, 13 et 10. D'après Lubin, l'augmentation du nombre d'années couvertes par des mesures permet de diminuer considérablement l'incertitude autour de l'estimation des expositions [Lubin, 2003]. Mais, la seule prise en compte des individus ayant un nombre important d'années couvertes par des mesures, limite beaucoup l'effectif de l'étude et peut entraîner un biais de sélection. Notons ici que les estimations moyennes faites à partir du modèle Lubin25 sont proches de celles obtenues avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants issus des cohortes de mineurs. En revanche, la dispersion des estimations obtenues avec le modèle Lubin25 est beaucoup plus élevée que celles obtenues avec les modèles linéaires avec facteurs modifiants issus des mineurs.

Le modèle linéaire et le modèle log linéaire issus de l'étude cas-témoins française nous semblent être trop imprécis pour être utilisés comme relation dose-réponse dans les évaluations de risque. Les dispersions autour des estimations moyennes du nombre de décès par cancer du poumon obtenues à partir de ces 2 modèles sont très élevés. Bien qu'ils aient peu d'intérêt en terme d'évaluation quantitative du risque sanitaire, les coefficients de risque issus de l'étude cas-témoins française permettent de confirmer l'existence d'un risque accru associé à l'exposition domestique au radon.

Les évaluations obtenues avec les deux modèles linéaires avec facteurs modifiants préconisés par le BEIR 6 sont très différentes. Ainsi, les calculs basés sur les moyennes arithmétiques par département corrigées de l'effet saison et sur le modèle âge-durée et le modèle âge-concentration donnent respectivement un nombre de décès attribuables de 2 066 (Intervalle d'incertitude à 90 % : 1 934 – 2 203) et 2 913 (Intervalle d'incertitude à 90 % : 2 763 – 3 067). Pourtant, ces deux modèles de risque possèdent les mêmes qualités d'ajustement aux données des mineurs. C'est d'ailleurs pour cette raison que les auteurs n'ont pu choisir entre ces deux modèles [Lubin *et coll.*, 1994; BEIR committee, 1999]. De fait, il apparaît que les mesures statistiques visant à tester la qualité d'ajustement d'un modèle de risque à des données ne peuvent pas toujours présager de leur qualité en terme de projection des risques dans le cadre d'une évaluation quantitative des risques. De plus, les modèles du BEIR 6 reposent sur très peu de données pour ce qui est des faibles catégories de débit de dose ou de durée d'exposition, ce qui est le cas des expositions domestiques.

En conséquence, parmi les 10 modèles de risque utilisés dans cette étude, nous pensons que seuls 6 peuvent être retenus pour estimer le nombre de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon : les 3 modèles linéaires avec facteurs modifiants issus des cohortes de mineurs et les 3 modèles linéaires simples issus de l'analyse conjointe des études cas-témoins nord-américaines menées en population générale. Mais, de nombreuses incertitudes existent autour de l'utilisation des relations dose-réponse ajustées chez les mineurs dans le cadre des évaluations de risque en population générale.

Incertitudes sur les relations dose-réponse

Au vu des résultats expérimentaux chez l'animal et à la suite des résultats observés dans les études épidémiologiques chez les mineurs, le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) à Lyon a reconnu depuis 1987 le radon comme cancérigène pulmonaire pour l'homme [IARC (International Agency for Research on Cancer), 1988; IARC (International Agency for Research on Cancer), 2001]. Si la dangerosité du radon ne fait plus aucun doute, aujourd'hui le problème reste l'utilisation des modèles de risque ajustés chez les mineurs pour évaluer le risque associé à l'exposition domestique au radon. Les études cas-témoins mises en place ces 2 dernières décennies ont permis de vérifier sur le terrain la validité de l'utilisation des résultats obtenus chez les mineurs pour les niveaux d'exposition de la population générale. En effet, l'application des coefficients de risque ajustés chez les mineurs pour la caractérisation des risques en population générale repose sur plusieurs hypothèses comme la relation linéaire sans seuil ou la similitude des mélanges gazeux et particulaires [BEIR committee, 1999].

La relation linéaire sans seuil

Les niveaux d'exposition rencontrés dans les mines sont globalement supérieurs à ceux observés dans l'habitat français. L'utilisation des modèles ajustés chez les mineurs pour évaluer le risque de cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon nécessite l'hypothèse d'une relation linéaire sans seuil aux faibles expositions. A ce jour, l'ensemble des études font cette hypothèse [BEIR committee, 1999; Darby, Hill et Doll, 2001; Pirard et Hubert, 2001; Environmental Protection Agency (EPA), 2003]. Elle peut être justifiée par les résultats d'études toxicologiques chez l'animal et d'études épidémiologiques en population générale. Ainsi, les études au niveau cellulaire ont amélioré la compréhension des mécanismes de réaction ou de réparation face à des irradiations α administrées dans des conditions comparables aux expositions domestiques au radon. Elles laissent supposer qu'une seule particule α pourrait induire une mutation permanente au niveau de l'appareil génétique d'une cellule et qu'une seule cellule mutée pouvait induire un cancer : c'est la théorie

monoclonale. Aujourd'hui, on admet que l'induction d'un cancer par les rayonnements ionisants puisse être la conséquence tardive du dépôt d'énergie délivrée de manière aléatoire dans le noyau d'une seule cellule. Aux faibles expositions, la diminution des doses résulte de la diminution du nombre de cellules irradiées. Aussi, les relations dose-réponse ajustées sur les données des mineurs les plus faiblement exposés et celles ajustées dans le cadre d'études cas-témoins en population générale sont consistantes avec une relation linéaire sans seuil.

Les facteurs modifiants la relation dose-réponse

Les données observées chez les mineurs montrent une modification statistiquement significative du risque de décès par cancer du poumon attribuable à l'exposition au radon en fonction du temps écoulé depuis l'exposition, de l'âge atteint et du débit de dose [BEIR committee, 1999; Tirmarche *et coll.*, 2003]. Comme nous l'avons vu précédemment, dans les modèles du BEIR 6, les facteurs modifiants sont pris en compte par classe. Ainsi, les données issues des 11 cohortes montrent une diminution du risque par unité d'exposition au fur et à mesure que le temps depuis l'exposition s'écoule et que l'âge augmente. De plus, aux hauts niveaux d'exposition rencontrés dans les mines, les données suggèrent que, pour une même dose totale, des durées d'exposition plus longues sont associées à des risques plus élevés : c'est l'effet du débit de dose inverse [BEIR committee, 1999]. Or, la structure des modèles issus de ces cohortes de mineurs ne permet pas la prise en compte de cet effet dans les évaluations des risques en population générale. En effet, les débits d'exposition observés dans l'habitat français sont majoritairement dans la plus petite classe de débit de dose considérée dans les modèles du BEIR 6 ($< 0,5$ WL). Si les expositions cumulées dans l'habitat sont proches de celles estimées dans les cohortes de mineurs exposés, les débits de doses observés dans l'habitat sont entre 100 et 1 000 fois inférieurs à ceux observés dans les mines. Ainsi, si l'effet du débit de dose inverse est juste, le risque de cancer du poumon serait ici sous-estimé. Néanmoins, une analyse récente publiée en 1997 suggère une diminution de l'effet du débit de dose inverse quand on se limite aux mineurs ayant des expositions cumulées faibles [Lubin *et coll.*, 1997]. De plus, les études cas-témoins menées en population générale n'ont pas mis en évidence de telles modifications du risque en fonction du débit de dose. Enfin, les résultats de l'analyse sur les mineurs français et tchèques caractérisés par une exposition annuelle faible, dans le cadre du PCRD 5, ne confirment pas l'existence d'un effet de débit de dose inverse aux faibles doses [Tirmarche *et coll.*, 2003].

Sexe, âge à l'exposition

Les auteurs du BEIR 6 ont souligné l'importance des incertitudes lors de la transposition du risque observé chez les mineurs à la population générale [BEIR committee, 1999]. Ces

incertitudes sont liées aux différences entre ces 2 populations quant au sexe et à l'âge à l'exposition. En effet, alors que les cohortes de mineurs sont essentiellement constituées d'homme en âge de travailler, la population générale comporte des hommes et des femmes de tout âge. Aussi, certaines variables propres à chaque individu peuvent modifier soit l'exposition soit le risque. On peut citer ici les débits ventilatoires, les modes de respiration (nez/bouche), la configuration trachéo-bronchique et la taille des individus. En raison du manque de données, nous avons dû faire l'hypothèse que le risque associé à l'exposition domestique au radon est le même que celui observé chez les mineurs quelque soit le sexe et l'âge à l'exposition. Cette hypothèse est communément formulée dans les évaluations de risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon [BEIR committee, 1999; Darby, Hill et Doll, 2001; Pirard et Hubert, 2001; Environmental Protection Agency (EPA), 2003].

Interaction avec d'autres cancérigènes pulmonaires

Le tabac

Le principal facteur de risque du cancer du poumon est sans aucun doute le tabac : en France, on estime qu'environ 94 % des décès par cancer du poumon surviennent chez des fumeurs [Peto *et coll.*, 1992; Pierce, Thurmond et Rosbrook, 1992; Beckett, 1993; Hill, 1998; Peto *et coll.*, 2000]. Dès le début des années 80, les études de cohorte de mineurs ont cherché à quantifier les éventuelles interactions entre le tabac et le radon sur le risque de cancer du poumon. A ce jour, seules 5 cohortes de mineurs possèdent les données nécessaires à la quantification de cette interaction : Chine, Colorado, Terre-Neuve, Malmberger et Nouveau Mexique [BEIR committee, 1999]. L'analyse de ces données montre que l'interaction entre le radon et le tabac sur le risque de décès par cancer du poumon est de type sub-multiplicative. Les auteurs de l'analyse soulignent l'importance des incertitudes en rappelant qu'une interaction de type multiplicative ne peut pas être complètement exclue. Bien que le taux spontané soit beaucoup plus élevé chez les fumeurs, le risque relatif serait 2,1 fois plus élevé chez les non fumeurs ; le risque absolu étant plus faible chez les non fumeurs. Néanmoins, les résultats de l'évaluation des risques menée ici montre que le calcul global du nombre de décès attribuable à l'exposition domestique au radon ne diffère que très peu que l'on prenne en compte ou non l'interaction entre le radon et le tabac.

L'évaluation des risques de cancer du poumon associés à l'exposition domestique au radon en tenant compte du statut tabagique reste très compliquée du fait des incertitudes sur cette interaction mais aussi à cause du manque de données sur la consommation tabagique en France. Ainsi, comme nous l'avons vu au cours de ce travail seules des données provenant de

sondages par ZEAT sont utilisables. D'importantes lacunes sur la connaissance de la consommation tabagique par sexe, par âge et par département ont aussi été mis en lumière. D'autre part, contrairement aux modèles de risques associés au tabac, les modèles de risques associés au radon ne permettent pas la prise en compte des habitudes tabagiques tel que nombre de cigarette fumée par jour, le nombre de paquet année ou encore l'âge à la première cigarette...

Mélange gazeux dans les mines

Actuellement, d'importantes discussions animent la communauté scientifique sur le bien fondé de l'utilisation des relations dose-réponse ajustées chez les mineurs pour évaluer le risque de cancer du poumon associé à l'exposition domestique au radon. Ces discussions portent en partie sur la nature des mélanges gazeux et particulaires des deux micro-environnements (mines et habitat) qui dans un premier temps semblent être très différents. Pourtant, lorsque l'on détaille leurs composition on observe certaines similitudes.

Les mineurs d'uranium sont à la fois exposés aux rayonnements γ et aux poussières d'origine tellurique (aluminium, calcium, silice, uranium...). Ils peuvent aussi être exposés à des composés d'origine anthropogénique tels que les émissions d'engins motorisés (particules de combustion véhiculant entre autres des hydrocarbures aromatiques polycycliques). L'exposition personnelle aux rayonnements γ et aux poussières d'uranium dans les mines n'a pas été mesurée par le passé. Seule les études française, tchèque et allemande, actuellement en cours, devraient permettre de considérer prochainement l'exposition personnelle aux rayonnements γ et aux poussières d'uranium chez les mineurs d'uranium. Les récentes études menées sur l'air intérieur ont révélé la présence dans l'habitat de polluants cancérigènes communs à ceux rencontrés dans les mines. Les polluants ainsi identifiés dans les mines s'avèrent être en partie les mêmes auxquels nous sommes exposés dans notre habitat. Il s'agit par exemple d'hydrocarbures aromatiques polycycliques ou de composés organiques volatils véhiculés notamment par de fines particules de combustion [Boudet *et coll.*, 1999; Boudet, Zmirou et Dechenaux, 2000; Zmirou *et coll.*, 2000; Gauvin *et coll.*, 2002; Zmirou *et coll.*, 2002]. Certains de ces polluants sont potentiellement cancérigènes pour l'homme par inhalation. L'utilisation des relations dose-réponse ajustées chez les mineurs, pour l'évaluation des risques attribuables aux faibles doses chroniques dues aux expositions domestiques au radon, repose sur l'hypothèse d'une analogie de mélange gazeux et particulaires présent dans les mines et dans les habitations. Cette analogie est utilisée dans l'ensemble des évaluations de risque de cancer du poumon attribuables à l'exposition

domestique au radon aujourd'hui publiées [BEIR committee, 1999; Darby, Hill et Doll, 2001; Pirard et Hubert, 2001; Environmental Protection Agency (EPA), 2003].

Incertitudes sur les expositions

Les campagnes de mesures de l'exposition domestique au radon menées depuis le début des années 1980 en France ont révélé une forte variabilité des concentrations de radon : d'une maison à une autre, les concentrations de radon peuvent différer de plusieurs ordres de grandeur [Gambard, Mitton et Pirard, 2000]. Les raisons d'une telle variabilité sont difficiles à isoler. Néanmoins, nous savons aujourd'hui que ces variations sont principalement dépendantes de la nature du sous-sol sur lequel est construite l'habitation, du niveau de ventilation de l'habitation, de la saison à laquelle sont réalisées les mesures et du type d'habitat. Aussi, grâce au nombre très important de mesures (environ 13 000 en 2004), la variabilité des concentrations de radon dans l'habitat français et donc la variabilité des expositions domestiques au radon sont dans l'ensemble estimées de manière satisfaisante [Billon *et coll.*, 2004]. Environ un point de mesure a été effectué pour 1 500 habitants ; pratiquement, une mesure a été effectuée dans chaque commune de plus de 500 habitants en zone rurale ou entre 1 000 et 1 500 habitants en zone urbaine. Au plan géographique, la couverture ne devait pas présenter une trop grande hétérogénéité (c'est-à-dire trop de grandes zones sans mesure) ; 100 à 200 points de mesure étaient en général suffisants pour couvrir un département. En moyenne, 128 mesures par département ont été effectuées. Au vu de la localisation des mesures, les concentrations mesurées fournissent une couverture représentative des moyennes d'exposition domestique au radon de la population française. Toutefois, 4 départements ont une couverture insuffisante et hétérogène : le Tarn (1 mesure), la Côte D'or (13 mesures), l'Hérault (40 mesures) et la Manche (42 mesures). L'estimation des expositions domestiques au radon et ainsi la quantification des nombre de décès attribuables peuvent ainsi être remises en cause dans ces 4 départements. Il est indiscutable que le manque de mesures combiné à la variabilité connue des concentrations en radon dans l'habitat rendent peu crédibles les estimations réalisées dans ces départements. Néanmoins, les nombres totaux de décès attribuables à l'exposition domestique au radon en France estimés à l'échelle de la ZEAT sont proches de ceux estimés à l'échelle du département. De fait, le nombre de mesures existant semble être suffisant pour réaliser une estimation sur la France entière. En revanche, le nombre de mesures semble être trop faible pour caractériser le risque dans certains départements. La campagne de mesure des concentrations en radon dans l'habitat devrait être poursuivie afin de compléter ces départements. Cela permettrait

d'estimer les risques de cancer du poumon dans chacun des départements de France métropolitaine.

Impact pour la santé publique

L'évaluation des risques proposée ici montre que l'exposition domestique au radon est probablement la seconde cause (après le tabagisme) de décès par cancer du poumon en France. Parmi les 10 relations dose-réponse retenues, 6 paraissent adaptées à la quantification des risques associés à l'exposition domestique au radon : les modèles âge-durée et âge-concentration du BEIR 6, le modèle PCRD 5 et les 3 modèles issus de l'analyse conjointe des études cas-témoins nord-américaines. En considérant les moyennes arithmétiques corrigées de l'effet saison et stratifiées par département, le nombre de décès attribuables à l'exposition domestique au radon en France, pour l'année 1999 varie ainsi de 543 (Intervalle d'incertitude à 90 % : 75 – 1 097) à 3 108 (Intervalle d'incertitude à 90 % : 2 996 – 3 221). Les fractions de risque correspondantes sont comprises entre 2,2 % (Intervalle d'incertitude à 90 % : 0,3 % – 4,4 %) et 12,4 % (Intervalle d'incertitude à 90 % : 11,9 % – 12,8 %).

La mortalité par cancer du poumon attribuable à l'exposition domestique au radon peut être considérée prématurée puisque 50 % environ des décès surviennent avant l'âge de 60 à 70 ans suivant les types de relation dose-réponse considérés. Le calcul du nombre d'années de vie perdue n'a pas été réalisé ici. Cependant, du fait de l'espérance de vie des français, cela implique un nombre très important d'années de vie potentiellement perdue à cause de l'exposition domestique au radon : la gestion du risque radon apparaît clairement comme un enjeu de santé publique majeur en France.

En France, la gestion du risque radon fait l'objet d'une circulaire. Elle a été émise par la DGS et le Direction Générale de l'Urbanisme, de l'Habitat et de la Construction (DGUHC) et ne concerne que les bâtiments recevant du public (circulaire DGS-DGUHC n° 99/46 du 27 janvier 1999). Les pouvoirs publics estiment que le niveau à partir duquel des actions correctives doivent impérativement être mises en place est $1\ 000\ \text{Bq.m}^{-3}$. Ils recommandent aussi la mise en place de mesures correctives lorsque la concentration en radon est comprise entre 400 et $1\ 000\ \text{Bq.m}^{-3}$. Si de tels niveaux étaient utilisés en France pour définir les valeurs guides d'exposition au radon dans l'habitat, la diminution du nombre de décès attribuables serait faible (9 % des décès attribuables). En effet, les résultats de l'évaluation des risques par classe d'exposition montre que la plus grande partie des cancers du poumon attribuables au radon en France est due aux expositions inférieures à $400\ \text{Bq.m}^{-3}$. Au sein des décès par cancer du poumon attribuable aux expositions domestiques au radon, environ 1 sur 12 serait

attribuable aux expositions dépassant 400 Bq.m^{-3} . Environ 1 décès par cancer du poumon attribuable aux expositions domestiques au radon sur 4 serait attribuable aux expositions dépassant 200 Bq.m^{-3} .

Chapitre 4 : Évaluation du risque de cancer de la thyroïde radio-induit

Contexte

La maladie

Le cancer de la thyroïde est une tumeur solide rare : elle représente environ 1 % des nouveaux cas de cancer en France par an soit 3 700 cas en 2000 [Remontet *et coll.*, 2003]. Ils représentent environ 0,3 % des décès par cancer en France en 2000 et sont ainsi responsables de 431 décès. Toutefois, malgré cette rareté, les cancers de la thyroïde font l'objet d'une attention particulière du fait d'une augmentation de son incidence. Ainsi, en France, l'incidence (standardisée sur la population européenne) estimée du cancer de la thyroïde est passée, entre 1975 et 1995, de 0,6 à 3,1 pour 100 000 habitants chez les hommes et de 2,1 à 5,7 pour 100 000 habitants chez les femmes [Ménégoz *et coll.*, 1997]. Cette augmentation est constatée dans de nombreux pays occidentaux tels que la Finlande, l'Espagne, le Canada ou encore les États-Unis d'Amérique [Parkin *et coll.*, 2002]. Durant la même période, la mortalité par cancer de la thyroïde n'a pas augmenté chez les hommes et a légèrement diminué chez les femmes [Ménégoz *et coll.*, 1997]. Le taux de survie à 5 ans des cancers de la thyroïde est environ de 80 % [Colonna *et coll.*, 2002; Remontet *et coll.*, 2003]. Ce taux de survie est étroitement lié à la forme histologique de la tumeur. Les cancers de la thyroïde de type papillaire ou vésiculaire (les plus fréquents) sont ceux qui possèdent un taux de survie important. En revanche, d'autres formes (les médullaires ou les anaplasiques) ont un pronostic vital beaucoup plus réservé. Le sexe ratio est de 0,8 pour la mortalité. Celui-ci est en partie expliqué par une répartition différente des types histologiques des tumeurs selon le sexe : les hommes étant plus souvent victimes des formes histologiques les plus néfastes.

Les facteurs de risque

Plusieurs facteurs de risque des cancers de la thyroïde peuvent être énoncés : les rayonnements ionisants, les facteurs hormonaux, les antécédents de maladie thyroïdienne (goitre, ou nodules bénins de la thyroïde), les facteurs nutritionnels, les facteurs familiaux et les facteurs ethniques. L'exposition aux rayonnements ionisants est le plus étudié et le mieux quantifié des facteurs de risque des cancers de la thyroïde [Duffy et Fitzgerald, 1950; Thompson *et coll.*, 1994; Ron *et coll.*, 1995; Schlumberger, 1995; UNSCEAR, 2000]. Les autres facteurs de risque sont assez mal connus [Sokic *et coll.*, 1994]. La plupart sont encore à

l'heure actuelle des facteurs de risque suspectés de la maladie et aucun d'entre eux ne possèdent un rôle causal clairement établi.

Les rayonnements ionisants

Le cancer de la thyroïde est une tumeur solide pour laquelle des excès significatifs d'incidence ont été observés dans diverses situations d'exposition aux rayonnements ionisants (RI) [Duffy et Fitzgerald, 1950; Thompson *et coll.*, 1994; Ron *et coll.*, 1995; Schlumberger, 1995; UNSCEAR, 2000] : irradiation externe de la glande thyroïde (bombardements de Hiroshima et de Nagasaki, irradiations médicales thérapeutiques...) et irradiation interne par des iodes radioactifs lors de l'accident de Tchernobyl en 1986. Les principaux résultats disponibles proviennent d'études de cohorte portant sur les survivants des bombardements de Hiroshima et de Nagasaki et sur des patients ayant subi une irradiation externe à visée médicale de la tête et du cou [Shore, 1992].

Bombardements de Hiroshima et de Nagasaki

Les cancers de la thyroïde font partie des premiers cancers solides pour lesquels une incidence significativement augmentée a été observée chez les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et de Nagasaki [Wood *et coll.*, 1969]. Les analyses ultérieures ont confirmé ce résultat [Akiba, Lubin et Ezaki, 1991; Ron *et coll.*, 1994; Thompson *et coll.*, 1994].

Thompson et al. ont étudié l'incidence du cancer de la thyroïde dans une cohorte d'environ 80 000 survivants, suivis entre 1958 et 1987 [Thompson *et coll.*, 1994]. Au cours de ce suivi, 225 cas de cancers de la thyroïde ont été diagnostiqués. Ce nombre de cas est très important par rapport aux autres études épidémiologiques : cette étude possède ainsi une très bonne puissance statistique. La dose moyenne à la thyroïde a été estimée à 0,27 Sv (tous âges confondus). Un ERR significatif de cancer de la thyroïde a été estimé à 1,15 par Sv (IC à 95 % : 0,48 – 2,14) sur l'ensemble de la cohorte. L'analyse par classe d'âge à l'exposition a montré une forte variabilité de l'ERR : le risque est d'autant plus élevé que l'exposition a eu lieu à un jeune âge (Tableau 26). L'exposition à l'âge adulte (personnes âgées de plus de 19 ans), ne semble pas augmenter de façon significative le risque de cancer de la thyroïde.

Tableau 26 : Estimation des excès de risque relatif à 1 Sv de cancer de la thyroïde par sexe et âge à l'exposition au sein de la cohorte des survivants de Hiroshima et de Nagasaki [Thompson *et coll.*, 1994].

Sexe	Age à l'exposition (années)				Tous les âges
	0-9	10-19	20-39	≥40	
Hommes	9,39 (7) ^a	2,60 (7)	-0,23 (10)	-0,23 (12)	1,08 (36)
Femmes	9,47 (26)	3,12 (44)	0,42 (65)	-0,23 (54)	1,17 (189)
Total	9,46 (33)	3,02 (51)	0,34 (75)	-0,23 (66)	1,15 (0,48 – 2,24) ^b (225)

^a : Nombre de cas de cancer de la thyroïde.

^b : Intervalle de confiance de l'excès de risque moyen de cancer de la thyroïde.

Ron et al. ont également effectué une étude de l'incidence du cancer de la thyroïde sur la même cohorte et la même période : les coefficients de risque (ERR Gy⁻¹ et ERA PA⁻¹ Gy⁻¹) étaient positifs mais non significatifs pour les personnes âgées de plus de 15 ans à l'exposition [Ron *et coll.*, 1995].

Irradiations médicales

Les études des patients ayant reçu une radiothérapie engendrant des doses à la glande thyroïde constituent une large source de données pour la quantification du risque de cancer de la thyroïde associé aux rayonnements ionisants. Ces études ont permis de comparer les risques en fonction du type d'exposition : les expositions externes (X et Gamma) et internes (iodes radioactifs).

Expositions externes

Beaucoup d'études épidémiologiques ont été conduites chez les patients irradiés soit pour affection maligne, soit pour affection bénigne [UNSCEAR, 2000]. Les irradiations pour affections malignes sont susceptibles de délivrer à la thyroïde des doses nettement supérieures à celles délivrées lors d'irradiation pour affections bénignes. L'intérêt des études menées chez des patients irradiés pour affection bénigne est ainsi de permettre l'étude des risques aux faibles doses. Néanmoins, ces études souffrent souvent d'un manque de puissance statistique et sont ainsi souvent dans l'incapacité de mettre en évidence un risque statistiquement significatif [UNSCEAR, 2000].

Affections malignes

Boice et coll. ont étudié une cohorte de 150 000 femmes traitées par radiothérapie externe pour un cancer du col de l'utérus (rayons X et/ou d'implants radium) et sélectionnées à partir de 20 centres d'oncologie et de 19 registres de cancer situés dans 14 pays [Boice *et coll.*, 1988]. L'âge moyen à l'exposition était de 53 ans (minimum 29 ans et maximum 78 ans). La dose moyenne à la thyroïde a été estimée à 0,11 Gy (0,01 - 0,24). Une étude cas-témoins nichée dans la cohorte a été effectuée pour étudier spécifiquement le risque de cancer de la thyroïde. Environ 2 témoins par cas ont été sélectionnés. Les témoins étaient appariés au cas sur l'origine ethnique, l'année calendaire et l'âge au moment du diagnostic du cancer du col de l'utérus. 43 cas de cancer de la thyroïde et 81 témoins ont ainsi été inclus. La majorité des cancers détectés était de type papillaire, folliculaire ou mixte. La catégorie de référence a été définie par une dose à la thyroïde inférieure à 0,05 Gy. L'analyse statistique a montré une augmentation non significative de 100 % du risque du cancer de la thyroïde liée à la radiothérapie externe. Les odds ratio étaient augmentés dans les catégories de doses supérieures à 0,05 Gy mais de façon non significative. Le test de tendance d'augmentation des odds ratio avec la dose n'était pas significatif ($p = 0,11$). Dans leur publication, Boice et al. fournissent une estimation de l'ERR par Gy à 1,23 et de l'ERA à $7,6 \cdot 10^{-4} \text{ PA}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$. Les intervalles de confiance ne sont pas indiqués. Les auteurs remarquent que ces estimations sont plus élevées que celles de la plupart des autres études, sans fournir d'explication. Ces données ont été ré-analysées par Ron et al. dans leur étude conjointe [Ron *et coll.*, 1995]. Les résultats montrent un ERR Gy⁻¹ très élevé (34,9). Mais l'intervalle de confiance était extrêmement large (IC à 95 % : -2,2 - infini).

L'étude des patients ayant reçu des doses importantes de rayonnements ionisants lors du traitement de leur maladie de Hodgkin ou de leur cancer pendant l'enfance rapporte des risques significatifs de cancer de la thyroïde [Hancock, Cox et McDougall, 1991; Tucker *et coll.*, 1991; Dainiak, 1997; de Vathaire *et coll.*, 1999; de Vathaire *et coll.*, 1999]. De récentes études soulignent des risques plus élevés de cancer de la thyroïde chez les patients ayant reçu des radiothérapies pour leur maladie de Hodgkin durant l'enfance [Bhatia *et coll.*, 1996; Sankila *et coll.*, 1996; UNSCEAR, 2000].

Affections bénignes

Seules les études portant sur des enfants au moment de l'exposition apportent de l'information sur la connaissance du risque [UNSCEAR, 2000]. L'irradiation des enfants a été effectuée à partir des années 1920 pour des affections bénignes variées : hypertrophie du thymus, des amygdales ou des végétations, existence d'angiomes cutanés, d'acnée,

d'adénopathies cervicales ou de teignes du cuir chevelu. L'ensemble des études épidémiologiques menées chez ces enfants a permis de mettre en évidence un risque significatif de cancer de la thyroïde à la suite d'une exposition aux rayonnements ionisants durant l'enfance. Les études permettant l'estimation d'une dose individuelle ont permis de démontrer que le risque de cancer de la thyroïde associé aux rayonnements ionisants était de type linéaire sans seuil. Jusqu'en 1993, 9 études de sujets irradiés pendant l'enfance pour affections bénignes sont informatives [Schlumberger, 1995] (Tableau 27).

Tableau 27 : Cancers de la thyroïde après irradiation externe pendant l'enfance pour affections bénignes (d'après Schlumberger 1995).

Références	Sujets (n)	Age moyen à l'exposition	Dose moyenne à la thyroïde (Gy)	Durée du suivi (années)	Cancers (n)	ERR par Gy	ERA 10 ⁻⁴ PA.Gy ^a
[Perkel <i>et coll.</i> , 1988]	2 634	4,3	0,59	33	309	3,00	17,00
[Pottern <i>et coll.</i> , 1990]	1 195	0 – 1,5	0,24	29	13	5,86	15,50
[Shore <i>et coll.</i> , 1985]	2 652	< 0,5 (90 %)	1,40	36	37	8,90	2,90
[Maxon <i>et coll.</i> , 1980]	1 266	3,6	2,90	35	16	4,50	1,30
[DeGroot <i>et coll.</i> , 1983]	263	< 19	4,50	26	11	12,00	4,30
[Shore, Albert et Pasternack, 1976]	1 981	0 – 18	0,06	35	2	7,70	1,50
[Ron <i>et coll.</i> , 1989]	10 824	7,4 (0 – 15)	0,093	30	43	27,00	12,50
[Furst <i>et coll.</i> , 1988]	15 336	< 1,5	0,011	30,8	17	1,70	0,60
[Fragu <i>et coll.</i> , 1991]	431	< 2	< 0,50 (96 %)	21	1	ND ^b	ND

^a : PA.Gy : personne-année – Gy d'exposition au risque.

^b : non déterminé.

Damber et al. ont récemment rapporté des risques significativement plus élevés chez 8 144 patients ayant reçu une radiothérapie de la colonne cervicale pour des lésions bénignes du système locomoteur [Damber *et coll.*, 2002]. Les doses à la glande thyroïde de ces patients est d'environ 0,1 Gy. Les 22 cas de cancer de la thyroïde rapportés dans cette étude ont été diagnostiqués plus de 15 ans après l'exposition. L'ERR a été estimé à 0,58 par Gy. L'étude de

19 271 patients qui ont reçu le même traitement mais pour qui la glande thyroïde n'était pas dans le champ d'irradiation n'a pas démontré d'augmentation de risque.

Expositions internes (iode 131)

L'irradiation interne de la thyroïde par des iodes radioactifs se produit lors d'exams médicaux à visée diagnostique ou thérapeutique utilisant de l'iode 131. Celui-ci entraîne une irradiation de la thyroïde à faible débit de dose. Le risque de cancer de la thyroïde a été étudié dans 2 cohortes de sujets ayant subi une scintigraphie de la thyroïde par l'iode 131, principalement à l'âge adulte et dans 3 cohortes de sujets traités à l'âge adulte par de l'iode 131 pour hyperthyroïdie [Schlumberger, 1995].

Irradiations à visée diagnostique

L'incidence du cancer de la thyroïde a été étudiée dans une cohorte suédoise de 34 104 patients examinés par scintigraphie à l'iode 131 pour suspicion de maladie thyroïdienne, entre 1950 et 1969. Les sujets ont été suivis 40 ans en moyenne [Hall, Mattsson et Boice, 1996]. L'âge moyen au moment de l'examen était 44 ans ; 5 % des patients avaient moins de 20 ans au moment de l'examen. L'activité moyenne d'iode 131 administrée aux patients ayant une suspicion de tumeur thyroïdienne était plus élevée que celle administrée aux patients examinés pour d'autres raisons soit respectivement 2,4 MBq et 1,6 MBq. Au total 67 cas de cancers de la thyroïde ont été observés sur la période 1958-1990 dans un délai de 5 ans après l'examen initial. Sur la même période, 49,7 cas étaient attendus spontanément. Le ratio standardisé d'incidence (SIR) correspondant a été estimé à 1,35 (IC à 95 % : 1,05 – 1,71). Des excès de cancers n'ont été observés que chez les patients ayant une suspicion de tumeur thyroïdienne. Aussi, les auteurs soulignent que le risque n'est associé ni à la dose de rayonnements ionisants à la glande thyroïde, ni au temps depuis l'exposition ni à l'âge à l'exposition. Il est possible que l'augmentation significative du SIR soit liée à la pathologie thyroïdienne sous-jacente ayant conduit à l'examen par scintigraphie.

Globel et al. ont suivi une cohorte de 13 896 adultes ayant subi une scintigraphie à l'iode 131 [Globel, Globel et Andres, 1984]. La dose moyenne à la thyroïde était 1 Gy. La durée moyenne de suivi était de 17 ans. 80 cancers ont été détectés dans la cohorte. L'ERR par Gy a été estimé à 0,3. L'ERA a été estimé à $0,9 \cdot 10^{-4} \text{ PA}^{-1} \text{ Gy}^{-1}$ (cité par Schlumberger [Schlumberger, 1995], intervalles de confiance non mentionnés).

Irradiations à visée thérapeutique

L'irradiation de la glande thyroïde à visée thérapeutique a été utilisée essentiellement chez l'adulte. Ainsi, très peu d'études épidémiologiques ont été menées chez l'enfant irradié pour raison thérapeutique.

Dobyns et al. ont étudié une cohorte de 30 600 patients environ atteints d'hyperthyroïdie ; 63 % d'entre eux ont été traités par iode 131 et 37 % par chirurgie ou médicaments antithyroïdiens [Dobyns et Hyrmer, 1992]. L'âge médian au moment du traitement était de 47 ans et seulement 2 % des sujets avaient moins de 20 ans. La dose moyenne à la thyroïde était comprise entre 60 et 100 Gy. La durée moyenne de suivi était de 8 ans. Au total, 19 cancers de la thyroïde ont été observés. Le RR de cancer de la thyroïde n'était pas significativement augmenté chez les sujets traités par iode 131 comparativement aux patients traités par chirurgie ou médicaments.

Holm et al. ont étudié une cohorte de 10 500 patients environ (âge moyen 57 ans) qui ont reçu une radiothérapie par iode 131 entre 1950 et 1975 pour hyperthyroïdie, au Radiumhemmet Institute [Holm *et coll.*, 1988; Holm *et coll.*, 1991]. Les patients ont été suivis en moyenne 15 ans après l'examen. Les cas de cancer de la thyroïde ont été identifiés à partir du registre de cancer suédois sur la période 1958-1985. La dose moyenne à la thyroïde était supérieure à 100 Gy. Au total, 18 cas de cancer de la thyroïde ont été détectés 1 an ou plus après le traitement. Le SIR a été estimé à 1,29 (IC à 95 % : 0,76 – 2,03). Chez les patients porteurs d'une maladie de Basedow ou d'un goitre nodulaire toxique, le SIR était un peu plus élevé (1,74) mais non significatif. En revanche, chez les autres patients, le SIR n'était pas augmenté.

Hoffman a rapporté une série d'environ 1 000 femmes traitées par iode 131 ou par chirurgie pour hyperthyroïdie aux États-Unis entre 1946 et 1964 [Hoffman, 1984]. L'âge moyen à l'irradiation était de 56,8 ans et l'âge moyen à la chirurgie était de 45,7 ans. Les patientes de la cohorte ont été suivies jusqu'en 1979 (la durée moyenne de suivi était de 15 ans pour les patients traités par radiothérapie et de 21 ans pour les patients traités par chirurgie) [Hoffman, 1984]. Les doses à la thyroïde n'ont pas été calculées. Les patientes traitées par radiothérapie ont reçu en moyenne 10,6 mCi d'iode 131. Trois cancers de la thyroïde sont apparus dans le groupe traité par radiothérapie alors que 0,8 cas étaient attendus par comparaison à la population générale de l'état du Connecticut (calcul standardisé des attendus). Le SIR, basé sur les taux observés dans la population générale, était égal à 3,8 (non statistiquement significatif). Le risque relatif de cancer de la thyroïde a été estimé en comparant l'incidence dans le groupe de radiothérapie et celle dans le groupe chirurgie. Le risque relatif était égal à 9,1 ($p < 0,05$). Mais ce résultat significatif est vraisemblablement lié à un risque de cancer de la thyroïde très faible dans le groupe traité par chirurgie : la durée moyenne de suivi de ce groupe est inférieure de plus de 10 ans à celle du groupe traité par radiothérapie. Une des

principales faiblesses de cette étude est le faible nombre de sujets exposés et par conséquent, une puissance statistique limitée.

Irradiations accidentelles

Des irradiations mixtes de la thyroïde ont été observées à la suite des essais nucléaires effectués dans le Nevada et lors d'accidents nucléaires : Windscale (1957), Three Mile Island (1979), îles Marshall (1954) et Tchernobyl (1986) [Bowl et Tiplady, 1989; Shore, 1992; Schlumberger, 1995].

Accident des îles Marshall

L'accident des îles Marshall (1954) a provoqué l'exposition des populations résidant dans l'atoll des îles Bikini. L'irradiation était mixte : interne et externe. La majorité de l'exposition résultait des iodes radioactifs à vie courte (iode 132, iode 133 et iode 135). L'iode 131 a contribué à 10 à 20 % de l'exposition. L'irradiation de type gamma a contribué à moins de 10 % de la dose [Shore, 1992]. Les études portant sur l'estimation des risques de cancer de la thyroïde après l'accident des îles Marshall ont fait l'objet d'un article de revue en 2001 [Takahashi *et coll.*, 2001]. Des excès de risque de cancer de la thyroïde dans les îles Marshall ont clairement été associés à l'accident de 1954 [Shore, 1992]. Néanmoins, les importantes incertitudes autour des estimations des doses imposent la plus grande prudence lors de l'interprétation des résultats [Gilbert, Land et Simon, 2002].

Dobyns et al. ont effectué une étude des cas de cancer de la thyroïde rapportés chez 245 adultes contaminés lors de l'accident des îles Marshall et chez 1 495 sujets non exposés [Dobyns et Hyrmer, 1992]. Parmi les 245 adultes exposés, les doses moyennes à la thyroïde étaient comprises entre 1,5 et 10 Gy selon l'île de résidence ; 16 d'entre eux ont développé un cancer de la thyroïde entre 1964 et 1988 [Schlumberger, 1995]. Parmi les sujets non exposés, sur la même période 7 cancers de la thyroïde ont été observés [Dobyns et Hyrmer, 1992].

Robbins et Adams ont étudié 126 personnes irradiées, lors de l'accident des îles Marshall à un âge supérieur à 18 ans [Robbins et Schneider, 2000]. Elles ont été suivies pendant environ 32 ans. La dose moyenne à la thyroïde était 4,66 Gy. Trois cancers de la thyroïde ont été observés alors que 0,9 étaient attendus selon l'incidence spontanée dans cette population. L'ERR par Gy de cancer de la thyroïde a été estimé à 0,5 (IC à 95 % : 0,0 – 1,6). L'ERA par Gy a été estimé à 1,3 PA⁻¹ (IC à 95 % : 0,1 – 3,8).

Robbins et Adams ont aussi étudié 127 personnes irradiées, lors de l'accident des îles Marshall à un âge inférieur à 18 ans [Robbins et Schneider, 2000]. Elles ont été suivies pendant environ 32 ans. La dose moyenne à la thyroïde était 12,4 Gy. Six cancers de la

thyroïde ont été observés alors que 1,2 étaient attendus selon l'incidence spontanée dans cette population. L'ERR par Gy de cancer de la thyroïde a été estimé à 0,3 (IC à 95 % : 0,1 – 0,7). L'ERA par Gy a été estimé à $1,1 \cdot 10^{-4} \text{ PA}^{-1}$ (IC à 95 % : 0,4 – 2,3).

Essais nucléaires de l'Utah et du Nevada

Les études réalisées dans le cadre des retombées atmosphériques faisant suite aux essais nucléaires dans l'Utah et le Nevada ont essentiellement été menées chez l'enfant. Une augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde n'a pas été observée chez les sujets exposés à l'âge adulte à la suite de ces essais [Rallison *et coll.*, 1990]. Les doses moyennes à la glande thyroïde ont été estimées à 0,17, 0,05 et 0,013 Gy, respectivement dans l'Utah, le Nevada et l'Arizona. Récemment, environ 2 500 enfants au moment de leur exposition ont reçu un examen médical et des doses individuelles à la thyroïde ont été estimées. L'ERR de cancer de la thyroïde par Gy a été estimé à 7,9. Cet ERR n'est pas statistiquement significatif.

Site nucléaire de Hanford

Entre 1944 et 1957, le site nucléaire de Hanford situé au sud-est de l'état de Washington aux États Unis d'Amérique a rejeté dans l'environnement de très importantes quantités d'iode 131 [UNSCEAR, 2000]. A la demande du congrès américain, le CDC (Center for Disease Control) a été chargé de mener une étude visant à quantifier l'éventuelle augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde dans la population exposée aux rejets. Une cohorte de 5 199 a ainsi été constituée. Tous ces individus sont nés entre 1940 et 1946. Les doses individuelles à la thyroïde ont été estimées pour 3 193 individus. La dose moyenne a été estimée à 186 mGy. 19 cas de cancer de la thyroïde ont été diagnostiqués parmi ces individus mais aucune relation dose-réponse n'a pu être démontrée [Davis, Kopecky et Hamilton, 2002].

Accident de Tchernobyl

Le 26 avril 1986, le réacteur n°4 de la central nucléaire de Tchernobyl en Ukraine a explosé. Pendant les 10 jours qui ont suivi, des quantités considérables de radionucléides ont été rejetées dans l'atmosphère. Les deux familles de radionucléides les plus importantes dans ces rejets étaient les iodures (iode 131, iode 132/tellure 132, iode 133) et les césiums (césium 137, césium 134) [UNSCEAR, 2000]. Le nuage radioactif s'est dispersé au dessus de l'Europe mais les régions les plus contaminées sont celles du sud de la Biélorussie, du nord de l'Ukraine et les régions de Briansk et Kaluga en Russie (Figure 15). Dans ces régions, les dépôts de césium 137 ont atteint $1,5 \cdot 10^6 \text{ Bq} \cdot \text{m}^{-2}$ et ceux d'iode 131 $18,5 \cdot 10^6 \text{ Bq} \cdot \text{m}^{-2}$. Depuis 1986, on assiste à une épidémie de cancer de la thyroïde sans précédent dans les populations les plus

exposées aux retombées de l'accident. En dehors des cancers de la thyroïde, aucune augmentation significative des taux de cancers solides n'a pu être démontrée depuis l'accident de Tchernobyl dans les territoires contaminés [UNSCEAR, 2000].

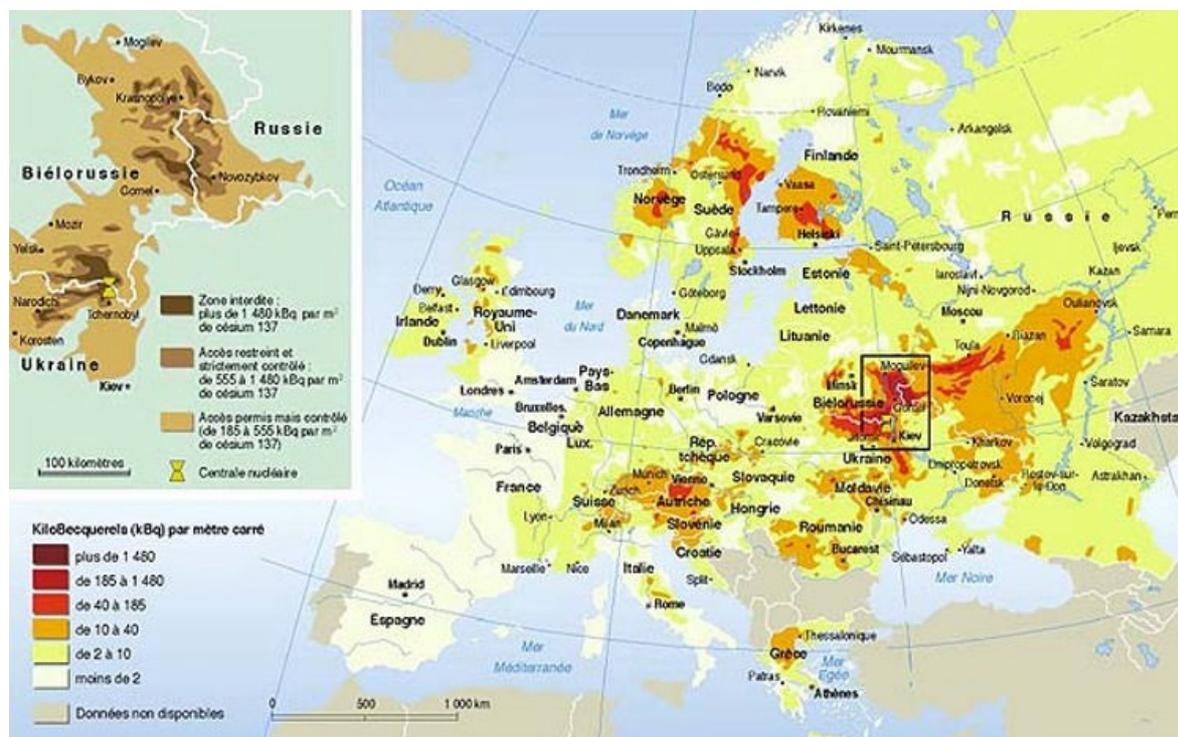


Figure 15 : Carte des dépôts consécutifs aux retombées de Césium 137 de l'accident de Tchernobyl en 1986 en Europe [UNSCEAR, 2000].

Des résultats d'études ont été publiés concernant les risques de cancer de la thyroïde chez les « liquidateurs ». Ceux-ci ont principalement été exposés à des rayonnements externes de type gamma et bêta [UNSCEAR, 2000]. Aucun cancer de la thyroïde n'a été détecté dans une cohorte de 4 742 liquidateurs estoniens [Rahu *et coll.*, 1997]. Un excès de cancer de la thyroïde n'a pas été observé dans une cohorte de liquidateurs lithuaniens [Kesminiene, Kurtinaitis et Vilkeliene, 1997]. Cependant, ces études souffrent d'un manque de puissance statistique du fait de leur faible effectif et leur période de suivi est relativement courte (6,5 ans pour l'étude de Rahu et al.).

Une étude portant sur 168 000 liquidateurs russes, montre un accroissement du risque de cancer de la thyroïde par rapport à la population générale russe [Ivanov *et coll.*, 1997]. Cependant, les cas de cancers de la thyroïde chez les liquidateurs étaient détectés de façon active, contrairement à la population générale. Ce résultat est donc vraisemblablement lié, au moins en partie, à un biais de dépistage [UNSCEAR, 2000].

En Bélarussie, Russie et Ukraine, dans la population des enfants âgés de moins de 15 ans au moment de l'accident, 1 800 cas ont été rapportés entre 1990 et 1998 [UNSCEAR, 2000]. Une étude de type cas-témoins menée chez les enfants de Bélarussie a montré une association significative entre la dose individuelle à la thyroïde et le risque de cancer de la thyroïde [Astakhova *et coll.*, 1998].

En 1999, Jacob et al. ont publié les résultats d'une étude géographique réalisée autour de la centrale de Tchernobyl [Jacob *et coll.*, 1999]. L'étude porte sur les cancers de la thyroïde diagnostiqués entre 1991 et 1995. L'ERR par Gy a été estimé à 23,0 (IC à 95 % : 8,6 – 82) et l'ERA par Gy a été estimé à $2,1 \cdot 10^{-4} \text{ PA}^{-1}$ (IC à 95 % : 1,0 – 4,5). L'estimation de l'ERR est très incertain en raison de difficulté liée à l'estimation de l'incidence spontanée, de biais de dépistage... Néanmoins, l'intérêt de cette étude est de porter directement sur une population d'enfants exposés aux retombées de l'accident de Tchernobyl et âgés entre 0 et 14 ans au moment de l'accident. Cette étude ne s'appuie pas sur des données épidémiologiques individuelles mais sur des données agrégées. Les résultats de cette étude doivent être considérés avec prudence et devront être confirmés par des études analytiques.

Les autres facteurs de risque

En marge des rayonnements ionisants qui constituent le principal facteur de risque des cancers de la thyroïde, d'autres sont aujourd'hui suspectés. Mais, aucun ne fait aujourd'hui l'objet d'un consensus dans la communauté scientifique en raison des divergences de résultats issus des études épidémiologiques.

Les facteurs hormonaux

Les registres du monde entier montrent une incidence de cancer de la thyroïde deux à trois fois plus élevée chez les femmes. Cette différence en fonction du sexe n'est pas visible avant la puberté : elle augmente pendant la puberté et jusqu'à la ménopause. Après la ménopause, la différence reste constante. Les facteurs hormonaux ont rapidement été mis en avant pour expliquer cette différence. Ainsi, plusieurs études épidémiologiques ont examiné le lien entre les facteurs hormonaux et le risque de cancer de la thyroïde. L'augmentation du risque avec le nombre de grossesses est le facteur le plus fréquemment observé dans diverses études cas-témoins mais ce résultat n'est pas toujours retrouvé [Hallquist *et coll.*, 1994; Galanti *et coll.*, 1996; Negri *et coll.*, 1999; Rossing *et coll.*, 2000]. L'utilisation de contraceptifs oraux a aussi été associée à l'augmentation du risque de cancer de la thyroïde dans un plusieurs études [Preston-Martin *et coll.*, 1987; Ron *et coll.*, 1987].

Les antécédents de goitre ou de nodules bénins de la thyroïde

Les antécédents de goitre ou de nodules bénins de la thyroïde ont été à plusieurs reprises cités comme de possibles facteurs de risque des cancers de la thyroïde [Preston-Martin *et coll.*, 1987; Hallquist *et coll.*, 1994]. Une récente étude internationale a montré une multiplication par 6 et 38 du risque de cancer de la thyroïde, respectivement chez les femmes et les hommes, ayant un antécédent de nodule bénin de la thyroïde [Franceschi *et coll.*, 1999].

Les facteurs nutritionnels

Plusieurs études ont montré que le risque de cancer de la thyroïde augmente avec une carence en iode ou au contraire avec des apports en iode trop élevé [Ron *et coll.*, 1987; Glattre *et coll.*, 1993]. Dans des régions du nord de l'Italy où le régime alimentaire est pauvre en iode, la consommation de poisson (riche en iode) semble diminuer le risque de cancer de la thyroïde [Franceschi *et coll.*, 1989].

Les facteurs familiaux

L'augmentation du risque de cancer de la thyroïde de type médullaire a clairement été montrée à travers plusieurs études épidémiologiques [Sokic *et coll.*, 1994]. Mais, plusieurs études suggèrent que les facteurs familiaux pourraient être des déterminants importants de la survenue de cancers de la thyroïde de type papillaire, folliculaire ou autre [Galanti *et coll.*, 1997; Cardis, Amoros et Kesminiene, 2000]. Ainsi, Ron et al. ont observé que les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde augmente significativement le risque d'un facteur 5 [Ron *et coll.*, 1987].

Les circonstances d'expositions de la glande thyroïde de la population générale aux rayonnements ionisants

L'irradiation de la glande thyroïde peut se produire dans différentes circonstances :

- ☞ les irradiations externes (bombardements de Hiroshima et de Nagasaki, ou raison médicale)
- ☞ les irradiations internes à l'iode 131 pour raison médicale, thérapeutique ou diagnostique
- ☞ les irradiations mixtes aux rejets dans l'atmosphère d'accidents nucléaires ou d'essais atmosphériques.

Les demandes d'évaluation des risques

Les retombées en France de l'accident de Tchernobyl en 1986 associées à l'augmentation très importante de l'incidence des cancers de la thyroïde a soulevé en France la question de l'évaluation des risques attribuables à l'exposition de la population générale aux retombées de

l'accident de Tchernobyl [Verger *et coll.*, 2001; Verger *et coll.*, 2003]. Mais, l'évaluation des risques de cancer de la thyroïde radio-induit pose de nombreux problèmes méthodologiques et impose l'utilisation d'une démarche scientifiquement rigoureuse. Tout d'abord, comme nous l'avons vu précédemment, aucune étude épidémiologique ne permet aujourd'hui de fournir une relation dose-réponse parfaitement adaptée à une irradiation mixte (externe et interne) de la glande thyroïde. Le choix et l'usage d'une relation dose-réponse issue de la littérature scientifique nécessite ainsi de nombreuses hypothèses et inférences qui doivent être explicitées. D'autre part, en raison de la nette tendance à l'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde, la projection des risques radio-induits, sur des périodes plus ou moins longues, impose l'analyse et la prise en compte de la tendance spontanée de la maladie dans les évaluations quantitatives des risques. Enfin, l'analyse des incertitudes associées aux données utilisées pour l'évaluation des risques de cancer de la thyroïde demeure aujourd'hui une importante difficulté méthodologique.

L'objectif de ce travail est d'adapter la méthode d'évaluation quantitative des risques afin de quantifier le nombre de cas de cancer de la thyroïde attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France. Ce travail est fondé sur une exploitation des données et des connaissances acquises sur les relations dose-réponse, sur les données d'incidence des cancers de la thyroïde et sur les expositions de la population générale. Les hypothèses et les incertitudes sous-jacentes, les conditions et les limites d'application des modèles de risque sont discutées afin de fournir des éléments d'interprétation des résultats et de formuler des recommandations pour les futures évaluations des risques.

Matériel et méthodes

La méthode utilisée pour la quantification du risque de cancer de la thyroïde attribuable aux retombées radioactives de l'accident de Tchernobyl est celle de l'évaluation des risques sanitaires qui s'articule en 4 étapes [National Research Council, 1983; Covello et Merkhofer, 1993]. Ce travail s'appuie sur une recherche et une analyse critique des données disponibles en France.

Identification des dangers

Les effets sanitaires qui peuvent résulter d'une exposition aux rayonnements ionisants après un accident dans une centrale nucléaire sont divers (cancers, malformations...) et peuvent aussi être dus à d'autres causes. Le 26 avril 1986, le réacteur n°4 de la centrale nucléaire de Tchernobyl (Ukraine) a explosé. Pendant les 10 jours qui ont suivi, des quantités

considérables de radionucléides ont été rejetées dans l'atmosphère. Les deux familles de radionucléides les plus importantes dans ces rejets étaient les iodes (iode 131, iode 132/tellure 132, iode 133) et les césium (césium 137, césium 134) [UNSCEAR, 2000]. Les régions les plus contaminées ont été le sud de la Bélarussie, le nord de l'Ukraine et les régions de Briansk et Kaluga en Russie.

Par le passé, plusieurs accidents précédant celui de Tchernobyl en 1986 se sont produits : Kyshtym (1957), Windscale (1957), Three Mile Island (1979), Goiânia 1987, Juarez (1984) [Verger et Winter, 1998]. Trois types d'effets peuvent être rencontrés lors de ce type d'événement :

- ☞ les effets sanitaires directement liés à l'exposition aux rayonnements ionisants,
- ☞ les effets "indirects", liés à la catastrophe elle-même, tels que le stress, les effets psychologiques, les effets liés à des modifications de comportement (habitudes alimentaires par exemple),
- ☞ les effets "évoqués", c'est-à-dire l'augmentation de la fréquence de maladies a priori non liées aux rayonnements ionisants mais sur lesquelles des questions sont posées par le public, les professionnels de santé,..., quant à leurs relations avec l'accident.

Dans le cadre de cette thèse, seuls les effets stochastiques directement liés à l'exposition aux rayonnements ionisants ont été considérés à savoir la survenue d'un cancer.

Le délai minimum entre l'exposition et la détection d'un excès de cancers varie selon l'organe ou le tissu exposé : 3 à 4 ans pour les leucémies, environ dix ans ou plus pour les tumeurs solides (cancers du côlon, du sein, du poumon...). Les organes cibles sont différents selon les types de radionucléides rejetés et l'importance des excès de cancer dépend de la quantité totale de radioactivité rejetée dans l'environnement. Il n'y a pas de type de cancer qui soit spécifique d'une exposition aux rayonnements ionisants ; de multiples autres causes ou facteurs de risque peuvent intervenir, voire interagir avec les rayonnements. Néanmoins, une augmentation sans précédente de l'incidence des cancers de la thyroïde a été observée dans l'ensemble des 3 régions les plus contaminées par les retombées de l'accident de Tchernobyl en 1986 [Bard, Verger et Hubert, 1997]. En dehors des cancers de la thyroïde, aucune augmentation *significative* des taux de cancers solides n'a pu être démontrée depuis l'accident de Tchernobyl dans les trois pays les plus contaminés. Le principal effet détecté jusqu'à présent est l'augmentation des cancers de la thyroïde initialement observée chez les enfants et les adolescents [Kazakov, et al. 1992]. Il ressort du bilan des conséquences sanitaires de l'accident de Tchernobyl que la glande thyroïde a constitué la cible principale des retombées

radioactives du fait de la proportion importante d'iodes radioactifs. Une nette augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde a d'ailleurs été observée dans les pays les plus exposés aux retombées de l'accident de Tchernobyl (Belarus, Ukraine et Russie) [UNSCEAR, 2000; Ivanov *et coll.*, 2003]. Bien que les retombées sur le territoire français soient largement inférieures à celles de Bélarussie, d'Ukraine ou de Russie, nous avons fait le choix de considérer les cancers de la thyroïde comme danger lié aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France.

Estimation de la relation dose-réponse

L'exposition aux rayonnements ionisants est le facteur de risque des cancers de la thyroïde le mieux étudié même si aujourd'hui, d'autres sont établis ou suspectés [Schlumberger, 1995; UNSCEAR, 2000; Ivanov *et coll.*, 2003]. Comme nous l'avons vu précédemment, un nombre important d'études épidémiologiques ont été publiées dans la littérature scientifique au cours des 20 dernières années [UNSCEAR, 2000]. Toutes ces études ne peuvent pas être considérées dans leur intégralité. Une difficulté a donc été de choisir une relation dose-réponse pertinente dans le contexte d'exposition considéré dans cette évaluation des risques. Les principaux résultats disponibles viennent d'études de cohorte portant sur des patients ayant subi une irradiation externe à visée médicale de la tête et du cou et de l'étude des survivants de Hiroshima et de Nagasaki [Shore, 1992]. Actuellement, les études épidémiologiques publiées ne permettent pas de fournir un modèle de risque et un coefficient de risque qui soit parfaitement adapté au calcul du risque associé à l'exposition d'une population générale aux retombées d'un accident nucléaire du même type que celui de Tchernobyl (iode 131). C'est pourquoi nous avons fait le choix d'utiliser les résultats issus de l'analyse conjointe de 5 études épidémiologiques réalisées dans un contexte d'irradiation externe pour évaluer le risque de cancer de la thyroïde associé à l'exposition aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France [Ron *et coll.*, 1995]. L'utilisation de modèles de risque d'irradiation externe paraît justifiée par le fait que les rayonnements émis par l'iode 131 (rayonnements bêta et gamma) et les rayonnements gamme ou X (irradiation externe) ont des effets biologiques qualitativement proches.

Les résultats d'une analyse conjointe de 5 études de cohorte sur les risques de cancer de la thyroïde consécutifs à des irradiations externes de la glande thyroïde nous sont apparus adaptés : cette analyse réunit les informations recueillies dans les principales études épidémiologiques de cohortes publiées portant sur des personnes irradiées pendant l'enfance [Ron *et coll.*, 1995]. Les principales caractéristiques des 5 études incluses dans l'analyse conjointe sont présentées dans le tableau ci-dessous.

Tableau 28 : Description des 5 études incluses dans l'analyse conjointe d'E. ron et al. [Ron *et coll.*, 1995].

Études (lieux)	Sujets (n)		Durée de suivi (années)	Age moyen à l'exposition	ERR par Gy	ERA 10 ⁻⁴ PA.Gy
	Exposés	Non exposés				
Bombardements de Hiroshima et de Nagasaki (Japon)	41 234	38 738	24	27	4,7 (1,7 – 10,9)	2,7 (1,2 – 3,6)
Thymus (Rochester)	2 475	4 991	35	0,1 (0 – 1)	9,1 (3,6 – 28,8)	2,6 (1,7 – 3,6)
Tinea Capitis (Israel)	10 834	16 226	30	7 (0 – 15)	32,5 (14,0 – 57,1)	7,6 (2,7 – 13,0)
Tonsils (Chicago)	2 634	0	33	4 (0 – 15)	2,5 (0,6 – 26,0)	3,0 (0,5 – 17,1)
Tonsils (Boston)	1 192	1 063	29	6 (0 – 18)	1,1 (0,4 – 29,4)	

L'analyse de Ron et al. fournit les estimations les plus récentes de coefficients de risque synthétiques à partir de données épidémiologiques individuelles validées [Ron *et coll.*, 1995]. Le nombre total de cas observés dans ces études est important (473) et l'intervalle des niveaux de dose à la glande thyroïde est large : les doses à la thyroïde reçues par les sujets inclus dans ces études sont comprises entre 0,01 Gy et quelques dizaines de Gray. La relation dose-réponse décrivant le mieux les données disponibles dans les différentes études est linéaire. L'ERR par Gy issu de l'analyse conjointe a été estimé à 7,7 (IC à 95 % : 2,1 – 28,7). Aucune des 5 études incluses dans cette analyse conjointe n'a une influence prédominante sur l'estimation de l'ERR. L'ERR ajusté chez les femmes est environ deux fois celui ajusté chez les hommes. Cette différence en fonction du sexe n'est cependant pas statistiquement significative. L'analyse de la relation dose-réponse en fonction de l'âge à l'exposition montre des variations significatives : pour les classes d'âge à l'exposition de 5-9 ans et 10-14 ans, les coefficients de risques sont respectivement 2 fois et 5 fois plus faibles que celui de la classe d'âge à l'exposition de 0-4 ans. En l'absence d'ERR publié par classe d'âge à l'exposition, ceux-ci ont été, pour les besoins de la présente étude, fixés par approximation en considérant que l'ERR pour les moins de 15 ans est la somme des ERR pour chaque classe d'âge considérée (0-4, 5-9 et 10-14) pondérée par les proportions de cas observées dans chacune de ces classes dans l'étude de Ron et al. [Ron *et coll.*, 1995; Land, 1997] (Tableau 29). Les distributions des ERR par classe d'âge apparaissent de type log-normales. Nous avons donc

considéré 4 distributions log-normales (Tableau 29). Ces distributions ont été tronquées afin de rendre impossible les valeurs d'ERR inférieures à -1.

Les résultats de plusieurs études ont conduit certains auteurs à considérer que le pouvoir carcinogène de l'iode 131 est inférieur à celui des irradiations externes X et gamma. Les organismes scientifiques internationaux ont introduit un coefficient appelé « coefficient d'efficacité relative (CER) [NCRP, 1985; BEIR committee, 1990; Shore, 1992]. Basé sur des données comparatives recueillies dans des études expérimentales et dans des études épidémiologiques, celui-ci exprime le rapport entre le risque de cancer de la thyroïde lié à l'iode 131 et le risque de cancer de la thyroïde lié à l'irradiation externe. Le rapport NCRP n°80 propose des valeurs du CER pour l'iode 131 comprise entre 0,1 et 1 et recommande l'utilisation d'un CER de 0,33 pour des doses à la thyroïde comprises entre 0,06 et 15 Sv [NCRP, 1985]. Aussi, le BEIRV rapporte l'analyse de 8 cohortes (6 d'enfants et 2 d'adultes) exposées à une irradiation interne par l'iode 131. Cette analyse montre un ration de risque (iode 131 versus irradiation externe) de 0,66 (IC à 95 % : 0,14 – 3,15) [BEIR committee, 1990]. En l'absence de consensus au sein de la communauté scientifique sur la valeur de ce CER nous avons fait le choix d'utiliser 3 valeurs de CER : 1, 0,66 et 0,33.

Tableau 29 : Coefficients d'Excès de Risque Relatif par classe d'âge à l'exposition retenus pour l'évaluation quantitative des risques.

Classe d'âge à l'exposition	Excès de risque relatif par Gy	Intervalle de confiance à 95 %
0-6 mois	9,90	(0,64 – 36,93)
7 mois – 4 ans	9,90	(0,64 – 36,93)
5 ans – 9 ans	4,95	(0,32 – 18,64)
10 ans – 14 ans	1,98	(0,17 – 7,40)

L'analyse conjointe proposée par Ron et al. propose également un modèle de risque absolu : l'ERA par Gy a été estimé à $4,4 \cdot 10^{-4}$ personnes années (IC à 95 % : 1,9 – 10,1) [Ron et coll., 1995]. Ce modèle de risque n'a pas été retenu dans le cadre de notre étude. La principale raison vient de ce que l'estimation de l'ERA a été fortement influencée par les modifications de la méthode de détection et de diagnostic qui sont intervenues au cours du temps dans certaines études incluses dans cette analyse. En effet, dans l'étude effectuée à Chicago aux Etats-Unis sur les patients irradiés pendant l'enfance pour amygdalite, l'ERA (pour 10^4 personnes années) passe de 2,4 avant 1974 à 45,2 après 1974, date à partir de laquelle un programme de dépistage intensif a été introduit. Ces changements ayant été effectués

graduellement au cours du temps, leur effet précis sur l'estimation de l'ERA ne peut pas être quantifié ni séparé de l'influence du temps écoulé depuis l'exposition. Un programme de dépistage sous forme de deux examens par an a aussi été appliqué dans l'étude de cohorte portant sur les survivants des bombardements de Hiroshima et de Nagasaki. L'utilisation de l'ERA pour quantifier le risque de cancer de la thyroïde associé aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France ne nous a ainsi pas semblé raisonnable.

Dans la plupart des études épidémiologiques s'intéressant au risque de cancer de la thyroïde radio-induit, l'incidence des cancers de la thyroïde commence à augmenter 5 à 10 ans après l'irradiation [Shore, 1992; Schlumberger, 1995; Shore et Xue, 1999]. La majorité des tumeurs surviennent entre 15 et 30 ans après l'irradiation et par la suite, l'incidence ne semble pas varier de manière significative. Dans cette évaluation de risque, nous avons retenu un temps de latence compris entre 5 et 30 ans entre l'exposition aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France et l'augmentation du risque de cancer de la thyroïde.

Estimation des expositions

Population

Les régions de France métropolitaine ont été très diversement exposées aux retombées de l'accident de Tchernobyl en 1986 [Renaud *et coll.*, 1997]. La région la plus touchée est la partie la plus à l'Est (Figure 16).

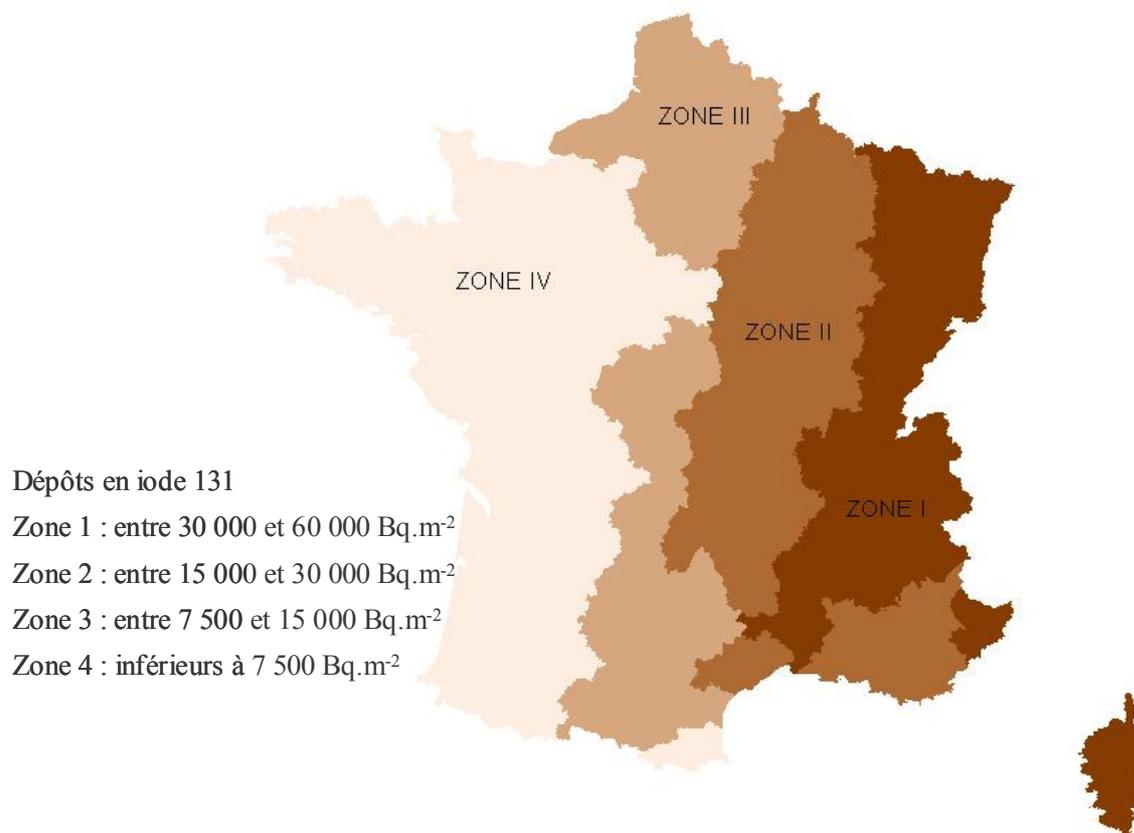


Figure 16 : Carte des dépôts moyens estimés d'iode 131 dus aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France en 1986 [Maubert *et coll.*, 1997; Verger *et coll.*, 2003].

Les activités surfaciques en iode 131 ont été estimées à l'aide du logiciel ASTRAL à partir des concentrations mesurées dans le lait de vache et dans les légumes-feuilles par l'OPRI [Maubert *et coll.*, 1997].

Cette évaluation des risques concerne uniquement les enfants qui avaient moins de 15 ans en 1986 et qui vivaient dans la zone 1. Seuls les enfants qui avaient moins de 15 ans en 1986 ont été considérés dans cette étude car ils constituent la population la plus à risque de développer un cancer de la thyroïde après une irradiation de la glande thyroïde : aucune étude épidémiologique n'a pu mettre en évidence jusqu'à présent de risque significatif chez l'adulte [Thompson *et coll.*, 1994; UNSCEAR, 2000].

Notre étude a donc porté sur environ 2 295 000 individus soit environ 22 % de la population française âgée de moins de 15 ans. Les données de population sont basées sur le recensement de la population française de 1990. Au moment de l'accident, 153 438 enfants ayant entre 0 et 6 mois, 614 127 enfants ayant entre 7 mois et 4 ans, 776 400 enfants ayant entre 5 et 9 ans et 751 000 enfants ayant entre 10 et 14 ans vivaient dans la zone 1.

Cette population a été considérée comme une cohorte que nous avons fait vieillir en utilisant les données de mortalité par âge, sexe et année. Au moment de l'étude, les taux de mortalité étaient disponibles entre 1986 et 1999 et nous ont été fournis par le service commun 8 de l'INSERM. Ces taux varient très peu d'une année à l'autre pour les âges considérés : les individus entre 15 et 50 ans [Pavillon et Jouglu, 2003]. C'est pourquoi, nous avons appliqué les mêmes taux de mortalité entre 1999 et 2007.

Estimation des doses à la thyroïde

A la demande de la Direction Générale de la Santé, une estimation des doses à la thyroïde a été réalisée pour les enfants français à la suite de l'accident de Tchernobyl en 1986 [Vidal et Renaud, 2000]. Les niveaux moyens de dépôts radioactifs sur les zones agricoles ont été estimés à partir des mesures d'iode 131 et de césium 137 en France réalisées au cours des mois de mai et juin 1986. Les activités spécifiques des produits alimentaires et les doses associées à leur ingestion ont été estimées pour les catégories d'aliments suivants : lait et ses produits dérivés, fruits et légumes, viandes [Renaud *et coll.*, 1997; Vidal et Renaud, 2000]. L'ingestion de lait maternel et l'ingestion accidentelle de terre ont aussi été considérées. Ces activités spécifiques ont été combinées aux données françaises sur le régime alimentaire dans le but d'estimer une dose moyenne à la thyroïde par classe d'âge au moment de l'exposition [Vidal et Renaud, 2000]. Les doses équivalentes à la glande thyroïde associées à l'ingestion de produits alimentaires contaminés ont été estimés en utilisant le logiciel « ASTRAL » pour 5 classes d'âge au moment de l'accident : 3 mois, 1 an, 5 ans, 10 ans et adultes (Tableau 30) [Maubert *et coll.*, 1997]. Le logiciel « ASTRAL » a aussi été utilisé pour calculer les doses à la thyroïde attribuables à l'inhalation d'iode 131 présent dans l'air au cours du passage du nuage radioactif issu de l'accident de Tchernobyl en France en 1986. Les doses de rayonnements ionisants reçues à la suite des retombées de l'accidents de Tchernobyl en France sont essentiellement dues à l'ingestion de produits contaminés par de l'iode 131. L'irradiation externe de la glande thyroïde issue des retombées de l'accident de Tchernobyl en France est de l'ordre de 0,1 mSv. De fait, l'irradiation externe n'a pas été considérée pour estimer la dose équivalente à la thyroïde associée aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France [Renaud *et coll.*, 1997]. L'ingestion de césium et de ruthénium présents dans le nuage a aussi participé de façon très marginale à la dose à la glande thyroïde. Les doses moyennes estimées en France sont approximativement 100 fois plus faibles que celles reçues par les enfants de Bélarussie [UNSCEAR, 2000].

Tableau 30 : Distributions des doses à la thyroïde (mSv) estimées dans la zone 1 par classe d'âge et par scénario de dépôts.

Age à l'exposition	Niveaux de dépôt	Dose équivalente à la glande thyroïde					
		Moyenne	Écart-type	Centiles 5 ^{ième}	95 ^{ième}	Minimum	Maximum
0 – 6 mois	Bas	1,06	0,52	0,43	2,08	0,15	3,54
	Moyen	1,59	0,80	0,64	3,13	0,22	6,11
	Haut	2,12	1,04	0,86	4,14	0,31	7,53
7 mois – 4 ans	Bas	6,66	1,73	4,20	9,86	2,45	13,59
	Moyen	9,83	2,52	6,22	14,50	3,59	19,02
	Haut	13,07	3,40	8,26	19,34	4,32	27,16
5 ans – 9 ans	Bas	3,68	0,99	2,28	5,52	1,26	7,38
	Moyen	5,44	1,48	3,35	8,19	1,85	11,26
	Haut	7,24	1,95	4,48	10,85	2,53	14,81
10 ans – 14 ans	Bas	1,83	0,53	1,09	2,82	0,56	3,74
	Moyen	2,71	0,78	1,62	4,16	0,85	5,73
	Haut	3,60	1,03	2,16	5,52	1,07	7,78

De nombreuses incertitudes existent autour des estimations de dose à la thyroïde associées aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France. Les niveaux de dépôts d'iode 131 sur le territoire français qui ont servi au calcul des activités spécifiques des produits alimentaires ne sont pas connus précisément. Ainsi, dans la zone 1, les dépôts en iode 131 pendant les retombées de l'accident de Tchernobyl en 1986, sont aujourd'hui estimés entre 30 000 et 60 000 Bq.m⁻³ [Renaud *et coll.*, 1997; Vidal et Renaud, 2000]. Le manque de mesures disponibles pour estimer ces dépôts ne nous permet pas de définir une distribution pour ces dépôts. C'est pourquoi, afin d'obtenir des doses à la glande thyroïde, 3 niveaux de dépôts ont été considérés (30 000 Bq.m⁻³, 45 000 Bq.m⁻³ et 60 000 Bq.m⁻³). Nous qualifierons ces niveaux de « bas », « moyen » et « haut » (Tableau 30). Les doses équivalentes à la glande thyroïde estimées sont très dépendantes des consommations alimentaires des individus exposés. Les régimes alimentaires peuvent être très variables au sein d'une population aussi importante que celle considérée dans notre étude. Afin de tenir compte de cette variabilité, une analyse des incertitudes liées aux consommations alimentaires a fait l'objet d'une étude spécifique au sein de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire [Vidal, 2001]. Les sources d'incertitudes prise en compte dans cette étude sont les quantités consommées pour chaque catégorie d'aliment et pour chaque classe d'âge. Les distributions des doses par classe d'âge et par niveau de dépôts apparaissent de type log-normales. Nous avons donc considéré

12 distributions log-normales, tronquées à gauche en 0 pour représenter les distributions de doses équivalentes à la thyroïde pour les trois niveaux de dépôts d'iode 131 dans la zone 1 et pour les 4 classes d'âge (Tableau 30).

Caractérisation des risques

Calcul du nombre de cas spontanés de cancer de la thyroïde

La relation dose-réponse que nous avons retenu pour l'évaluation quantitative du risque de cancer de la thyroïde associé aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France est un modèle de risque relatif. Ce type de modèle impose la connaissance de l'incidence spontanée sur l'ensemble de la période de calcul des risques de cancer radio-induit. Dans le cas des cancers de la thyroïde radio-induits, le temps de latence peut être très long : dans notre étude nous le considérons a priori compris entre 5 et 30 ans après l'exposition. Du fait d'une forte hausse de l'incidence spontanée des cancers de la thyroïde observée depuis plus de 20 ans en France, donc bien avant 1990, il est apparu indispensable de tenir compte de cette tendance pour le calcul du nombre de cas de cancer de la thyroïde associé aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France. L'incidence spontanée des cancers de la thyroïde chez les 0-60 ans entre 1991 et 2016 doit donc être estimée.

Sources de données épidémiologiques sur les cancers de la thyroïde en France

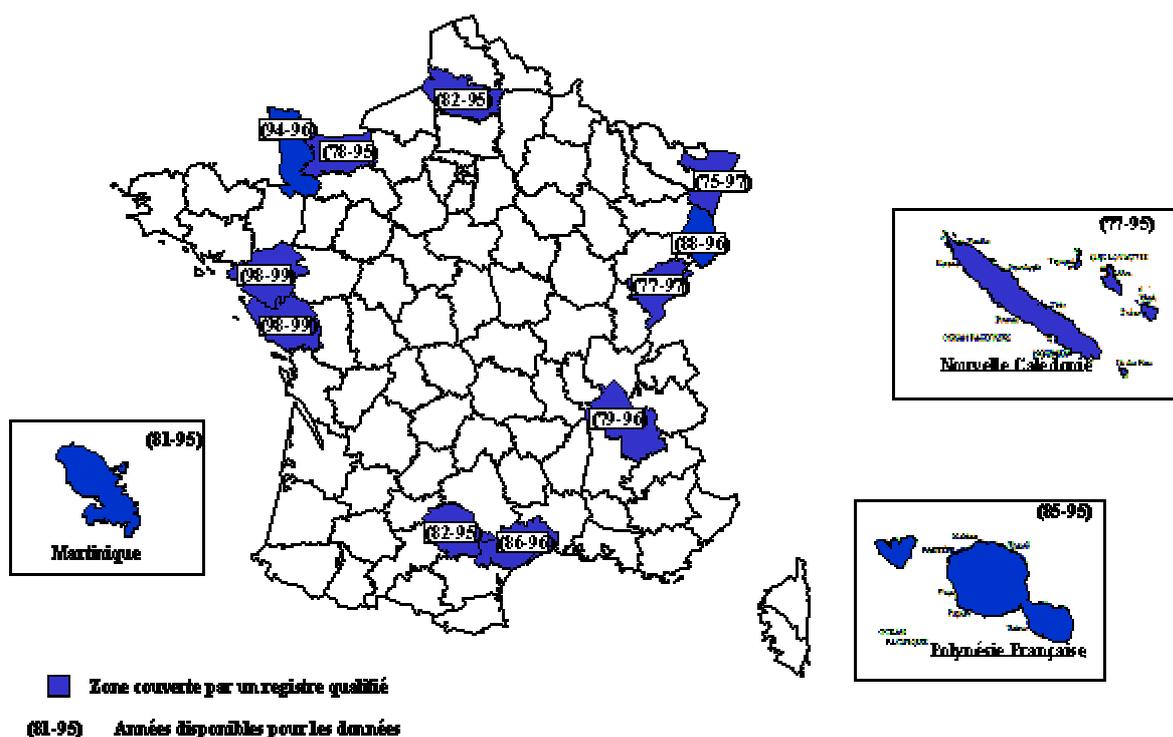
La France ne possède pas de registre national qui permette d'enregistrer tous les cas incidents de cancer de la thyroïde. Plusieurs registres de cancer existent à l'échelle des départementales et se sont regroupés pour former le réseau FRANCIM. Un état des lieux des sources et des données existantes en France a été réalisé par un groupe de travail de l'InVS à la demande du Ministre chargé de la santé [Leenhardt, Grosclaude et Chérié-Challine, 2002]. L'objectif était de mener une réflexion sur l'opportunité et la faisabilité de la mise en place d'un dispositif national de surveillance des cancers de la thyroïde en France. Le groupe a procédé à un recensement des bases de données possédant des informations administratives et médicales potentiellement utilisables pour la surveillance du risque de cancer. Plusieurs types de base de données ont ainsi été inventoriés. Cependant, seules les bases de données à vocation épidémiologique nous intéressent ici et plus particulièrement les registres de cancer. En France, 3 grands types de registre peuvent être différenciés :

- ☞ Les registres « généraux » sont au nombre de 13 et couvrent 11 départements métropolitains (Bas-Rhin, Calvados, Doubs, Haut-Rhin, Hérault, Isère, Loire Atlantique, Manche, Somme, Tarn et Vendée) et 3 départements ou territoires d'outre-mer dans les DOM-TOM (Martinique, Nouvelle Calédonie et Polynésie).

Ces registres collectent des informations sur l'ensemble des tumeurs malignes survenant dans la population dans chaque département considéré. Ils sont a fortiori capables de donner l'information nécessaire sur les cancers de la thyroïde.

- ☞ Le registre spécialisé des cancers de la thyroïde dit de « Champagne Ardennes » et qui ne couvre en fait que les 2 départements de la Marne et des Ardennes.
- ☞ Les registres de l'enfant (0-14 ans), avec d'une part des registres régionaux qui existent déjà depuis plusieurs années, et d'autre part la constitution d'un registre national des tumeurs solides qui a débuté son activité en l'an 2000.

En 1986, la France disposait de registres généraux de cancers dans six départements. Ce dispositif a été étendu et comprend en 1999 treize registres généraux de cancer qualifiés par le CNR, dont dix couvrant onze départements, soit environ 13 % de la population générale métropolitaine (Figure 17).



Source : *InVS - DMCT*

Figure 17 : Registres généraux des cancers – Situation au 31 décembre 1999.

Dans le cadre de ce travail, nous avons retenu les 6 registres départementaux de cancer qui fournissent des données d'incidence de cancer de la thyroïde par âge et par sexe sur une période d'environ 20 ans (1978-1997) (Figure 18). Les données d'incidence rapportées par

ces registres nous ont été fournies par le réseau FRANCIM dans le cadre d'une collaboration particulière. Ces données ont été analysées par période de 5 ans pour estimer une tendance temporelle moyenne par âge et par sexe. Cette tendance a été utilisée pour projeter l'incidence spontanée des cancers de la thyroïde sur l'ensemble de la période de calcul.

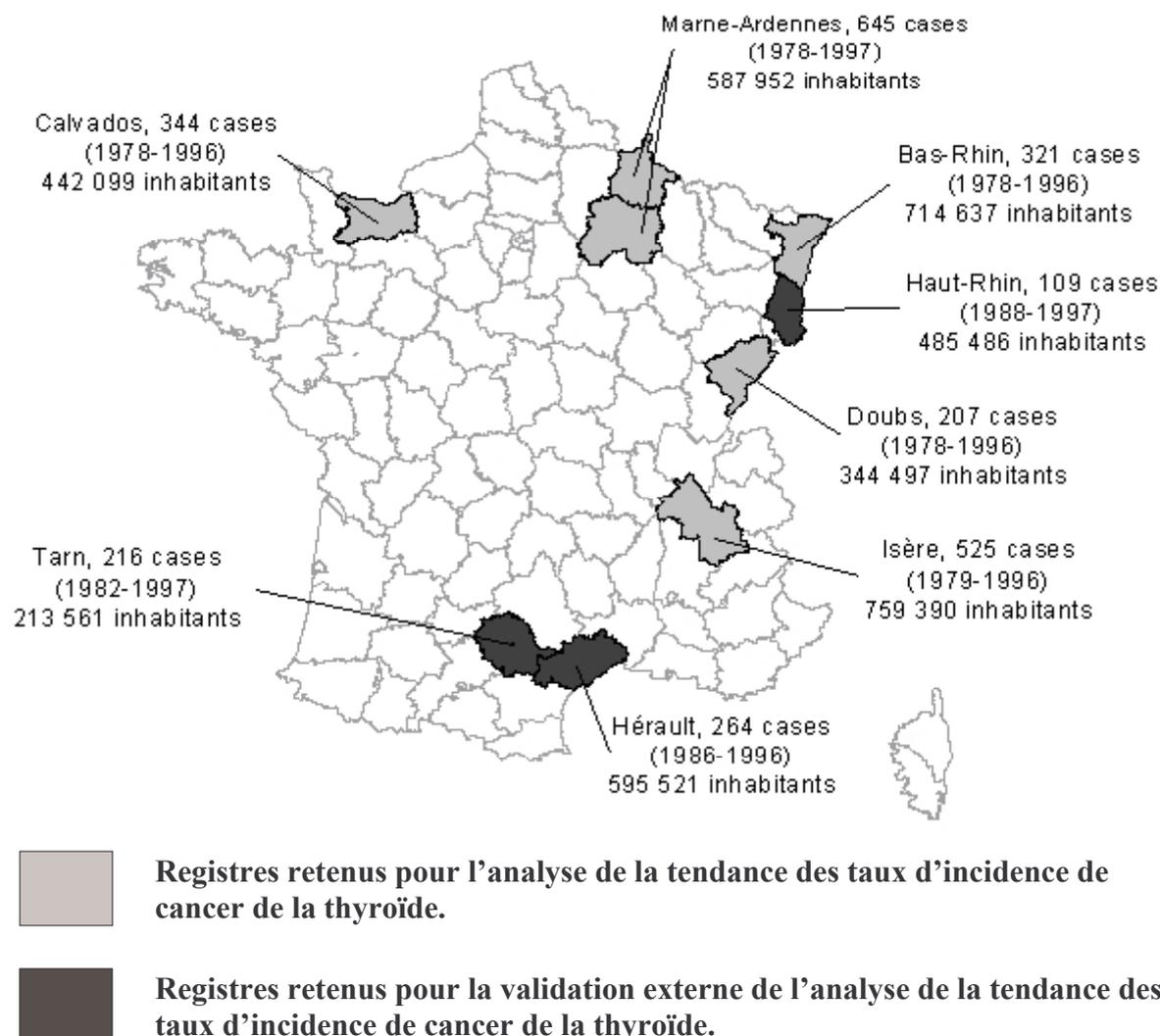


Figure 18 : Registres retenus pour l'analyse de la tendance des taux d'incidence des cancers de la thyroïde en France.

Facteurs de variation de l'incidence des cancers thyroïdiens

Variation en fonction de l'âge

Comme la grande majorité des cancers, l'incidence augmente fortement avec l'âge. Alors que la maladie est extrêmement rare chez les jeunes (1,46 cas de cancer de la thyroïde incidents pour 100 000 enfants de moins de 15 ans, en 1995), l'incidence des cancers de la thyroïde augmente fortement à partir de 15 ans. Un pic d'incidence existe à 50-54 ans chez les femmes

et à 70-74 ans chez les hommes [Colonna *et coll.*, 2002; Leenhardt, Grosclaude et Chérié-Challine, 2002].

Variation en fonction du sexe

Les cancers de la thyroïde sont beaucoup plus fréquents chez les femmes : l'incidence est en moyenne selon les classes d'âge 3 fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes [Colonna *et coll.*, 2002; Leenhardt, Grosclaude et Chérié-Challine, 2002].

Variation en fonction du type histologique

Les cancers thyroïdiens peuvent être classés en 4 types histologiques principaux : les papillaires, les folliculaires, les anaplasiques et les médullaires (cancers à petites cellules). Les caractéristiques épidémiologiques et cliniques de ces 4 types histologiques de cancers thyroïdiens sont différentes (Tableau 31). Les cancers papillaires sont les plus fréquents (40 à 70 % des cancers de la thyroïde en France) et prédominent chez le sujet jeune. Ils ont un bon pronostic vital. Les cancers vésiculaires représentent 10 à 40 % des cancers de la thyroïde en France et ont un pronostic vital moins bon que les cancers papillaires. Les cancers de la thyroïde de type anaplasique et médullaire ne représente que 10 % des cancers de la thyroïde en France. Ils possèdent le pronostic vital le plus incertain des cancers de la thyroïde [Colonna *et coll.*, 2002; Leenhardt, Grosclaude et Chérié-Challine, 2002].

Tableau 31 : Caractéristiques cliniques et épidémiologiques par type histologique des cancers de la thyroïde en France.

Types histologiques	Papillaires	Vésiculaires	Anaplasiques	Petites cellules et médullaires
Part relative des cancers de la thyroïde	40 à 70 %	10 à 40 %	< 5 %	< 5 %
Évolution de l'incidence	Augmentation	Stable	Diminution	Diminution
Facteurs favorisant	Sujets jeunes, rayonnements ionisants	Rayonnements ionisants	Génétiques	Génétiques
Type de dissémination tissulaire	Lymphatique	Sanguine	Lymphatique et sanguine	
Pronostic	Bon	Moins bon que papillaires	Évolution rapide	Le plus incertain

Variations spatio-temporelles

Le rapport de l'Institut de Veille Sanitaire sur la mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique nationale des cancers thyroïdiens rapporte une variation géographique du

taux d'incidence des cancers de la thyroïde en France [Leenhardt, Grosclaude et Chérié-Challine, 2002]. Celle-ci semble être plus importante chez les femmes. L'incidence la plus élevée est observée dans le Tarn, le Calvados et en Champagne-Ardenne. L'incidence la plus basse est observée en Alsace. Aucun gradient Nord-sud ou Est-ouest n'est cependant visible.

Méthode statistique

L'analyse de la tendance temporelle de l'incidence des cancers de la thyroïde en France a été réalisée séparément chez les hommes et chez les femmes à partir des 6 registres français qui fournissent des données entre 1978 et 1997. Les cas de cancer de la thyroïde incidents diagnostiqués chez des patients âgés entre 10 et 59 ans ont été inclus (2 042 cas entre 1978 et 1997 dont 1 585 (78 %) chez des femmes). Les cas de cancer de la thyroïde chez les enfants de moins de 10 ans sont exclus du fait de leur rareté [Ménégoz *et coll.*, 1997]. Les cas incidents chez les personnes âgées de plus de 60 ans au moment du diagnostic sont également exclus. Aucune augmentation statistiquement significative du risque de cancers de la thyroïde radio-induit n'a été démontrée après une exposition aux RI à un âge à l'exposition supérieur à 20 ans [Shore, 1992; Ron *et coll.*, 1995; Ivanov *et coll.*, 2003]. De plus, au-delà d'une période de 20 ans suivant l'exposition, l'excès de risque relatif de cancer thyroïdien diminue de 6 % par an [Little *et coll.*, 1991]. Si on considère un enfant exposé à l'âge de 20 ans, sa probabilité d'excès de cancer thyroïdien induit par l'exposition devient négligeable plus de 40 ans après l'exposition c'est à dire lorsqu'il aura atteint plus de 60 ans.

Modélisations

L'évolution temporelle des taux d'incidence des cancers de la thyroïde est modélisée par des modèles âge période cohorte (apc) [Clayton et Schiffers, 1987; Clayton et Schiffers, 1987; Heuer, 1997]. Ces modèles supposent que le nombre de cas de cancers observés dans chacune des strates d'âge et de période calendaire suit une distribution de Poisson [Clayton et Schiffers, 1987; Clayton et Schiffers, 1987; Holford, 1991; Holford, 1992] et s'écrivent de la manière suivante :

$$\log (D_{apc} / N_{apc}) = \mu + \alpha_a + \beta_p + \gamma_c$$

où D_{apc} et N_{apc} sont respectivement le nombre de cas de cancer incident et la population à risque (personnes-années) dans la $a^{ième}$ classe d'âge, au cours de la $p^{ième}$ période, α_a est l'effet de l'âge, β_p est l'effet de la période, γ_c est l'effet de la cohorte et μ est une constante.

Ce modèle pose un problème de dépendance entre les effets de l'âge, de la période et de la cohorte : cohorte = période - âge [Holford, 1991; Tarone et Chu, 1996]. On peut alors considérer des modèles restreints comportant seulement l'âge au diagnostic et soit la période calendaire soit la cohorte de naissance. Lorsque la tendance temporelle est linéaire, le modèle ajusté obtenu est appelé âge dérive (A_aD) [Clayton et Schiffers, 1987] et se caractérise par un effet période similaire à un effet cohorte pour un âge au diagnostic fixé. Lorsque la tendance temporelle est non linéaire, les données peuvent être décrites par un polynôme [Coleman *et coll.*, 1993]. Sans information a priori sur le modèle le plus approprié, un modèle général doit être ajusté. Il s'écrit :

$$\log (D_{apc} / N_{apc}) = \mu + \alpha'_a + a(\text{age}) + \beta'_p + p(\text{période}) + \gamma'_c + c(\text{cohorte})$$

où a(age), p(période) et c(cohorte) sont les polynômes décrivant les effets non linéaires associés respectivement à l'âge, la période et la cohorte. En présence d'une tendance temporelle significative, liée à la période ou à la cohorte, le modèle doit être choisi parmi l'un des 4 modèles A_aP_pC_c, A_aP_p, A_aC_c et A_aD où a, p et c sont les degrés des polynômes. Nous avons utilisé une méthode pas à pas ascendante pour établir le degré de ces polynômes par des tests de rapport de vraisemblance et en appliquant un critère de parcimonie. Les intervalles de confiance à 90 % sont estimés à partir de la table de variance co-variance.

Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel STATA[®] [StataCorp, 2001].

Validations

Afin de connaître la contribution individuelle des registres à l'estimation du taux d'incidence moyen du cancer de la thyroïde sur la dernière période d'observation, nous avons utilisé la procédure Jackknife (validation interne) [StataCorp, 2001]. Nous ré-estimons ainsi les paramètres des modèles apc choisis en retirant un registre sur six, chaque registre à son tour pour calculer les taux d'incidence pour 100 000 personnes du cancer de la thyroïde sur N moins 1 registre. Des mesures appelées « pseudo-values » sont calculées pour chaque taux d'incidence calculé sur N moins 1 registres. Ces « pseudo-values » reflètent l'influence du registre retiré sur le calcul du taux d'incidence et sont définies comme

$$\hat{\sigma}^2_{(Jackknife\ rate)} = \frac{N-1}{N} \sum_{i=1}^N (\hat{\lambda}_i - \hat{\lambda}_j)^2$$

où N est le nombre de registres inclus dans l'analyse, $\hat{\lambda}_j$ est le taux pour 100 000 personnes estimé sur les N registres, $\hat{\lambda}_i$ est le taux pour 100 000 personnes estimé sur les N registres moins le registre i .

Nous avons vérifié si les taux moyens par classe d'âge et par sexe estimés pouvaient être transposés à d'autres populations que celles couvertes par les registres inclus dans l'étude (validation externe). Nous avons comparé les taux d'incidence par âge et par sexe prédits par le modèle de projection aux taux d'incidence moyens observés dans l'ensemble des régions françaises couvertes par un registre. Cette comparaison est effectuée pour la période 1993-1997. En plus des six registres retenus pour la modélisation apc, 3 autres registres sont disponibles : le Haut-Rhin, l'Hérault et le Tarn (Figure 18). Hors-mis les 6 registres inclus dans l'étude, ces trois registres sont les seuls possédant des données d'incidence de cancer de la thyroïde entre 1993 et 1997 en France.

Projection des taux d'incidence spontanée

Les taux d'incidence spontanée des cancers de la thyroïde ont été projetés par période de 5 ans pour les classes d'âge en 1986 suivantes : 0-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans. Les projections sont réalisées séparément chez les hommes et les femmes et selon 2 scénarios d'évolution : l'un projette une incidence constante à partir de 1997 (scénario bas) ; l'autre projette la tendance estimée sur la période 1978-1997 en appliquant les paramètres des modèles apc (scénario haut). Afin de rester réaliste, nous n'avons pu projeter les taux d'incidence que jusqu'en 2007 (Figure 19). En effet, nous ne disposons de données d'incidence que sur une fenêtre d'observation de 20 ans : nous considérons qu'il n'est pas raisonnable de projeter les taux d'incidence sur plus de 10 ans. La période d'étude nous a donc conduit à considérer 8 classes d'âge, 5 périodes calendaires et les deux sexes. Ainsi, nous avons obtenu 80 distributions normales de taux d'incidence.

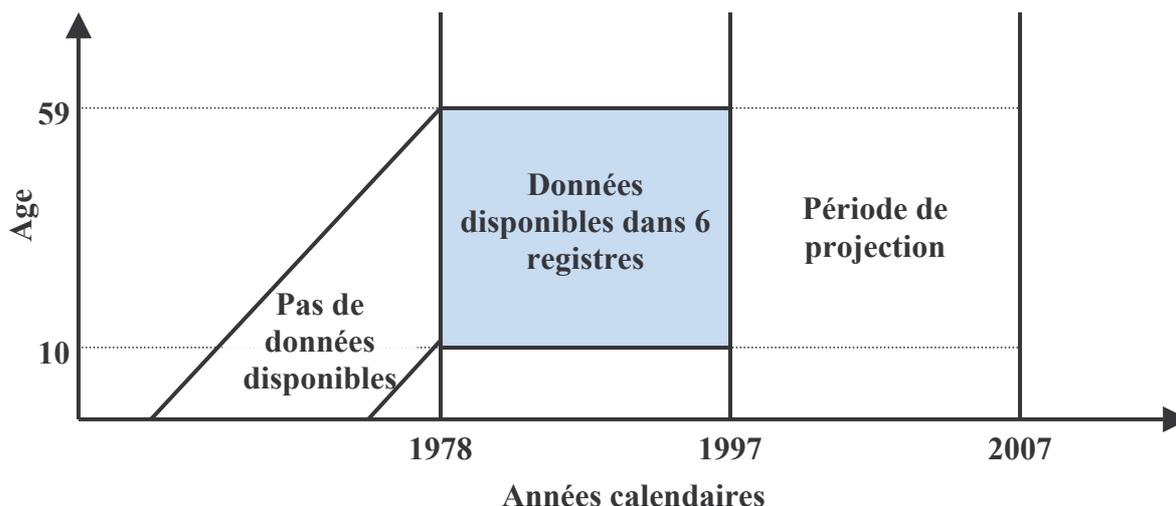


Figure 19 : Méthode de projection du taux d'incidence spontanée des cancers de la thyroïde en France.

Calcul du nombre de cas de cancer de la thyroïde attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France

Un nombre de cas de cancer de la thyroïde attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl chez les enfants de moins de 15 ans vivants en 1986 dans la partie Est de la France a été estimé en combinant les données de population, les données d'incidence spontanée des cancers de la thyroïde, les doses estimées à la thyroïde de rayonnements ionisants dues aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France et la relation dose-réponse (Figure 20). Les calculs ont été réalisés par âge, par sexe et par année entre 1986 et 2007 pour les 2 scénarios d'évolution des taux d'incidence spontanés des cancers de la thyroïde, pour 3 valeurs de CER et pour les 3 scénarios de dépôts.

Les données de population sont issues du recensement de 1999 réalisé par l'INSEE [INSEE, 2000].

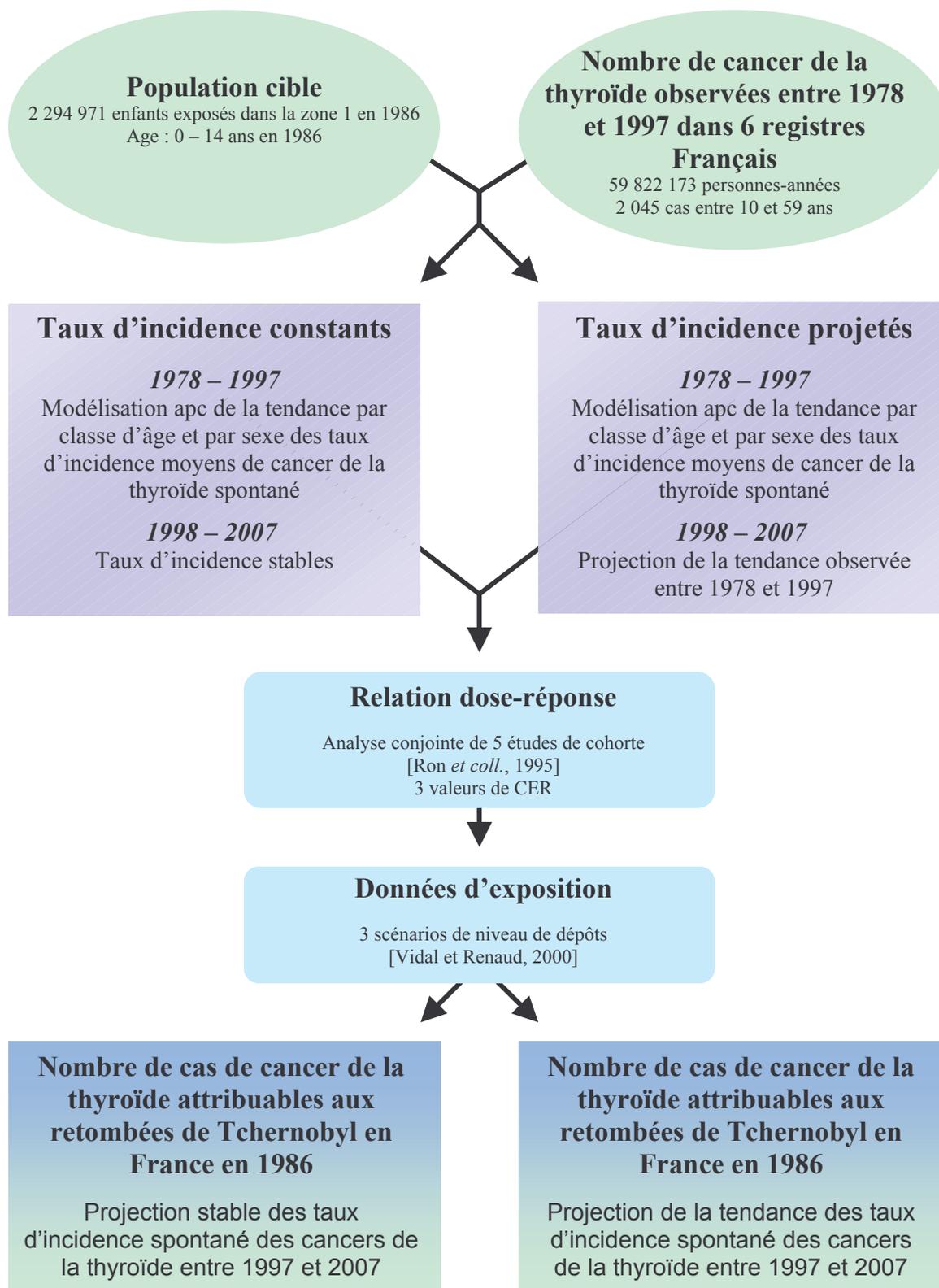


Figure 20 : Méthode d'évaluation des risques de cancer de la thyroïde associés aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France.

Analyse d'incertitude

Les incertitudes sur le nombre de cas de cancer de la thyroïde attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France résulte du fait que les paramètres et les modèles utilisés

pour le calcul sont entachés d'incertitude. L'analyse d'incertitude consiste à établir un cadre formel permettant de propager les incertitudes sur les paramètres et les modèles afin d'évaluer l'incertitude associée au nombre de cas estimé.

La méthode retenue dans cette thèse est la méthode « probabiliste ». Cette méthode consiste à modéliser les paramètres incertains par des variables aléatoires auxquelles sont associées des distributions de probabilité. Ces distributions ont été définies en s'appuyant sur la littérature (Tableau 29 et Tableau 30).

Afin d'estimer les distributions du nombre de cas de cancer de la thyroïde ainsi que leurs principales caractéristiques (moyenne, écart type, centiles...), il est nécessaire d'avoir recours à une simulation numérique [Greenland, 2001]. Une approche de type hyper cube latin a été retenue [Iman et Conover, 1980]. La simulation de type hyper cube latin consiste à générer un échantillon assez grand de valeurs (10 000 dans le cadre de ce travail) pour les paramètres incertains et à effectuer les calculs de risque correspondants. On obtient ainsi une distribution empirique pour le risque qui permet d'estimer les principales caractéristiques de la distribution théorique du risque. D'autres types d'échantillonnage sont proposés dans la littérature. Le plus connu est l'échantillonnage de Monte Carlo. L'avantage de l'hyper cube latin est qu'il permet de stratifier les fonctions de répartition du paramètre à échantillonner en autant de strates que de tirages. Cette stratification assure l'obtention d'une distribution empirique représentative de l'ensemble de la distribution, et ce malgré une loi de distribution très asymétrique telle qu'une loi de type log normale.

Dans le cadre de cette thèse, les paramètres incertains sont le nombre de cas spontané de cancer de la thyroïde, la dose à la thyroïde et la relation dose-réponse. L'ensemble de leur distribution statistique a été considérée.

L'analyse d'incertitude a été réalisée à l'aide du logiciel @Risk en utilisant 10 000 itérations [Palissade @Risk, 2001].

Analyse de sensibilité

Une analyse de sensibilité a été réalisée pour évaluer la force du lien entre chaque paramètre considéré dans l'analyse d'incertitude et le nombre de cas en excès de cancer de la thyroïde estimé. Pour cela, le coefficient de corrélation est souvent employé. Mais, le test d'indépendance par l'usage du coefficient de corrélation nécessite l'hypothèse de distribution normale des variables étudiées. Ce n'est pas le cas dans notre étude. Nous avons donc utilisé le test de corrélation des rangs (dits de Spearman). C'est un test non paramétrique qui permet ainsi de ne faire aucune hypothèse sur la distribution des variables [Valleron, 1998].

L'analyse de sensibilité a été réalisée à l'aide du logiciel @Risk [Palissade @Risk, 2001].

Résultats

Description de la population

L'ensemble des enfants qui avaient moins de 15 ans en 1986 et qui résidaient dans la partie Est de la France a été considéré dans cette évaluation des risques. Ces enfants de l'Est de la France représentent environ 20 % des français de moins de 15 ans en 1986. Prenant en compte les taux de mortalité par âge, par années et par sexe entre 1986 et 1999, cette cohorte d'enfants est composée de 37 908 662 personnes années. Les enfants de moins de 6 mois en 1986 représentent 1 289 986 personnes années de cette cohorte. Les enfants qui avaient entre 7 mois et 4 ans en 1986 représentent 11 609 870 personnes années de cette même cohorte. Les enfants qui avaient entre 5 et 9 ans en 1986 représentent 13 080 925 personnes années de cette même cohorte et ceux qui avaient entre 10 et 14 ans représentent 11 927 882 personnes années. Le sexe ratio de cette cohorte est très proche de 1.

Nombre de cancers de la thyroïde spontanés

Modélisation statistique

La tendance de l'incidence des cancers de la thyroïde a été modélisée entre 1978 et 1997 à partir des données disponibles dans les 6 registres d'incidence, séparément chez les hommes et chez les femmes via des modèles apc. Chez les hommes la méthode de sélection des modèles a retenu un modèle de type âge-dérive (modèle M3, Tableau 32). La comparaison des modèles emboîtés montre que l'inclusion d'un terme non linéaire sur l'âge est significatif ($p < 0,001$) tout comme l'inclusion de la dérive qui est représentée soit par la période soit par la cohorte ($p < 0,01$). Mais, l'inclusion d'un terme non linéaire pour la période de diagnostic ou la cohorte de naissance n'est pas statistiquement significative (respectivement, $p = 0,28$ et $0,80$).

Chez les femmes, la modélisation apc aboutit à un modèle polynomial d'ordre 4 pour l'âge au diagnostic et 2 pour la période de diagnostic (modèle M6, Tableau 32). La comparaison des modèles emboîtés montre que l'inclusion d'un terme non linéaire d'ordre 4 pour l'âge au diagnostic est significative ($p = 0,03$), celle d'un terme non linéaire d'ordre 2 pour la période de diagnostic également ($p = 0,05$) contrairement à l'inclusion d'un terme non linéaire d'ordre 2 pour la cohorte ($p = 0,25$).

Tableau 32 : Résultats de la modélisation âge période cohorte de la tendance temporelle de l'incidence des cancers de la thyroïde chez les hommes et chez les femmes entre 1978 et 1997 dans les 6 registres.

Modèles	G ² ^a	Degrée de liberté	P value
HOMMES			
Effet de l'âge au diagnostic			
M1: Age	100,48	38	
M2: Age + Age ²	63,44	37	vs M1: 0,00
Effet de la période calendaire			
<u>M3: Age + Age² + Lin-Period^b</u>	38,58	36	vs M2: 0,00
M4: Age + Age ² + Period + Period ²	37,39	35	vs M3: 0,28
Effet de la cohorte de naissance			
M5: Age + Age ² + Lin-Cohort	38,58	36	vs M2: 0,00
M6: Age + Age ² + Cohort + Cohort ²	38,52	35	vs M5: 0,80
FEMMES			
Effet de l'âge au diagnostic			
M1: Age	357,79	38	
M2: Age + Age ²	182,64	37	vs M1: 0,00
M3: Age + Age ² + Age ³	181,06	36	vs M2: 0,21
M4: Age + Age ² + Age ³ + Age ⁴	176,08	35	vs M3: 0,03
Effet de la période calendaire			
M5: Age + Age ² + Age ³ + Age ⁴ + Lin-Period	38,04	34	vs M4: 0,00
<u>M6: Age + Age² + Age³ + Age⁴ + Period + Period²^b</u>	34,46	33	vs M5: 0,05
Effet de la cohorte de naissance			
M7: Age + Age ² + Age ³ + Age ⁴ + Lin-Cohort	38,04	34	vs M4: 0,00
M8: Age + Age ² + Age ³ + Age ⁴ + Cohort + Cohort ²	36,74	33	vs M7: 0,25

^a : Déviance du modèle.

^b : Les modèles soulignés sont ceux retenus pour la projection des taux d'incidence spontané des cancers de la thyroïde selon la méthode décrite par Coleman et ses collaborateurs [Coleman *et coll.*, 1993].

Validations

Les taux d'incidence moyens par âge observés dans les 6 registres sont en accord avec l'intervalle de confiance des taux issus des modèles sélectionnés chez les hommes et chez les

femmes : les modèles représentent bien les incidences moyennes observées par âge et par sexe dans les 6 registres (Figure 21).

L'influence de 5 des 6 registres sur l'estimation du taux d'incidence des cancers de la thyroïde est homogène. Cependant, le registre du Bas-Rhin possèdent des taux fréquemment plus faibles, notamment chez les femmes (Tableau 33).

Tableau 33 : Résultats des validations internes chez les hommes et chez les femmes : Pseudo-values (pour 100 000) calculées par la procédure de « Jackknife », entre 1993-1997.

Sexe	Age	Contribution des registres dans l'estimateur du taux					
		Bas-Rhin	Marne	Isère	Doubs	Calvados	Ardennes
Hommes	10-14	0,000	0,573	0,319	0,458	0,127	0,342
	15-19	0,017	0,994	0,652	0,733	0,316	0,640
	20-24	0,369	1,583	1,196	1,066	0,659	1,101
	25-29	0,985	2,329	1,972	1,427	1,191	1,739
	30-34	1,821	3,187	2,924	1,795	1,892	2,524
	35-39	2,702	4,081	3,906	2,178	2,667	3,366
	40-44	3,346	4,912	4,699	2,609	3,351	4,125
	45-49	3,475	5,567	5,087	3,098	3,761	4,646
	50-54	2,954	5,929	4,947	3,590	3,772	4,806
	55-59	1,880	5,905	4,310	3,956	3,379	4,566
Femmes	10-14	0,355	1,267	0,142	0,816	0,639	0,187
	15-19	0,588	3,400	1,252	2,005	2,446	2,137
	20-24	1,380	6,154	3,190	3,536	5,700	5,507
	25-29	3,227	9,117	5,060	5,565	9,623	8,591
	30-34	5,456	12,341	6,504	8,368	13,419	10,547
	35-39	6,900	15,969	7,990	11,934	16,894	11,998
	40-44	6,748	19,850	10,133	15,803	20,133	13,914
	45-49	5,228	23,069	12,848	18,681	22,901	16,265
	50-54	4,703	23,593	14,450	18,177	24,109	16,807
	55-59	8,172	19,286	11,997	12,488	21,774	11,913

Parmi les 3 registres considérés lors de la validation externe, seuls les taux d'incidence observés dans le registre de l'Hérault se situent à l'intérieur de l'intervalle de prédiction issu de la modélisation apc (Figure 21). Les taux d'incidence observés dans le Tarn sont aussi très proches des prédictions apc chez les 50-60 ans pour qui les données du Tarn sont légèrement plus élevées. Au contraire, les données observées dans le Haut-Rhin sont souvent inférieures.

La comparaison des estimations issues des modélisations apc et des taux d'incidence moyennés par âge et par sexe observés sur la période 1993-1997 dans les 9 registres retenus dans cette thèse (les 6 registres utilisés pour la modélisation apc et les 3 registres utilisés pour

la validation externe) n'a pas montré d'importantes différences : l'estimation des taux d'incidence des cancers de la thyroïde à partir des 6 registres semblent stables (Figure 21).

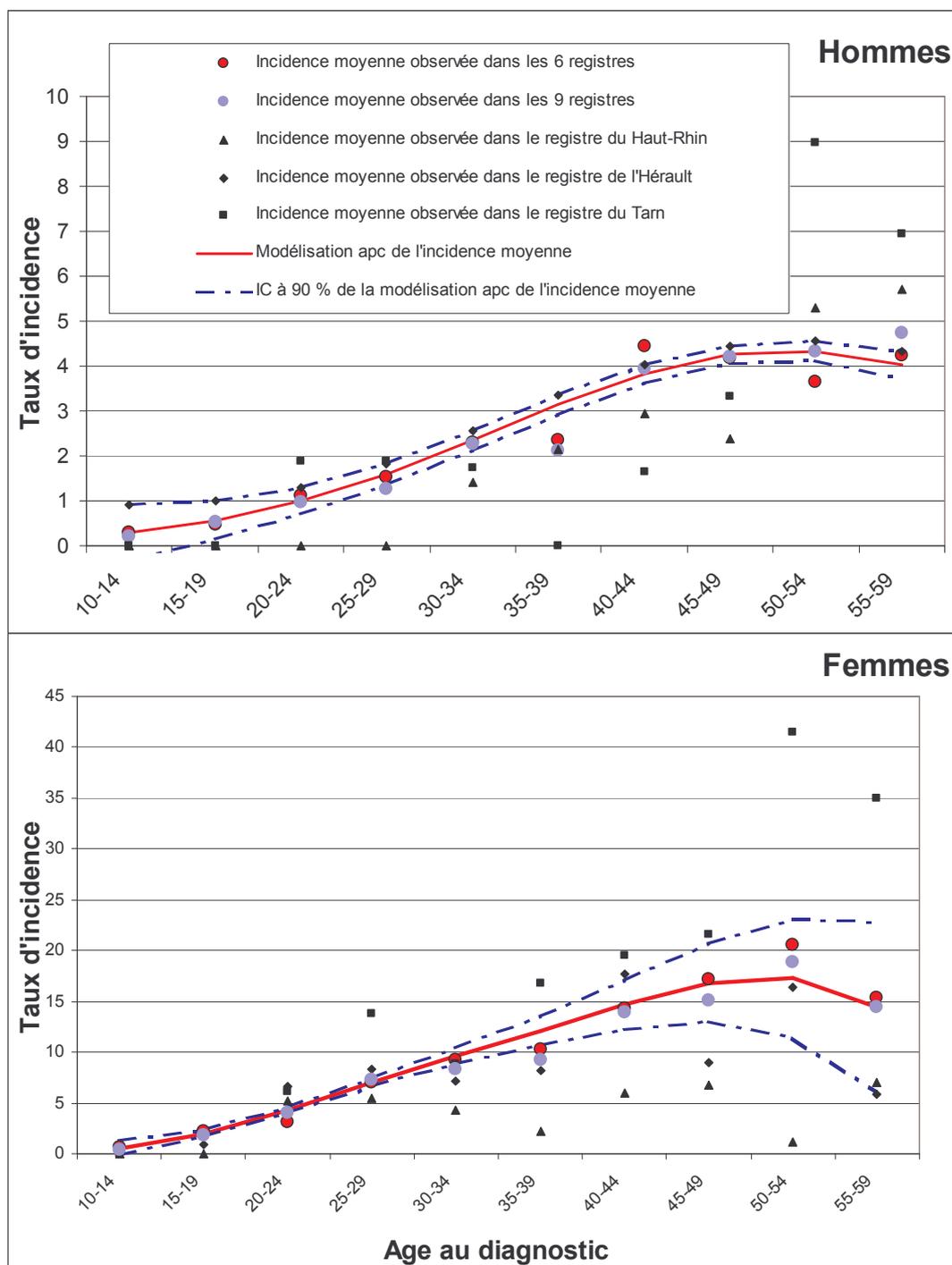


Figure 21 : Taux d'incidence pour 100 000 personnes estimés par les modèles apc, taux d'incidence moyens sur les 6 registres inclus dans l'étude et les 3 registres de la validation externe (Haut-Rhin, Hérault et Tarn) sur la période 1993-1997.

Taux d'incidence projetés

Chez les hommes, l'estimation du taux d'incidence moyen des cancers de la thyroïde projeté jusqu'en 2007, pour une population âgée entre 10 et 59 ans et standardisé sur la population mondiale, varie entre 2,13 et 3,39 pour 100 000, en fonction du scénario de projection retenu. Chez les femmes, l'estimation du taux d'incidence des cancers thyroïdiens en 2007, standardisée sur la population mondiale, varie entre 8,62 et 23,77 pour 100 000 (Figure 22).

Nombre de cas de cancer de la thyroïde spontané

Le nombre cumulé de cancers spontanés entre 1991 et 2007 dans la cohorte des enfants de la zone 1 âgés entre 0 et 15 ans en 1986 varie entre 894 (IC à 90 % : 869 – 920) dans le scénario d'incidence constante à partir de 1997 et 1 716 (IC à 90 % : 1 691 – 1 741) dans le scénario de prise en compte de la tendance observée ; soit une augmentation d'environ 100 % du nombre cumulé de cas spontanés entre 1991 et 2007 (Tableau 34).

Quelque soit le scénario de projection du taux d'incidence spontanée des cancers de la thyroïde, environ 85 % des cas spontanés sont prédits chez les femmes et environ 50 % des cas devrait être diagnostiqués entre 2004 et 2007.

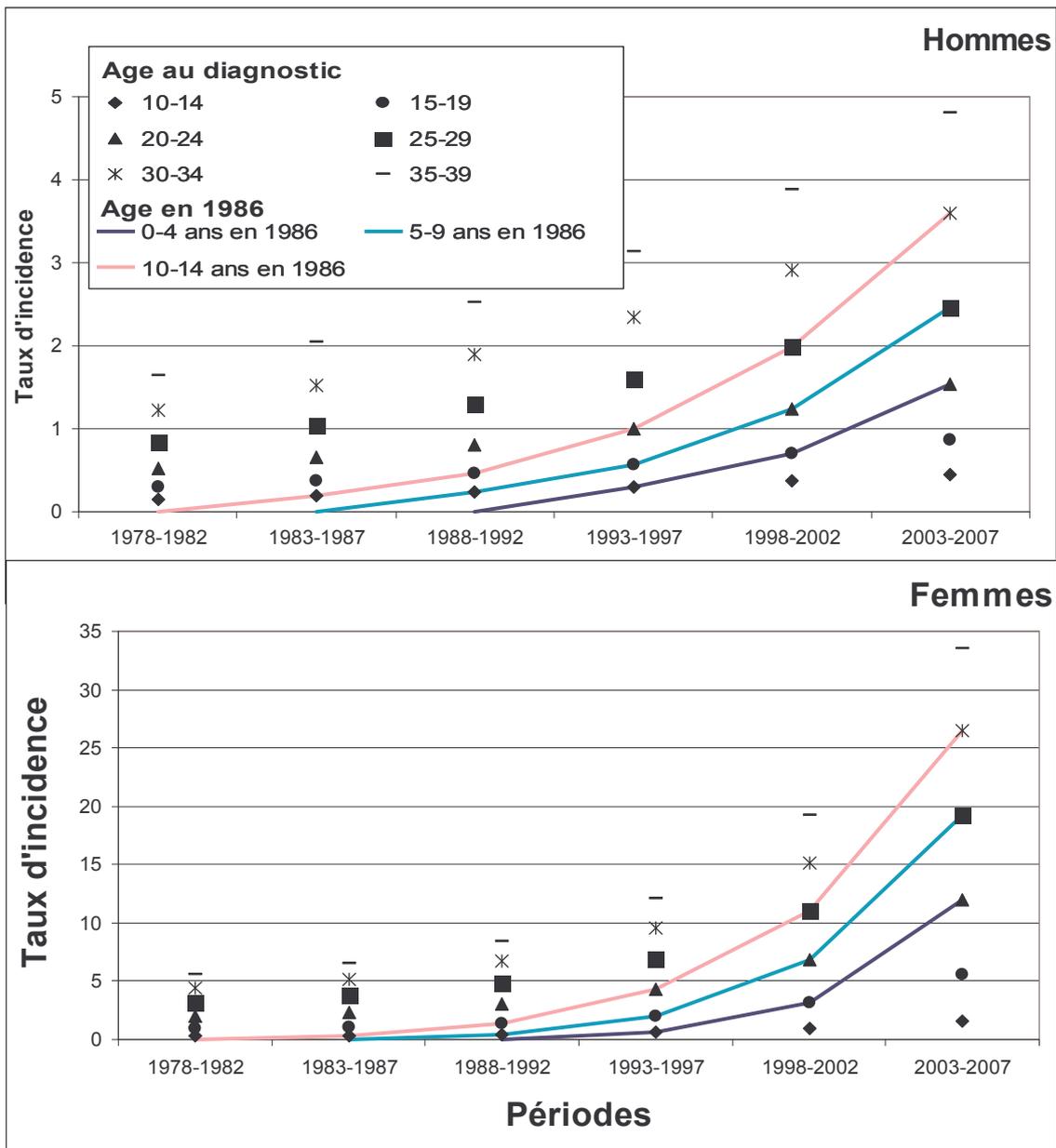


Figure 22 : Modélisation des taux d'incidence spontanée des cancers de la thyroïde (pour 100 000 personnes) entre 1978 et 1997 et projeté entre 1998 et 2007 chez les hommes et chez les femmes (modèles apc).

Nombre de cancer de la thyroïde attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France

Le nombre total de cas de cancer de la thyroïde en excès attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France chez les enfants qui avaient moins de 15 ans et qui vivaient dans la zone 1 en 1986 est compris entre 5 (intervalle d'incertitude 90 % : 1 – 15) (CER = 0,33, taux d'incidence stable à partir de 1997 et scénario bas de dépôts) et 63

(intervalle d'incertitude 90 % : 12 – 180) (CER = 1, taux d'incidence projeté et scénario haut de dépôts) (Tableau 34). Le tableau suivant rapporte les nombres de cas spontanés et en excès de cancer de la thyroïde entre 1991 et 2007 pour chaque scénario de projection de l'incidence spontanée, chaque niveau de dépôts et chaque valeur du CER (Tableau 34).

Tableau 34 : Nombre de cancer de la thyroïde attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France en 1986.

Scénario de projection	Nombre de cas spontanés		Scénario de niveau de dépôts	CER	Nombre de cas de cancers de la thyroïde en excès					Pourcentage en excès			
	Moyenne	Intervalle de confiance (90 %)			Moyenne	Écart type	Intervalle d'incertitude (90 %)	Mode	Centile			Moyenne	Intervalle d'incertitude (90 %)
									10	50	90		
Incidence constante	894	869 - 920	Bas	1	16	1,4	3,1 - 45,0	6	4	11	34	1,8	0,3 - 5,0
				0,66	11	1,0	2,1 - 29,7	4	3	8	22	1,2	0,2 - 3,3
				0,33	5	0,5	1,1 - 14,8	2	1	4	11	0,6	0,1 - 1,7
			Moyen	1	24	2,1	4,6 - 66,7	12	6	17	50	2,6	0,5 - 7,4
				0,66	16	1,4	3,1 - 44,0	13	4	11	33	1,7	0,3 - 4,9
				0,33	8	0,7	1,5 - 22,0	7	2	6	17	0,9	0,2 - 2,5
			Haut	1	32	2,9	6,2 - 89,1	11	8	22	67	3,5	0,7 - 10,0
				0,66	21	1,9	4,1 - 59,8	7	5	15	44	2,3	0,6 - 6,6
				0,33	10	0,9	2,0 - 29,4	4	3	7	22	1,2	0,2 - 3,3
Incidence projetée	1 716	1 691 - 1 741	Bas	1	32	2,9	6,2 - 91,1	19	8	23	68	1,9	0,4 - 5,3
				0,66	21	1,9	4,1 - 60,1	12	5	15	45	1,2	0,3 - 3,5
				0,33	11	1,0	2,0 - 30,1	6	3	8	22	0,6	0,1 - 1,7
			Moyen	1	47	4,3	9,1 - 133,7	48	12	33	101	2,8	0,5 - 7,8
				0,66	31	2,8	6,0 - 88,2	32	8	22	67	1,8	0,4 - 5,1
				0,33	16	1,4	3,0 - 44,1	16	4	11	33	0,9	0,2 - 2,6
			Haut	1	63	5,8	12,2 - 180,1	23	16	45	134	3,7	0,7 - 10,5
				0,66	42	3,8	8,1 - 118,9	15	11	30	89	2,4	0,5 - 6,9
				0,33	21	1,9	4,0 - 59,5	8	5	15	44	1,2	0,2 - 3,5

L'estimation la plus élevée est obtenue lorsque la tendance du taux d'incidence est projetée jusqu'en 2007, le scénario de niveau de dépôts est haut et lorsque l'efficacité biologique des irradiations issues de l'iode 131 est égale à celle des irradiations externes (CER=1). De plus, les estimations obtenues lors de la prise en compte de la tendance du taux d'incidence jusqu'en 2007 et le scénario bas de niveau de dépôts sont équivalentes aux estimations obtenues lors de la prise en compte d'un taux d'incidence stable à partir de 1997 et le scénario haut de niveau de dépôts (Tableau 34). En revanche, les pourcentages en excès obtenus dans ces deux calculs sont différents.

Quelque soit les doses à la thyroïde et les valeurs de CER, la dispersion des excès de cas de cancer de la thyroïde est le même : environ 15. Les pourcentages en excès des cas prédits sur la période 1991-2007 sont compris entre 0,1 % et 10,5 % (Tableau 34).

L'analyse de sensibilité montre que les incertitudes associées au nombre de cas de cancer de la thyroïde estimé dans cette évaluation des risques sont fortement dépendantes du scénario de

projection du nombre de cas spontané. La variation autour du nombre de cas en excès estimée est de 100 % en fonction du scénario de projection du nombre de cas spontané. Elles sont secondairement dépendantes des incertitudes liées à la relation dose-réponse ($0,25 < \rho < 0,62$) et aux doses ($0,07 < \rho < 0,12$). Ainsi, en considérant la tendance du taux d'incidence projetée jusqu'en 2007, les hauts niveaux de dépôts et un CER de 1, la seule prise en compte des incertitudes autour de la relation dose-réponse conduit à une estimation du nombre de cas en excès variant de 10 à 133. Cela correspond à une dispersion d'environ 13. En considérant la tendance du taux d'incidence projetée jusqu'en 2007, le scénario de niveau de dépôts haut et un CER de 1, la seule prise en compte des incertitudes autour des doses conduit à une estimation du nombre de cas en excès variant de 35 à 62. Cela correspond à une dispersion d'environ 2.

Discussion

Adaptation de la démarche d'évaluation des risques aux cancers de la thyroïde radio-induits

Une évaluation quantitative des risques de cancer de la thyroïde radio-induit a été réalisée à partir de la démarche classique d'évaluation des risques sanitaires proposée par le National Research Council en 1983 et reprise par Covello en 1993 [National Research Council, 1983; Covello et Merkhofer, 1993]. Ce travail permet de fournir une première estimation d'un nombre de cas attribuable à l'exposition aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France. Les estimations tiennent compte à la fois de la tendance de l'incidence spontanée de la maladie observée depuis plus de 20 ans en France et des incertitudes présentes à chaque étape de la démarche : la projection de l'incidence spontanée des cancers de la thyroïde, le choix et l'utilisation d'une relation dose-réponse (extrapolation, transposition et analogie) et l'estimation des doses à la thyroïde reçues en 1986, en France. L'analyse des incertitudes permet d'établir un intervalle d'incertitude autour des estimations du nombre de cas en excès de cancer de la thyroïde radio-induits. L'une des difficultés rencontrées lors de l'analyse d'incertitude est le choix des paramètres incertains inclus dans l'évaluation des risques et de leur distribution statistique [Iman et Conover, 1980]. En absence de données publiées pour quantifier les incertitudes autour du nombre d'enfants exposés en 1986 dans l'Est de la France et sur le taux de mortalité de cette population sur l'ensemble de la période de calcul (1991-2007), nous ne les avons pas pris en compte dans notre évaluation des risques.

Ce travail propose une analyse de sensibilité afin de connaître le paramètre inclus dans la caractérisation des risques qui influe le plus sur l'estimation du nombre de cas en excès. D'importantes incertitudes existent autour de la relation dose-réponse aux faibles doses et autour des niveaux d'exposition dues aux retombées de l'accident de Tchernobyl. Pourtant, il semble que les estimations du nombre de cas en excès dues à l'accident de Tchernobyl soient en premier lieu sensible aux incertitudes autour du taux d'incidence spontanée des cancers de la thyroïde.

Le taux d'incidence spontané

L'analyse des données d'incidence spontanée des cancers de la thyroïde rapportées dans les 6 registres pris en compte dans notre étude montre une augmentation significative des taux d'incidence en fonction de l'âge au diagnostic et de la période calendaire. Cette augmentation est plus importante chez les femmes.

Modélisation apc

Les modèles de type apc peuvent être utilisés pour projeter des taux d'incidence d'un événement sur de courtes durées à partir d'un historique de plusieurs années. Les méthodes bayésiennes, qui permettent de dériver les distributions *a posteriori* des effets âge, période et cohorte et des taux d'incidence spécifiques à partir de distributions choisies *a priori* [Berzuini et Clayton, 1994], n'ont pas été utilisées ici car nous obtenions une qualité d'ajustement satisfaisante avec le critère de vraisemblance (Figure 21). Les modèles autorégressifs peuvent aussi être utilisés pour effectuer des projections en tenant compte des tendances passées [Lee et Lin, 1996]. Ceux-ci tiennent compte de la dépendance entre les valeurs successives d'un même événement, lesquelles sont lissées ce qui réduit l'instabilité du modèle. Mais cette méthode ne pouvait être appliquée dans notre étude du fait d'un nombre insuffisant de périodes observées (4 périodes de 5 ans).

Les disparités géographiques

L'analyse des données d'incidence des cancers de la thyroïde en France montre des variations géographiques. Celles-ci pourraient être liées, en partie, à des variations entre régions des pratiques de diagnostic et de prise en charge des affections thyroïdiennes [Colonna *et coll.*, 2002; Leenhardt, Grosclaude et Chérié-Challine, 2002]. Du fait de ces variations, la contribution individuelle des registres à l'estimation du taux d'incidence des cancers de la thyroïde a été mesurée par la procédure Jackknife (validation interne) (Tableau 33). Les résultats de cette validation interne montrent cependant que chacun des registres sélectionnés ne semble pas contribuer de façon très différente au taux d'incidence moyen. Néanmoins, les

résultats des validations externes montrent que les taux d'incidence modélisés ne sont pas systématiquement transposables à toutes les régions de France. Ceux-ci contribuent à une bonne estimation des taux d'incidence moyens des cancers de la thyroïde en France, mais ne peuvent être transposés à une région particulière.

Prise en compte de la tendance dans les évaluations des risques

La prise en compte de la tendance observée entre 1978 et 1997 (scénario haut) pour la caractérisation des risques de cancer de la thyroïde associés aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France conduit à un doublement du nombre de cas attribuables estimé entre 1991 et 2007, par rapport à la prise en compte d'un taux d'incidence stable à partir de 1997 (scénario bas). Les données disponibles en France ne permettent pas de déterminer lequel des deux scénarios de projection du taux d'incidence spontanée des cancers de la thyroïde est le plus réaliste. La question se pose alors de savoir si la projection de la tendance observée entre 1978 et 1997 jusqu'à 2007 est réaliste ou non. Pour répondre à cette interrogation, il est nécessaire de connaître les causes de cette augmentation qui est constatée dans la plupart des pays occidentaux.

Plusieurs études publiées ces dernières années ont eu pour objectif d'analyser la tendance de l'incidence spontanée des cancers de la thyroïde [Coleman *et coll.*, 1993; Heidenreich *et coll.*, 1999; Liu *et coll.*, 2001; Colonna *et coll.*, 2002; Remontet *et coll.*, 2003]. L'ensemble de ces études soulignent le rôle probablement essentielle de l'évolution des pratiques diagnostiques et thérapeutiques des pathologies thyroïdiennes. Les techniques de détection du cancer de la thyroïde (échographie, cytoponction) se sont en effet beaucoup améliorées et leur utilisation s'est intensifiée grâce à la formation des personnels médicaux. La sensibilisation à l'accident de Tchernobyl a pu jouer un rôle dans cette intensification après 1986. Aussi, les indications et les pratiques opératoires relatives aux affections thyroïdiennes bénignes ont évolué conduisant à la découverte fortuite de cancers de la thyroïde non symptomatiques. Plusieurs hypothèses ont ainsi été évoquées dans ce sens reposant sur le constat que les cancers thyroïdiens de petit diamètre dits "occultes" ont une prévalence élevée, de l'ordre de 6 à 20 % sur les pièces d'autopsie. Dans la population générale, la prévalence des tumeurs thyroïdiennes non détectées (micro tumeurs) est élevée (environ 30 %) [Autelitano *et coll.*, 1990; Mazzaferri, 1993; Brander *et coll.*, 2000]. Ainsi, toute intensification des investigations diagnostiques conduirait à une augmentation de leur détection et par conséquent de l'incidence. En effet, les techniques anatomo-pathologiques ont évolué de sorte que des prélèvements de plus en plus petits et en plus grand nombre sont analysés. Les pratiques de classification histologique ont elles aussi évolué conduisant à inclure parmi les tumeurs

malignes des formes de cancer de la thyroïde auparavant classées comme bénignes, notamment les formes dites “occultes”. Pour toutes ces raisons, une accélération de l’augmentation d’incidence des cancers de la thyroïde dans les dix prochaines années ne peut être formellement écartée.

Les incertitudes autour du nombre de cas de cancer de la thyroïde en excès attribuables aux retombées de l’accident de Tchernobyl en France sont plus faibles que celles autour du nombre de cas spontané. Le pourcentage en excès maximum due aux retombées radioactives en 1986 (10,5 %) est plus faible que l’augmentation prédite entre 1991 et 2007 (100 %). Ce résultats soulignent l’importance de la prise en compte de la tendance de l’incidence spontanée des cancers de la thyroïde même si elle génère des incertitudes supplémentaires dans les évaluations des risques radio-induits. La fourchette d’incertitude autour de la projection du taux d’incidence spontanée des cancers de la thyroïde s’ajoute aux autres sources d’incertitudes présentes dans les évaluations des risques de cancer de la thyroïde radio-induits.

La relation dose-réponse

Plusieurs études épidémiologiques proposent une relation dose-réponse entre l’exposition aux rayonnements ionisants et le risque de cancer de la thyroïde [UNSCEAR, 2000]. Pourtant, aucune d’entre-elles ne propose une relation dose-réponse parfaitement adaptée à une exposition accidentelle aux rayonnements ionisants telle que celle associée à l’accident de Tchernobyl en 1986. L’une des difficultés de ce travail de recherche a ainsi été le choix d’une relation dose-réponse. L’approche de quantification des risques de cancer de la thyroïde radio-induits proposée ici repose sur la relation dose-réponse issue d’une analyse conjointe de données individuelles de plusieurs cohortes d’enfants, exposés à des doses variées [Ron *et coll.*, 1995]. A ce jour, cette étude rapporte la plus fiable quantification de la relation dose-réponse au vu des données épidémiologiques disponibles [UNSCEAR, 2000]. Néanmoins, plusieurs hypothèses doivent être utilisées pour utiliser cette relation dose-réponse dans le cadre de la quantification des risques radio-induits associés à des retombées d’un accident nucléaire du type de Tchernobyl : extrapolation, transposition et analogie.

Extrapolation

A ce jour, l’ensemble des études épidémiologiques proposant une relation dose-réponse sont basées sur des doses de rayonnements ionisants à la glande thyroïde plus élevées que celles estimées en France à la suite des retombées de l’accident de Tchernobyl [UNSCEAR, 2000]. Bien que l’étude conjointe retenue pour l’évaluation des risques repose sur une dose moyenne

à la thyroïde de 370 mSv [Ron *et coll.*, 1995], la dose moyenne à la thyroïde maximum en France due aux retombées de l'accident de Tchernobyl est estimée à 27 mSv chez les moins de 4 ans (Tableau 30). Ainsi, la relation dose-réponse retenue ici doit être extrapolée des fortes doses aux faibles doses pour être utilisée dans les évaluations des risques de cancer radio-induits. Les extrapolations effectuées reposent sur l'hypothèse d'une relation linéaire sans seuil entre la dose à la thyroïde et l'excès de risque de cancer aux doses inférieures à 100 mSv. Cette hypothèse, couramment admise dans une optique de gestion du risque, est difficilement vérifiable scientifiquement [Brenner *et coll.*, 2003]. En conséquence, l'existence d'une relation non linéaire dans le domaine des faibles doses ne peut pas être négligée. Si tel est le cas, une relation dose-réponse à seuil peut être considérée. Celle-ci impliquerait l'existence d'une dose en dessous de laquelle le risque de cancer radio-induit est nul [Brenner *et coll.*, 2003].

Transposition

La caractérisation des risques de cancer de la thyroïde implique l'utilisation d'une relation dose-réponse estimée à partir d'une population différente de celle étudiée. Ces différences peuvent porter sur le sexe ratio, l'âge, la qualité du suivi sanitaire et surtout la susceptibilité individuelle de développer un cancer de la thyroïde après une exposition aux rayonnements ionisants. Le choix d'une analyse conjointe comme source de relation dose-réponse permet de minimiser ces différences : cette étude porte sur des populations très larges et très variées [Ron *et coll.*, 1995]. Aussi, seule l'ERR de cette étude pour les enfants de moins de 15 ans lors de l'exposition a été retenue pour effectuer les calculs de risque. Bien qu'un ERA soit aussi estimé, celui-ci n'a pas été utilisé pour la caractérisation des risques. Du fait des différences entre les cohortes incluses dans l'étude conjointe, notamment en ce qui concerne les types et l'intensité des méthodes de dépistage, du fait également de la forte influence de ces dernières sur l'estimation de l'ERA, il n'a pas paru raisonnable d'utiliser l'ERA de l'étude de Ron *et al.* pour effectuer les projections de risque dans la population française. En revanche, dans la mesure où le dépistage semble être resté indépendant des niveaux d'exposition, l'ERR devrait avoir été peu modifié.

Analogie

Plusieurs études épidémiologiques ont suggéré qu'une exposition externe aux rayonnements ionisants augmente plus le risque de cancer de la thyroïde qu'une exposition interne [UNSCEAR, 2000]. Des coefficients d'efficacité relative (CER) ont été créés pour en tenir compte. Les résultats de plusieurs études ont conduit certains auteurs à considérer que le CER

de l'iode 131 (irradiation interne) par rapport à l'irradiation externe est inférieur à 1 [NCRP, 1985; BEIR committee, 1990; Shore, 1992]. Ces CER sont de plus en plus contestés par la communauté scientifique et certaines études remettent en cause la valeur du coefficient en l'estimant à 1 : aucune différence n'existerait entre les dangers sanitaires des rayonnements externes et des rayonnements internes [Verger *et coll.*, 2001]. En l'absence de consensus au sein de la communauté scientifique, nous avons fait le choix d'utiliser différentes valeurs de CER : 1, 0,66 et 0,33.

Effet du temps depuis l'exposition

Les études biologiques réalisées ces dernières années ont permis de mieux comprendre les réactions cellulaires vis à vis des rayonnements ionisants. Nous savons aujourd'hui qu'une cellule soumise aux rayonnements ionisants peut soit mourir, soit se différencier, soit rester dans son état d'origine. Aussi, les études expérimentales permettant de travailler sur des lignées cellulaires ont montré qu'une cellule différenciée possède la capacité de se réparer et de retourner à son état d'origine [Moolgavkar, 1991; Luebeck et Moolgavkar, 1996; Luebeck *et coll.*, 2000]. Cette capacité de réparation cellulaire engendre une diminution du risque de cancer radio-induit au cours du temps. Plusieurs études épidémiologiques ayant les données nécessaires ont étudié l'évolution du risque de cancer de la thyroïde radio-induit en fonction du temps depuis l'exposition [Little *et coll.*, 1991; Ron *et coll.*, 1995; Shore et Xue, 1999]. L'analyse conjointe publiée par Ron et al. n'a pas été en mesure de mettre en évidence une diminution significative du risque en fonction du temps depuis l'exposition [Ron *et coll.*, 1995]. En revanche, l'analyse conjointe de l'incidence de cancer de plusieurs populations ayant reçu des doses de rayonnements ionisants, a observé une diminution significative du risque par Sv de 6 % par an (IC à 95 % : 3,4 – 9,4 %) [Little *et coll.*, 1991; Shore et Xue, 1999]. Une telle diminution du risque en fonction du temps depuis l'exposition n'a pas été considérée dans notre étude. De fait, si on considère que la diminution du risque en fonction du temps est réelle, le nombre de cas en excès calculé ici est probablement sur-estimé.

Estimation des doses

Les doses de rayonnements ionisants à la glande thyroïde dues aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France sont issues d'une récente étude ayant pour objectif l'estimation des doses et l'analyse des incertitudes qui y sont liées [Vidal, 2001]. Cette étude rapporte les distributions des doses à la glande thyroïde en fonction des niveaux de dépôts, des classes d'âge à l'exposition et des régimes alimentaires en 1986. Les intervalles d'incertitude rapportés dans cette étude ne reflètent qu'une partie des incertitudes autour des doses. En

particulier, ils ne tiennent pas compte des disparités de saturation en iode stable de la glande thyroïde au sein de la population française. Pourtant l'avidité vis à vis de l'iode est une caractéristique connue de la glande thyroïde : pour une même exposition environnementale à de l'iode radioactif, une personne ayant une déficience en iode recevra une dose équivalente totale à sa glande thyroïde plus importante qu'une personne ayant une glande saturée en iode stable. Néanmoins, cette dose équivalente rapportée par cellule cible ou par gramme peut en fait être la même quelque soit le statut iodé des personnes exposées [Zvonova, 1989]. Le statut iodé de la population générale française a récemment été l'objet d'une étude épidémiologique spécifique [Valeix *et coll.*, 1999]. Cette étude a permis d'observer un gradient ouest – est des risques de déficience en iode chez les hommes et chez les femmes. Bien que ce soit théoriquement possible de prévenir ces déficiences en iode, certaines populations de l'est de la France possèdent encore aujourd'hui un apport insuffisant en iode dans leur régime alimentaire. Pourtant, nous savons que les niveaux de saturation en iode de la glande thyroïde conditionnent les doses à la thyroïde lors d'une exposition environnementale à de l'iode 131 [Verger *et coll.*, 2001; Croq, Catelinois et Verger, 2002].

Rappel des principaux résultats

Le nombre total de cas de cancer de la thyroïde en excès attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France chez les enfants qui avaient moins de 15 ans et qui vivaient dans la zone 1 en 1986 est compris entre 5 (intervalle d'incertitude 90 % : 1 – 15) et 63 (intervalle d'incertitude 90 % : 12 – 180). Les variations autour des estimations sont fonctions des scénarios utilisés sur les projections des taux d'incidence spontanée, sur les niveaux de dépôt et sur les valeurs de CER. Les intervalles d'incertitude sont fonctions des incertitudes statistiques autour des projections des taux d'incidence spontanée, des relations dose-réponse et des doses à la glande thyroïde par âge.

Compte tenu de la relation dose-réponse utilisée, des hypothèses de calcul et de la période d'étude (1991-2007), le nombre de cas estimé de cancer de la thyroïde en excès attribuable à l'exposition aux retombées de l'accident de Tchernobyl dans l'Est de la France est largement inférieur à la probable augmentation du nombre de cas spontané prédit sur la même période. En conséquence, la forte hausse de l'incidence spontanée des cancers de la thyroïde en France ne peut pas être expliquée par les retombées de l'accident à la centrale nucléaire de Tchernobyl en 1986. En 2000, Cardis *et coll.* ont comparé le nombre de cas de cancers de la thyroïde prédits dans le cadre d'une évaluation des risques au nombre de cas observé durant la même période en Ukraine et au Belarus [Cardis, Amoros et Kesminiene, 2000]. L'évaluation des risques a considéré le modèle proposé par Ron *et coll.* et une dose moyenne à la thyroïde

d'environ 1 Gy. Comme dans ce travail, l'augmentation du nombre de cas de cancer de la thyroïde observé (cancers spontanés) est largement supérieur au nombre de cas de cancer en excès estimé par les calculs.

Chapitre 5 : Conclusion et perspectives

La prise de conscience de l'impact de l'environnement sur notre santé par les pouvoirs publics et la population générale a multiplié les situations où l'évaluation des risques sanitaires est nécessaire. Cependant, cela nécessite la mise en œuvre d'une méthodologie scientifiquement rigoureuse et appropriée. L'effet des rayonnements ionisants sur la santé des populations en est un exemple particulièrement intéressant et complexe, car les doses utilisées en épidémiologie des rayonnements sont bien plus précises que dans d'autres domaines de l'épidémiologie environnementale. Ce travail fournit de nouvelles estimations de risque attribuable pour deux situations d'exposition environnementale aux rayonnements ionisants : les cancers du poumon associés aux expositions domestiques au radon (situation naturelle) et les cancers de la thyroïde associés aux retombées de l'accident de Tchernobyl (situation accidentelle). Il s'agit dans les deux cas d'une contamination de type interne, par inhalation ou ingestion concernant ainsi des organes cibles spécifiques. Le choix de ces deux situations d'exposition s'inscrit dans la problématique actuelle discutant la légitimité des hypothèses faites lors de l'utilisation des connaissances et des données acquises dans des contextes variés afin d'évaluer un impact sanitaire. Compte tenu des relations dose-réponse et des hypothèses de calcul, l'exposition domestique au radon serait responsable d'environ 2,2 % (Intervalle d'incertitude (II) 90 % : 0,3 – 4,4) à 12,8 % ((II) 90 % : 11,9 – 12,8) des décès par cancer du poumon en 1999, en France. En nous fondant sur les données recueillies auprès des registres de cancer en France, l'analyse de l'évolution temporelle des taux d'incidence des cancers de la thyroïde a permis de proposer des scénarios d'évolution jusqu'en 2007. Compte tenu des incertitudes et des hypothèses de calcul, le nombre de cas de cancer de la thyroïde attribuable aux retombées de l'accident de Tchernobyl est estimé entre 1991 et 2007 dans la population cible est compris entre 5 (II 90 % : 1 – 15) et 63 (II 90 % : 12 – 180).

Sur le plan méthodologique, ce travail adapte la démarche classique d'évaluation des risques sanitaires au contexte particulier des rayonnements ionisants en intégrant ses différentes composantes. En se fondant sur l'évaluation des risques menée pour les deux situations d'exposition environnementale considérées dans ce travail, plusieurs recommandations sont formulées pour les futures évaluations des risques, notamment sur le choix de la relation dose-réponse, sur la prise en compte et la projection des risques spontanés et sur la nécessité de l'analyse d'incertitude :

- ☞ Le choix des relations dose-réponse pour les risques associés au radon est essentiel en raison d'écart très importants entre les estimations du nombre total de décès par cancer du poumon attribuables à l'exposition domestique au radon. Ce travail permet de préconiser 6 relations dose-réponse (les modèles âge-durée et âge-concentration du BEIR 6, le modèle PCRD 5 et les 3 modèles issus de l'analyse conjointe des études cas-témoins nord-américaines). Les nombreuses études épidémiologiques réalisées chez les mineurs et en population générale permettent aujourd'hui d'évaluer les risques attribuables à l'exposition chronique au radon dans les habitations plutôt qu'en utilisant les données obtenues à partir de la cohorte des survivants de Hiroshima et de Nagasaki. Nos résultats montrent que les faibles écarts dans les prédictions ne justifient pas (en l'état actuelle des connaissances) l'utilisation d'un modèle de risque prenant en compte l'interaction entre le tabac et le radon du fait des incertitudes supplémentaires engendrées dues au manque de données, notamment sur la consommation tabagique.
- ☞ La prise en compte de la tendance temporelle de l'incidence spontanée dans les évaluations quantitatives de risque de cancer de la thyroïde s'avère indispensable sous peine d'une sous-estimation des risques. Ceci est valable pour toutes les évaluations des risques où une forte variation de l'incidence ou de la mortalité est observée.
- ☞ Les incertitudes sont omniprésentes tout au long du processus d'évaluation quantitative des risques et doivent être quantifiées afin de permettre une meilleure interprétation des résultats.

Ce travail apporte plusieurs enseignements pouvant contribuer à l'amélioration de la gestion des risques de cancers associés aux rayonnements ionisants. Les principaux sont les suivants :

- ☞ La gestion du risque lié au radon apparaît clairement comme un enjeu de santé publique majeur. L'observatoire de la qualité de l'air intérieur considère ainsi le radon comme l'un des polluants prioritaires pour la gestion des risques liés à l'air intérieur.
- ☞ L'augmentation des taux spontanés de cancer thyroïdien observée en France ne semble pas être dûe aux retombées radioactives de l'accident industriel à Tchernobyl en 1986. Néanmoins, ce travail a une nouvelle fois été l'occasion d'illustrer qu'en cas d'accident nucléaire majeur, il est très important de mener une expertise dosimétrique adaptée dans les heures, les jours et les mois qui suivent l'évènement.

Celle-ci est indispensable pour le suivi des populations exposées dans le cadre d'études épidémiologiques et pour la réduction des incertitudes liées à l'estimation des expositions dans les évaluations des risques.

Les perspectives de recherche à l'issue de ce travail sont nombreuses, notamment :

- ☞ Améliorer la méthode d'évaluation des risques en particulier pour l'analyse des incertitudes. Par exemple, l'assignation de probabilités aux différents scénarios retenus lors de la caractérisation des risques pourrait être faite.
- ☞ Tester d'autres démarches d'évaluation des risques. Dans ce travail, les relations dose-réponse retenues sont des modèles de risque relatif. L'utilisation d'un modèle de risque absolu pourrait être testée.
- ☞ Améliorer la connaissance de la relation dose-réponse entre le radon et le risque de cancer du poumon. Les relations dose-réponse aujourd'hui disponibles sont principalement issues des cohortes professionnelles. Les études en population générale restent rares et ne sont souvent pas utilisables pour l'évaluation des risques radon-induits. Une analyse conjointe des études cas-témoins européennes est actuellement en cours et les échanges privilégiés avec les auteurs permettent d'envisager des développements ultérieurs : cette analyse permettra d'affiner la quantification de la relation dose-réponse. La prise en compte du tabagisme dans ce travail révèle à la fois le manque de données sur la consommation tabagique en France et le manque de données épidémiologiques permettant la quantification de l'interaction entre le radon et le tabac. Ces perspectives s'inscrivent dans le cadre d'un futur projet européen de recherche coordonné par le laboratoire d'épidémiologie de l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) et réunissant plusieurs organismes de recherche telle que le Centre International de Recherche sur le Cancer (IARC), le Bureau National de la Radioprotection du Royaume-Uni (NRPB), l'Institut National de Radioprotection tchèque (NRPI)...
- ☞ Améliorer la connaissance de la relation dose-réponse entre les iodes radioactifs et le risque de cancer de la thyroïde. A ce jour, aucune relation dose-réponse parfaitement adaptée pour ces radio-nucléides n'a été publiée : les relations dose-réponse estimées à partir de populations ayant eu une exposition externe doivent ainsi être inférées pour être utilisées dans un contexte d'exposition interne. Plusieurs études épidémiologiques internationales en cours devraient apporter de nouvelles connaissances sur la quantification du risque de cancer de la thyroïde associé à l'exposition aux iodes radioactifs.

- ☞ Améliorer la connaissance des risques spontanés des cancers de la thyroïde afin de mieux comprendre et projeter la tendance de l'incidence. Cette perspective s'inscrit dans le cadre d'un groupe d'experts actuellement coordonné par l'Institut National de Veille Sanitaire en France : l'objectif est de réfléchir aux moyens pour mettre en place un dispositif de surveillance épidémiologique national des cancers de la thyroïde.
- ☞ Améliorer la connaissance des expositions domestiques au radon en France en poursuivant les campagnes de mesure afin de mieux caractériser la variabilité des concentrations de radon dans l'habitat, notamment dans les régions à niveau d'exposition potentiellement élevé.

Bibliographie

1. AFSSE. Impact sanitaire de la pollution atmosphérique urbaine. Maisons-Alfort: Agence Française de Sécurité Sanitaire Environnementale; 2004. Report No: 1.
2. Akiba S, Lubin J et Ezaki H. Thyroid cancer incidence among atomic bomb survivors in Hiroshima and Nagasaki 1958-79. Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation; 1991. Report No: 5.
3. Alavanja MC, Brownson RC, Lubin JH, Berger E, Chang J et Boice JD, Jr. Residential radon exposure and lung cancer among nonsmoking women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(24):1829-37.
4. Alavanja MC, Lubin JH, Mahaffey JA et Brownson RC. Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri. *Am J Public Health* 1999;89(7):1042-8.
5. Archer VE. Association of lung cancer mortality with precambrian granite. *Arch Environ Health* 1987;42(2):87-91.
6. Astakhova LN, Anspaugh LR, Beebe GW, Bouville A, Drozdovitch VV, Garber V, et coll. Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: a case-control study. *Radiat Res* 1998;150(3):349-56.
7. Autelitano F, Spagnoli L, Santeusano G, Villaschi S et Autelitan M. [Occult carcinoma of the thyroid gland: an epidemiological study of autopsy material]. *Ann Ital Chir* 1990;61(2):141-6.
8. Auvinen A, Makelainen I, Hakama M, Castren O, Pukkala E, Reisbacka H, et coll. Indoor radon exposure and risk of lung cancer: a nested case-control study in Finland. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(14):966-72.
9. Axelson O, Andersson K, Desai G, Fagerlund I, Jansson B, Karlsson C, et coll. Indoor radon exposure and active and passive smoking in relation to the occurrence of lung cancer. *Scand J Work Environ Health* 1988;14(5):286-92.
10. Bard D. Principes d'évaluation du risque pour la santé publique lié aux expositions environnementales. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1995;43:423-31.
11. Bard D, Verger P et Hubert P. Chernobyl, 10 years after: health consequences. *Epidemiol Rev* 1997;19(2):187-204.
12. Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A et Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2002;156(6):548-55.
13. Baysson H, Billon S, Laurier D, Rogel A et Tirmarche M. Seasonal correction factors for estimating radon exposure in dwellings in France. *Radiat Prot Dosim* 2003;104(3):245-252.
14. Baysson H et Tirmarche M. Exposition domestique au radon et risque de cancer du poumon: bilan des études cas-témoins. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2004;52:161-171.

15. Baysson H, Tirmarche M, Tymen G, Gouva S, Caillaud D, Artus JC, et coll. Case-Control Study on Lung Cancer and Indoor Radon in France. *Epidemiology* accepted.
16. Bean JA, Isacson P, Hahne RM et Kohler J. Drinking water and cancer incidence in Iowa. II. Radioactivity in drinking water. *Am J Epidemiol* 1982;116(6):924-32.
17. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. *Clin Chest Med* 1993;14(1):1-15.
18. Beebe GW. Studies of cancer among the Japanese A-bomb survivors. *Cancer Invest* 1988;6(4):417-26.
19. BEIR committee. Health Effects of Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR V. National Research Council, Committee on Biological Effects of Ionizing Radiations. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
20. BEIR committee. Health Effects of exposure to radon. BEIR VI. National Research Council, Committee on Biological Effects of Ionizing Radiations. Washington, DC: National Academy Press; 1999.
21. Berzuini C et Clayton D. Bayesian analysis of survival on multiple time scales. *Stat Med* 1994;13(8):823-38.
22. Bhatia S, Robison LL, Oberlin O, Greenberg M, Bunin G, Fossati-Bellani F, et coll. Breast cancer and other second neoplasms after childhood Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1996;334(12):745-51.
23. Billon S, Morin A, Caër S, Baysson H, Gambard JP, Rannou A, et coll. Evaluation de l'exposition de la population française à la radioactivité naturelle. *Radioprotection* 2004;39(2):213-232.
24. Blot WJ, Xu ZY, Boice JD, Jr., Zhao DZ, Stone BJ, Sun J, et coll. Indoor radon and lung cancer in China. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(12):1025-30.
25. Boice JD, Engholm G, Kleinerman RA, Blettner M, Stovall M, Lisco H, et coll. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. *Radiat Res* 1988;116(1):3-55.
26. Bonvallot N et Dor F. Valeurs toxicologiques de référence: méthodes d'élaboration. Saint-Maurice: Institut National de Veille Sanitaire; 2002.
27. Bonvallot Y. Évaluation quantitative des risques cancérigènes liés à l'exposition de substances chimiques: méthodes et applications décisionnelles. Paris: Université de Paris VII - Jussieu; 1993.
28. Boudet C, Zmirou D et Dechenaux J. [Personal exposure to fine particles (PM 2.5) in the Grenoble population: European EXPOLIS study]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000;48(4):341-50.
29. Boudet C, Zmirou D, Laffond M, Balducci F et Benoit-Guyod JL. Health risk assessment of a modern municipal waste incinerator. *Risk Anal* 1999;19(6):1215-22.

30. Bouyer J, Hémon D, Cordier S, Derriennic F, Stucker I, Stengel B, et coll. *Épidémiologie. Principes et méthodes quantitatives*. Paris: Les éditions INSERM; 1995.
31. Bowlt C et Tiplady P. Radioiodine in human thyroid glands and incidence of thyroid cancer in Cumbria. *Bmj* 1989;299(6694):301-2.
32. Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI et Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 2000;215(3):801-6.
33. Brennan P et Bray I. Recent trends and future directions for lung cancer mortality in Europe. *Br J Cancer* 2002;87(1):43-8.
34. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, et coll. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100(24):13761-6.
35. Cardis E, Amoros E et Kesminiene A. Genetic and environmental factors influencing the radiation-induced cancer risk. Thyroid diseases and exposure to ionising radiation: Lessons of the scientific seminar held in Luxembourg on 26 November 1998, European Commission, Directorate-General Environment, Report n°EN121 2000.
36. Cardis E, Richardson D et Kesminiene A. Radiation risk estimates in the beginning of the 21st century. *Health Phys* 2001;80(4):349-61.
37. Centre de Documentation et d'Information sur le Tabac. <http://www.cdit.fr/>. 2004
38. Clayton D et Schiffers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat Med* 1987;6(4):449-67.
39. Clayton D et Schiffers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med* 1987;6(4):469-81.
40. Cohen BL. A test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis. *Environ Res* 1990;53(2):193-220.
41. Cohen BL. Test of the linear-no threshold theory of radiation carcinogenesis for inhaled radon decay products. *Health Phys* 1995;68(2):157-74.
42. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A et Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. International Agency for Research on cancer ed. Lyon: IARC Scientific Publications N° 121; 1993.
43. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schwartz C, Mace-Lesech J, Velten M, et coll. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* 2002;38(13):1762-68.
44. Covello V et Merkhofer M. *Risk assessment Methods. Approaches for assessing health and environmental risks*. New York and London: Plenum; 1993.
45. Croq M, Catelinois O et Verger P. Ingestion d'iode stable chez l'adulte en cas d'accident nucléaire: une approche pour comparer les bénéfices et les risques. *Environnement, Risques et Santé* 2002;1(3):149-56.

46. Dainiak N. Practical and theoretical issues in 1993 concerning radiation effects on the growth of normal and neoplastic hematopoietic cells. *Stem Cells* 1997;15(Suppl 2):75-85.
47. Damber L, Johansson L, Johansson R et Larsson LG. Thyroid cancer after X-ray treatment of benign disorders of the cervical spine in adults. *Acta Oncol* 2002;41(1):25-8.
48. Darby S, Hill D et Doll R. Radon: a likely carcinogen at all exposures. *Ann Oncol* 2001;12(10):1341-51.
49. Darby S, Hill D et European Collaborative Group on Residential Radon and Lung Cancer. Health effects of residential radon: a European perspective at the end of 2002. *Radiat Prot Dosim* 2003;1104(4):321-9.
50. Darby S, Whitley E, Silcocks P, Thakrar B, Green M, Lomas P, et coll. Risk of lung cancer associated with residential radon exposure in south-west England: a case-control study. *Br J Cancer* 1998;78(3):394-408.
51. Davis L, Kopecky K et Hamilton T. Hanford thyroid disease study. Final report. 2002. <http://www.cdc.gov/nceh/radiation/hanford/htdsweb/index.htm>.
52. de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, Campbell S, Grimaud E, Hawkins M, et coll. Thyroid carcinomas after irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 1999;159(22):2713-9.
53. de Vathaire F, Hawkins M, Campbell S, Oberlin O, Raquin MA, Schlienger JY, et coll. Second malignant neoplasms after a first cancer in childhood: temporal pattern of risk according to type of treatment. *Br J Cancer* 1999;79(11-12):1884-93.
54. DeGroot LJ, Reilly M, Pinnameneni K et Refetoff S. Retrospective and prospective study of radiation-induced thyroid disease. *Am J Med* 1983;74(5):852-62.
55. Dobyns BM et Hyrmer BA. The surgical management of benign and malignant thyroid neoplasms in Marshall Islanders exposed to hydrogen bomb fallout. *World J Surg* 1992;16(1):126-39; discussion 139-40.
56. Dousset M et Jammet H. Comparison of cancer mortality in Limousin and Poitou-Charentes. *Radioprotection* 1985;20:61-7.
57. Duffy BJ et Fitzgerald PJ. Cancer of the thyroid in children: a report of twenty-eight cases. *J Clin Endocrinol Metab* 1950;10:1296-308.
58. Edler L, Poirier K, Dourson M, Kleiner J, Mileson B, Nordmann H, et coll. Mathematical modelling and quantitative methods. *Food Chem Toxicol* 2002;40(2-3):283-326.
59. Elding C, Comba O, Axelson O et Flodin U. Effects of low-dose radiation - a correlation study. *Scan. J. Work Environ. Health* 1982;8:59-64.
60. Environmental Protection Agency (EPA). Respiratory health effects of passive smoking: Lung cancer and other disorders. Washington, DC; 1992. Report No: EPA-400-R-92-011.

61. Environmental Protection Agency (EPA). Integrating Risk Information System (IRIS). <http://www.epa.gov/iris/subst/index.html>. 2004
62. Environmental Protection Agency (EPA). EPA assessment of risks from radon in homes. Washington, DC: Office of Radiation and Indoor Air; 2003. Report No: 20460.
63. Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EL, Neuberger JS, et coll. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol* 2000;151(11):1091-102.
64. Fleischer RL. A possible association between lung cancer and phosphate mining and processing. *Health Phys* 1981;41(1):171-5.
65. Fleischer RL. A possible association between lung cancer and a geological outcrop. *Health Phys* 1986;50(6):823-7.
66. Forastiere F, Valesini S, Arca M, Magliola ME, Michelozzi P et Tasco C. Lung cancer and natural radiation in an Italian province. *Sci Total Environ* 1985;45:519-26.
67. Fragu P, Lemarchand-Venencie F, Benhamou S, Francois P, Jeannel D, Benhamou E, et coll. Long-term effects in skin and thyroid after radiotherapy for skin angiomas: a French retrospective cohort study. *Eur J Cancer* 1991;27(10):1215-22.
68. Franceschi S, Fassina A, Talamini R, Mazzolini A, Vianello S, Bidoli E, et coll. Risk factors for thyroid cancer in northern Italy. *Int J Epidemiol* 1989;18(3):578-84.
69. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, et coll. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control* 1999;10(6):583-95.
70. Furst CJ, Lundell M, Holm LE et Silfversward C. Cancer incidence after radiotherapy for skin hemangioma: a retrospective cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(17):1387-92.
71. Galanti MR, Ekblom A, Grimelius L et Yuen J. Parental cancer and risk of papillary and follicular thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 1997;75(3):451-6.
72. Galanti MR, Hansson L, Lund E, Bergstrom R, Grimelius L, Stalsberg H, et coll. Reproductive history and cigarette smoking as risk factors for thyroid cancer in women: a population-based case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5(6):425-31.
73. Gambard JP, Mitton N et Pirard P. Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon IRSN-DGS. Bilan et représentation cartographique des mesures au 01 Janvier 2000.
74. Gauvin S, Reungoat P, Cassadou S, Dechenaux J, Momas I, Just J, et coll. Contribution of indoor and outdoor environments to PM2.5 personal exposure of children--VESTA study. *Sci Total Environ* 2002;297(1-3):175-81.
75. Gilbert ES, Land CE et Simon SL. Health effects from fallout. *Health Phys* 2002;82(5):726-35.

76. Glattre E, Haldorsen T, Berg JP, Stensvold I et Solvoll K. Norwegian case-control study testing the hypothesis that seafood increases the risk of thyroid cancer. *Cancer Causes Control* 1993;4(1):11-6.
77. Globel B, Globel H et Andres C. [Risk of hyperthyroidism after increasing iodine intake]. *Dtsch Med Wochenschr* 1984;109(27):1081-2.
78. Grasty RL et LaMarre JR. The annual effective dose from natural sources of ionising radiation in Canada. *Radiat Prot Dosimetry* 2004;108(3):215-26.
79. Green BM, Brown L, Cliff KD, Driscoll CM, Miles JC et Wrixon AD. Surveys of natural radiation exposure in UK dwellings with passive and active measurement techniques. *Sci Total Environ* 1985;45:459-66.
80. Greenland S. Sensitivity analysis, Monte Carlo risk analysis, and Bayesian uncertainty assessment. *Risk Anal* 2001;21(4):579-83.
81. Hall P, Mattsson A et Boice JD. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res* 1996;145(1):86-92.
82. Hallquist A, Hardell L, Degerman A et Boquist L. Thyroid cancer: reproductive factors, previous diseases, drug intake, family history and diet. A case-control study. *Eur J Cancer Prev* 1994;3(6):481-8.
83. Hancock SL, Cox RS et McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325(9):599-605.
84. Haynes R. The distribution of domestic radon concentrations and lung cancer mortality in England and Wales. *Radiat Prot Dosim* 1988;25:93-6.
85. Heidenreich WF, Kenigsberg J, Jacob P, Buglova E, Goulko G, Paretzke HG, et coll. Time trends of thyroid cancer incidence in Belarus after the Chernobyl accident. *Radiat Res* 1999;151(5):617-25.
86. Hess CT, Weiffenbach CV et Norton SA. Environmental radon and cancer correlations in Maine. *Health Phys* 1983;45(2):339-48.
87. Heuer C. Modeling of time trends and interactions in vital rates using restricted regression splines. *Biometrics* 1997;53(1):161-77.
88. Hill C. Trends in tobacco smoking and consequences on health in France. *Prev Med* 1998;27(4):514-9.
89. Hill C et Laplanche A. Histoire de la consommation de tabac en France. Institut Gustave-Roussy; 2003.
90. Hoffman D. Late effects of I-131 therapy in the United States. In: Boice J FJ, editor. *Radiation Carcinogenesis: Epidemiology and biological significance*. New York: Raven Press; 1984. p. 273-80.
91. Hofman W, Katz R et Zhang CX. Lung cancer incidence in a Chinese high background area--epidemiological results and theoretical interpretation. *Sci Total Environ* 1985;45:527-34.

92. Hofmann W, Katz R et Zhang CX. Lung cancer incidence in a Chinese high background area--epidemiological results and theoretical interpretation. *Sci Total Environ* 1985;45:527-34.
93. Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health* 1991;12:425-57.
94. Holford TR. Analysing the temporal effects of age, period and cohort. *Stat Methods Med Res* 1992;1(3):317-37.
95. Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, et coll. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *J Natl Cancer Inst* 1991;83(15):1072-7.
96. Holm LE, Wiklund KE, Lundell GE, Bergman NA, Bjelkengren G, Cederquist ES, et coll. Thyroid cancer after diagnostic doses of iodine-131: a retrospective cohort study [see comments]. *J Natl Cancer Inst* 1988;80(14):1132-8.
97. Hubert P et Laurier D. Exposition au radon: unités et coefficients de conversion (d'après la CIPR 26). Fontenay-aux-Roses: Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire; 2000. Report No: 2000-74.
98. IARC (International Agency for Research on Cancer). Man-made Mineral Fibres and Radon. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer: monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans; 1988.
99. IARC (International Agency for Research on Cancer). Some Internally Deposited Radionuclides. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer: monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans; 2001.
100. IARC (International Agency for Research on Cancer). Tobacco Smoke and Involuntary Smoking. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer: monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans; 2004.
101. Iman RL et Conover WJ. Small sample sensitivity analysis techniques for computer models, with an application to risk assessment. *Communications in Statistics. Part A. Theory and methods*, 1980;17:1749-842.
102. INSEE. Recensement INSEE de 1999 de la population française, par commune, âge et sexe. Paris: Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques; 2000.
103. International Agency for Research on Cancer (IARC). Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans. Tobacco smoking. 1986.
104. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, ICRP publication 26. Oxford: Pergamon Press; 1977.
105. International Commission on Radiological Protection (ICRP). Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, ICRP publication 60. *Annals ICRP*. Oxford: Pergamon Press; 1991.

106. Ivanov VK, Gorski AI, Maksyutov MA, Vlasov OK, Godko AM, Tsyb AF, et coll. Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident. *Health Phys* 2003;84(1):46-60.
107. Ivanov VK, Tsyb AF, Gorsky AI, Maksyutov MA, Rastopchin EM, Konogorov AP, et coll. Thyroid cancer among "liquidators" of the Chernobyl accident. *Br J Radiol* 1997;70(837):937-41.
108. Jacob P, Kenigsberg Y, Zvonova I, Goulko G, Buglova E, Heidenreich WF, et coll. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia. *Br J Cancer* 1999;80(9):1461-9.
109. Kesminiene A, Kurtinaitis J et Vilkeliene Z. Thyroid nodularity among Chernobyl cleanup workers from Lithuania. *Acta Med. Lituanica* 1997;2:51-4.
110. Kim CK, Lee SC, Lee DM, Chang BU, Rho BH et Kang HD. Nationwide survey of radon levels in Korea. *Health Phys* 2003;84(3):354-360.
111. Kreienbrock L, Kreuzer M, Gerken M, Dingerkus G, Wellmann J, Keller G, et coll. Case-control study on lung cancer and residential radon in western Germany. *Am J Epidemiol* 2001;153(1):42-52.
112. Kreienbrock L, Poffijn A, Tirmarche M, Feider M, Kies A et Darby SC. Intercomparison of passive radon-detectors under field conditions in epidemiological studies. *Health Phys* 1999;76(5):558-63.
113. Kreuzer M, Gerken M, Kreienbrock L, Wellmann J et Wichmann HE. Lung cancer in lifetime nonsmoking men - results of a case-control study in Germany. *Br J Cancer* 2001;84(1):134-40.
114. Kreuzer M, Heinrich J, Wolke G, Schaffrath Rosario A, Gerken M, Wellmann J, et coll. Residential radon and risk of lung cancer in Eastern Germany. *Epidemiology* 2003;14(5):559-68.
115. Lagarde F, Axelsson G, Damber L, Mellander H, Nyberg F et Pershagen G. Residential radon and lung cancer among never-smokers in Sweden. *Epidemiology* 2001;12(4):396-404.
116. Land C. Calculation of the estimated lifetime risk of radiation-related thyroid cancer in the United States from Nevada test site fallout: National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Committee on Exposure of the American People to I-131 from Nevada Atomic Bomb tests: Implication for Public Health. 1997.
117. Laurier D, Monchaux G, Rogel A, Morlier JP, Billon S, Quesne B, et coll. Risque de cancer du poumon associé à une exposition chronique au radon: synthèse des données humaines et animales. In: Congrès de l'ADELF; 2004 Sept 2004; Bordeaux, France; 2004.
118. Laurier D, Rommens C, Drombry-Ringard C, Merle-Szeremeta A et Degrange JP. Evaluation du risque de leucémie radio-induite à proximité d'installations nucléaires: l'étude radio-écologique Nord-Cotentin. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2000;48:2S24-2S36.
119. Lee WC et Lin RS. Autoregressive age-period-cohort models. *Stat Med* 1996;15(3):273-81.

120. Leenhardt L, Grosclaude P et Chérié-Challine L. Mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique nationale des cancers thyroïdiens. Rapport et synthèse du rapport. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2002.
121. Létourneau E, Mao Y, McGregor RG, Semenciw R, Smith M et Wigle D. Lung cancer mortality and indoor radon concentrations in 18 Canadian cities. In: Proceedings of the sixteenth midyear topical meeting of the health physics society; 1983; Albuquerque, NM; 1983.
122. Létourneau EG, Krewski D, Choi NW, Goddard MJ, McGregor RG, Zielinski JM, et coll. Case-control study of residential radon and lung cancer in Winnipeg, Manitoba, Canada. *Am J Epidemiol* 1994;140(4):310-22.
123. Little MP, Hawkins MM, Shore RE, Charles MW et Hildreth NG. Time variations in the risk of cancer following irradiation in childhood. *Radiat Res* 1991;126(3):304-16.
124. Liu S, Semenciw R, Ugnat AM et Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 2001;85(9):1335-9.
125. Lubin J, Boice JD et Samet JM. Errors in exposure assessment, statistical power, and the interpretation of residential radon studies. *Radiat Res* 1995;144:329-41.
126. Lubin J, Boice JJ, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E, et coll. Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miners studies. Washington, DC: National Institutes of Health; 1994. Report No: 94-3644.
127. Lubin JH. Studies of radon and lung cancer in North America and China. *Radiat Prot Dosimetry* 2003;104(4):315-9.
128. Lubin JH et Boice JD, Jr. Lung cancer risk from residential radon: meta-analysis of eight epidemiologic studies. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(1):49-57.
129. Lubin JH, Boice JD, Jr., Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, et coll. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(11):817-27.
130. Lubin JH, Tomasek L, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E, et coll. Estimating lung cancer mortality from residential radon using data for low exposures of miners. *Radiat Res* 1997;147(2):126-34.
131. Luebeck EG, Curtis SB, Hazelton WD et Moolgavkar SH. The importance of promotion in lung carcinogenesis for protracted exposures to radon and radon progeny. *Radiat Res* 2000;154(6):730;discussion 730-1.
132. Luebeck EG et Moolgavkar SH. Biologically based cancer modeling. *Drug Chem Toxicol* 1996;19(3):221-43.
133. Maubert H, Renaud P, Bernié JC, De Drouas G, Fache P et Métivier H. ASTRAL un logiciel pour l'évaluation des conséquences d'un rejet accidentel de radionucléides dans l'environnement. *Radioprotection* 1997;32(3):357-68.

134. Maxon HR, Saenger EL, Thomas SR, Buncher CR, Kereiakes JG, Shafer ML, et coll. Clinically important radiation-associated thyroid disease. A controlled study. *Jama* 1980;244(16):1802-5.
135. Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993;328(8):553-9.
136. Ménégos F, Black RJ, Arveux P, Magne V, Ferlay J, Buemi A, et coll. Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur J Cancer Prev* 1997;6(5):442-66.
137. Moolgavkar SH. Carcinogenesis models: an overview. *Basic Life Sci* 1991;58:387-96.
138. National Research Council. Committee on the institutional means for assessment of risks to public health. Risk assessment in the federal government: managing the process. Washington DC; 1983.
139. NCRP. Induction of thyroid cancer by ionizing radiation.: National Council on Radiation Protection and Measurements; 1985. Report No: 80.
140. Negri E, Dal Maso L, Ron E, La Vecchia C, Mark SD, Preston-Martin S, et coll. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control* 1999;10(2):143-55.
141. Palissade @Risk. Advances risk analysis for spreadsheets, version 4.0.5. In. New York ed: Palisade Corporation; 2001.
142. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L et Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents. International Agency for Research on cancer ed. Lyon: IARC Scientific Publications N° 155; 2002.
143. Pavillon G et Jouglu E. Diffusion des données sur les causes médicales de décès. <http://sc8.vesinet.inserm.fr:1080>.
144. Perkel VS, Gail MH, Lubin J, Pee DY, Weinstein R, Shore-Freedman E, et coll. Radiation-induced thyroid neoplasms: evidence for familial susceptibility factors. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(6):1316-22.
145. Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjo B, Damber L, Desai G, et coll. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 1994;330(3):159-64.
146. Pershagen G, Liang ZH, Hrubec Z, Svensson C et Boice JD, Jr. Residential radon exposure and lung cancer in Swedish women. *Health Phys* 1992;63(2):179-86.
147. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E et Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *Bmj* 2000;321(7257):323-9.
148. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M et Heath C, Jr. Mortality from tobacco in developed countries: indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992;339(8804):1268-78.

149. Pierce JP, Thurmond L et Rosbrook B. Projecting international lung cancer mortality rates: first approximations with tobacco-consumption data. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1992;12:45-9.
150. Pirard P et Hubert P. Le radon en Bretagne: évaluation de l'exposition et du risque associé. Fontenay-aux-Roses: Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire; 2001. Report No: 00-79.
151. Pisa FE, Barbone F, Betta A, Bonomi M, Alessandrini B et Bovenzi M. Residential radon and risk of lung cancer in an Italian alpine area. *Arch Environ Health* 2001;56(3):208-15.
152. Pottner LM, Kaplan MM, Larsen PR, Silva JE, Koenig RJ, Lubin JH, et coll. Thyroid nodularity after childhood irradiation for lymphoid hyperplasia: a comparison of questionnaire and clinical findings. *J Clin Epidemiol* 1990;43(5):449-60.
153. Preston-Martin S, Bernstein L, Pike MC, Maldonado AA et Henderson BE. Thyroid cancer among young women related to prior thyroid disease and pregnancy history. *Br J Cancer* 1987;55(2):191-5.
154. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A et Mabuchi K. Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003;160(4):381-407.
155. Puskin JS. Smoking as a confounder in ecologic correlations of cancer mortality rates with average county radon levels. *Health Phys* 2003;84(4):526-32.
156. Put LW, de Meijer RJ et Hogeweg B. Survey of radon concentrations in Dutch dwellings. *Sci Total Environ* 1985;45:441-8.
157. Rahu M, Tekkel M, Veidebaum T, Pukkala E, Hakulinen T, Auvinen A, et coll. The Estonian study of Chernobyl cleanup workers: II. Incidence of cancer and mortality. *Radiat Res* 1997;147(5):653-7.
158. Rallison ML, Lotz TM, Bishop M, Divine W, Haywood K, Lyon JL, et coll. Cohort study of thyroid disease near the Nevada Test Site: a preliminary report. *Health Phys* 1990;59(5):739-46.
159. Remontet L, Buemi A, Velten M, Jouglu E et Esteve J. Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1975 à 2000. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2003.
160. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, et coll. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003;51(1):3-30.
161. Renaud P, Beaugelin K, Maubert H et Ledenvic P. Conséquences radiologiques et dosimétriques de l'accident de Tchernobyl en France. Cadarache: Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire; 1997 Novembre. Report No: IPSN 97-03.
162. Robbins J et Schneider AB. Thyroid cancer following exposure to radioactive iodine. *Rev Endocr Metab Disord* 2000;1(3):197-203.

163. Ron E, Kleinerman RA, Boice JD, Jr., LiVolsi VA, Flannery JT et Fraumeni JF, Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987;79(1):1-12.
164. Ron E, Lubin J, Shore R, Mabuchi K, Modan B, Pottern L, et coll. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141(3):259-77.
165. Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, et coll. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995;141(3):259-77.
166. Ron E, Modan B, Preston D, Alfandary E, Stovall M et Boice JD, Jr. Thyroid neoplasia following low-dose radiation in childhood. *Radiat Res* 1989;120(3):516-31.
167. Ron E, Preston DL, Mabuchi K, Thompson DE et Soda M. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part IV: Comparison of cancer incidence and mortality. *Radiat Res* 1994;137(2 Suppl):S98-112.
168. Rossing MA, Voigt LF, Wicklund KG et Daling JR. Reproductive factors and risk of papillary thyroid cancer in women. *Am J Epidemiol* 2000;151(8):765-72.
169. Ruosteenoja E. Indoor radon and risk of lung cancer: an epidemiological study in Finland. Helsinki, Finland: Finnish Center for Radiation and Nuclear Safety, report STUK-A99. 1991.
170. Sankila R, Garwicz S, Olsen JH, Dollner H, Hertz H, Kreuger A, et coll. Risk of subsequent malignant neoplasms among 1,641 Hodgkin's disease patients diagnosed in childhood and adolescence: a population-based cohort study in the five Nordic countries. Association of the Nordic Cancer Registries and the Nordic Society of Pediatric Hematology and Oncology. *J Clin Oncol* 1996;14(5):1442-6.
171. Schlumberger M. [Thyroid tumors after irradiation]. *Ann Endocrinol* 1995;56(2):133-9.
172. Schoenberg JB, Klotz JB, Wilcox HB, Nicholls GP, Gil-del-Real MT, Stemhagen A, et coll. Case-control study of residential radon and lung cancer among New Jersey women. *Cancer Res* 1990;50(20):6520-4.
173. Sciocchetti G, Scacco F, Baldassini PG, Battella C, Bovi M et Monte L. The Italian national survey of indoor radon exposure. *Sci Total Environ* 1985;45:327-33.
174. Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 1992;131(1):98-111.
175. Shore RE, Albert RE et Pasternack BS. Follow-up study of patients treated by X-ray epilation for Tinea capitis; resurvey of post-treatment illness and mortality experience. *Arch Environ Health* 1976;31(1):21-8.
176. Shore RE, Woodard E, Hildreth N, Dvoretzky P, Hempelmann L et Pasternack B. Thyroid tumors following thymus irradiation. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(6):1177-84.
177. Shore RE et Xue X. Comparative thyroid cancer risk of childhood and adult radiation exposure and estimation of lifetime risk. In: Thomas D, Karaoglou A, Williams ED, editors.

- Radiation and Thyroid Cancer. Singapore: World Scientific Publishing; 1999. p. 491-98. 1999.
178. Sokic SI, Adanja BJ, Vlajinac HD, Jankovic RR, Marinkovic JP et Zivaljevic VR. Risk factors for thyroid cancer. *Neoplasma* 1994;41(6):371-4.
179. StataCorp. Stata statistical software: Release 7.0: College Station, TX: Stata Corporation; 2001.
180. Stidley CA et Samet JM. A review of ecologic studies of lung cancer and indoor radon. *Health Phys* 1993;65(3):234-51.
181. Stranden E. Radon 222 in Norwegian dwellings. In: Hopke PK ed. Radon and its decay products: Occurrence, properties, and health effects. Washington, DC: American Chemical Society. 1987:70-83.
182. Sugier A et Hubert P. [In the field of ionizing radiations, are the dosimetric data satisfactory?]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2002;50(1):13-26.
183. Svensson C, Pershagen G et Klominek J. Lung cancer in women and type of dwelling in relation to radon exposure. *Cancer Res* 1989;49(7):1861-5.
184. Takahashi T, Trott K, Fujimori K, Nakashima N, Ohtomo H, Shoemaker M, et coll. Thyroid disease in the Marshall Islands, findings from 10 years of study. Sendai, Japan; 2001.
185. Tarone RE et Chu KC. Evaluation of birth cohort patterns in population disease rates. *Am J Epidemiol* 1996;143(1):85-91.
186. Thomas D, Pogoda J, Langholz B et Mack W. Temporal modifiers of the radon-smoking interaction. *Health Phys* 1994;66(3):257-62.
187. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, et coll. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 1994;137(2 Suppl):S17-67.
188. Thorn M, Sparen P, Bergstrom R et Adami HO. Trends in mortality rates from malignant melanoma in Sweden 1953-1987 and forecasts up to 2007. *Br J Cancer* 1992;66(3):563-7.
189. Tirmarche M, Laurier D, Bergot D, Billon S, Brueske-Hohlfeld I, Collier C, et coll. Quantification of lung cancer risk after low radon exposure and low exposure rate: synthesis from epidemiological and experimental data. Final scientific report, February 2000- July 2003. Contract FIGH-CT1999-00013. Brussels, Belgium: European Commission DG XII; 2003.
190. Tucker MA, Jones PH, Boice JD, Jr., Robison LL, Stone BJ, Stovall M, et coll. Therapeutic radiation at a young age is linked to secondary thyroid cancer. The Late Effects Study Group. *Cancer Res* 1991;51(11):2885-8.
191. UNSCEAR. Sources and effects of ionising radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 1993 Report to the general Assembly, with Annexes. New York: United Nations; 1993.

192. UNSCEAR. Sources and effects 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.
193. UNSCEAR. Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000 Report to the general Assembly, with Annexes. In. New York: United Nations; 2000.
194. Vakil DV. Lung cancer mortality trends in Canada from 1931 to 1982. *Cancer Detect Prev* 1988;13(2):87-93.
195. Valeix P, Zarebska M, Preziosi P, Galan P, Pelletier B et Hercberg S. Iodine deficiency in France. *Lancet* 1999;353(9166):1766-7.
196. Valleron AJ. Introduction à la biostatistique. Paris: Collection "Évaluation et Statistique". Masson; 1998.
197. Verger P, Catelinois O, Tirmarche M, Chérié-Challine L, Pirard P, Colonna M, et coll. Thyroid cancer in France and the Chernobyl accident: Risk Assessment and Recommendations for Reinforcing Epidemiological Knowledge. *Health Physics* 2003;85(3):323-29.
198. Verger P, Chérié-Challine L, Champion D, Hubert Ph, Isnard H, Jouan M, et coll. Cancers de la thyroïde en France et accident de Tchernobyl: évaluation des risques potentiels et recommandations pour le renforcement des connaissances épidémiologiques. *BEH* 2001;21:97-100.
199. Verger P et Winter D. Radiation accidents. J.M. Stellman, ed. *Encyclopedia of occupational health and safety*, 4th edition. Geneva: International Labour Office. 1998;39.29-39.39.
200. Vidal M. Première étude de l'incertitude sur les doses moyennes à la thyroïde reçues par les enfants français après l'accident de Tchernobyl. Fontenay-aux-roses: Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire; 2001. Report No: Note technique SEGR/SAER/01-13. Available on request from the corresponding author.
201. Vidal M et Renaud P. Estimation des doses moyennes à la thyroïde reçues par les enfants en France à la suite de l'accident de Tchernobyl et analyse de sensibilité. Fontenay-aux-roses.: Institut de Protection et de Sureté Nucléaire; 2000. Report No: Note technique SEGR/SAER/00-67.
202. Vonstille W et Sacarello H. Radon and cancer: Florida study finds no evidence of increased risk. *J Environ Health* 1990;94:61-5.
203. Wang Z, Lubin JH, Wang L, Zhang S, Boice JD, Jr., Cui H, et coll. Residential radon and lung cancer risk in a high-exposure area of Gansu Province, China. *Am J Epidemiol* 2002;155(6):554-64.
204. Wood JW, Tamagaki H, Neriishi S, Sato T, Sheldon WF, Archer PG, et coll. Thyroid carcinoma in atomic bomb survivors Hiroshima and Nagasaki. *Am J Epidemiol* 1969;89(1):4-14.

205. World Health Organization. WHO air quality guidelines.
http://www.euro.who.int/air/Activities/20020620_1. 2004
206. Zmirou D, Gauvin S, Pin I, Momas I, Just J, Sahraoui F, et coll. Five epidemiological studies on transport and asthma: objectives, design and descriptive results. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2002;12(3):186-96.
207. Zmirou D, Masclet P, Boudet C, Dor F et Dechenaux J. Personal exposure to atmospheric polycyclic aromatic hydrocarbons in a general adult population and lung cancer risk assessment. *J Occup Environ Med* 2000;42(2):121-6.
208. Zvonova IA. Dietary intake of stable I and some aspects of radioiodine dosimetry. *Health Phys* 1989;57(3):471-5.

Articles

- Verger P, Catelinois O, Tirmarche M, Chérié-Challine L, Pirard P, Colonna M, Hubert P. Thyroid cancer in France and the Chernobyl accident: Risk Assessment and Recommendations for Reinforcing Epidemiological Knowledge. *Health Physics*, 85(3):323-29(2003).....**162**
- Catelinois O, Verger P, Colonna M, Rogel A, Hemon D, Tirmarche M. Projecting the time trend of thyroid cancers: its impact on assessment of radiation-induced cancer risks. (Accepté dans *Health Physics*)**178**
- Catelinois O, Laurier D, Verger P, Rogel A, Colonna M, Ignasiak M, Hemon D, Tirmarche M. Uncertainty and sensitivity analysis in assessment of the thyroid cancer risk related to Chernobyl fallout in eastern France. (Accepté dans *Risk Analysis*).**198**

Thyroid Cancers in France and the Chernobyl Accident: Risk Assessment and Recommendations for improving Epidemiological Knowledge

P. Verger^{*}, O. Catelinois[†], M. Tirmarche[†], L. Chérié-Challine[‡], Ph. Pirard[‡], M. Colonna[§], Ph. Hubert[†]

* Regional Health Observatory Provence Alpes Côte d'Azur (ORS PACA), 23 rue Stanislas Torrents, 13006 Marseille, France

† Institute for Radiation protection and Nuclear Safety (IRSN), B.P. 17 92262 Fontenay aux roses, France

‡ National Institute for Health Surveillance (InVS), 12, rue du Val d'Osne, 94415 Saint-Maurice cedex, France

§ Isère cancer registry, 21 chemin des sources 38240 Meylan, France

Abstract

From 1975 to 1995, the incidence of thyroid cancer in the French population increased by a factor of 5.2 in men and 2.7 in women, thereby raising public concerns about its association with the nuclear accident at Chernobyl. A study performed at the request of French health authorities sought to quantify the potential risk of thyroid cancer associated with the Chernobyl fallout in France in order to determine if this risk could be observed through an epidemiological approach. The study focused on the most exposed population: those living in eastern France and younger than 15 years at the time of the Chernobyl nuclear power plant accident (26 April 1986). The number of spontaneous thyroid cancers in this population was predicted from French cancer registry data, and the thyroid doses were estimated from all available data about contamination in France. Associated risks were calculated with different risk models, all based on a linear no-threshold dose-effect relation. Under this hypothesis, from 1.3 to 22 excess thyroid cancer cases were predicted for the 1991-2000 period, compared with the 212 spontaneous cases (0.5 to 10.5%) predicted, and from 11.2 to 55.2 excess cases were predicted for 1991-2015, compared with the 1,342 spontaneous cases (0.8 to 4.1%) predicted. These risk calculations indicate that the Chernobyl fallout cannot explain the entire increase in thyroid cancers in France and that it is improbable that an epidemiological study could demonstrate such an excess. The surveillance of thyroid cancers in France should be enhanced.

Introduction

The incidence rate of thyroid cancer in the French general population has been increasing for more than 20 years. From 1975 to 1995, estimations for the overall population increased from 0.6 to 3.1 per 100,000 for men and from 2.1 to 5.7 per 100,000 for women (Colonna et al., 2002 ; Ménégoz et al., 1997 ; Ménégoz et Chérié-Challine, 1999). Available data do not reveal any increase (Verger et al., 2001) among those younger than 15 years at the time of diagnosis, but the low number of observed cases precludes any firm conclusion.

The accident in Chernobyl on 26 April 1986 led to a subsequent epidemic of thyroid cancer in those who had been children in Belarus, Ukraine and Russia in 1986 (Bard et al., 1997). Although the risk of thyroid cancers attributable to this exposure has not yet been quantified, it is highly probable that exposure to ^{131}I released during the accident played an essential role in this epidemic. Other factors are also suspected, including irradiation by ^{132}I and ^{133}I , both short-lived iodine isotopes, and stable iodine deficiency (Bard et al., 1997). In France, the public and physicians often perceive the increased incidence of thyroid cancer in the general population to be a consequence of this disaster, although the rate has been increasing in both men and women since cancer registries first began operation in France, in the mid-1970s (Colonna et al., 2002).

Accordingly, in January 2000 the Directorate General of Health (a section of the Ministry of Health) asked the Institute of Radiation Protection and Nuclear Safety and the National Institute for Health Surveillance to assess the health consequences of this accident in France, to evaluate the relevance and feasibility of an epidemiological study to determine whether the accident affected the occurrence of thyroid cancers, and to provide, if necessary, recommendations for appropriate epidemiological responses.

The risk of thyroid cancer potentially associated with the Chernobyl fallout in France was estimated for those who were younger than 15 years in 1986 (Verger et al., 2001), for they are the population group at highest risk of thyroid effects from ionizing radiation (Bard et al., 1997 ; Cardis et al., 2001 ; Ron et al., 1995 ; Shore et al. 1992). Calculations were carried out for 1991-2000, the observable period, and 1991-2015, which includes both observed and predicted periods. These two periods were selected to respond to the public's concern about the observed period and to examine the feasibility of a prospective epidemiological study over a 25-year period.

Materials and methods

Population

Eastern France was the area of France most heavily exposed to the Chernobyl fallout (Renaud et al.,

1997) (Fig. 1), and the study concerned its residents, that is, approximately 2,295,000 individuals. At the time of the accident, 767,600 were aged 0-4 years, 776,400 5-9 years, and 751,000 10-14 years (data from the 1990 census).

Thyroid doses

Thyroid doses associated with ingestion of contaminated products were estimated by "ASTRAL" software (Renaud et al., 1997). Mean levels of radioactive deposits on agricultural areas (Fig. 1) were calculated from ^{131}I measurements in samples of cow's milk and leafy vegetables in France during the first two months after the accident. Specific activities of foodstuffs and doses associated with the following categories of food were estimated: milk, other dairy products, leafy vegetables, seed-containing vegetables (that is, botanically fruit), root vegetables and beef (Renaud et al., 1997 ; Vidal et al. 2000). Soil ingestion was also considered. We searched the data available in France and reviewed the literature to take into account diet according to age, proportion of fresh food eaten, food origin, storage time and "use-by" dates, and the effects of processing foodstuffs on their contamination levels, as well as the transfer coefficient of ^{131}I in breast milk. ASTRAL was also used to calculate thyroid doses due to inhalation from the ^{131}I concentrations measured in the air as the radioactive cloud passed over France. Thyroid doses were estimated for five age groups (at the time of the accident: 3 months, 1 year, 5 years, 10 years, adult). Doses for each (Table 1) were estimated by linear interpolation from the doses by age.

The thyroid doses in France (Table 1) were approximately 100 times less than the mean thyroid doses received by the children in Belarus affected by the thyroid cancer epidemic. Most of the thyroid doses received in France from the Chernobyl fallout came from the ingestion of food contaminated by ^{131}I . Because the thyroid dose due to external irradiation in France was only 0.1 milliSievert (mSv) for the first year, it was not considered in the risk calculations presented here (Renaud et al., 1997). Ingestion of the cesium and ruthenium present in the radioactive cloud also contributed only marginally to the thyroid dose. A sensitivity analysis showed that the type of milk drunk, the time until its consumption and the area of origin of the food were the primary factors influencing the thyroid dose estimates (Vidal et al., 2000). Consumption of goat milk, in particular, could result in high doses (up to 214 mSv for a one-year-old baby assumed to drink only this type of milk in 1986).

Predicting the number of spontaneous thyroid cancers expected in the population

The number of spontaneous thyroid cancers expected, in the absence of exposure to Chernobyl fallout, was predicted for both study periods for the following age groups (in 1986): 0-4 years, 5-9 years, and 10-14 years. The estimates were calculated for each year of the period based on incidence data by 5-year age group, by sex and by histological type from 6 "départemental" general cancer registries, two

regional childhood cancer registries, and one specialized thyroid cancer registry. All are located in or close to the area under study (Fig. 1) and had data available for the 1988-1996 period. We pooled the registry data and used age-specific incidence rates that were averaged over all registries and over the period. Because the principal thyroid cancers observed in Belarus, Ukraine and Russia after the Chernobyl accident were papillary and follicular, we considered only these types. They are also the principal thyroid cancers among those younger than 40 years in France and account for 87% of the incident cases observed between 1978 and 1997 (Leenhardt et al., 2001). The number of expected spontaneous thyroid cancers for the period after 1996 was predicted on the assumption of a constant incidence rate, because of the uncertainties about the trend through 2015. A Poisson distribution was assumed for the 95% confidence interval of the number of predicted spontaneous thyroid cancers.

Predicting the excess risk

No published model or risk coefficient is totally appropriate to the type of exposure (^{131}I) and low dose levels that occurred in France after Chernobyl. Two recent studies have estimated the risk of thyroid cancer after exposure to ^{131}I ; one looked at the subjects exposed at ages younger than 15 years (Hahn et al., 2001) and the other one included a small group of subjects younger than 20 years at exposure (Hall et Holm, 1997 ; Hall et al., 1996). Most of these exposures involved medical diagnosis or treatment. They could not be used for excess risk calculations because dose-effect relations were not reported (Hahn et al, 2001 ; Hall et Holm, 1997 ; Hall et al. 1996). The inferences we used to estimate the risk of thyroid cancer were based on various models and risk coefficients available for irradiation occurring before the age of 15 years (Table 2). Two types of risk models were used: models of *excess relative risk* (ERR) and of *excess absolute risk* (EAR). The choice between these models is discussed below. Risk calculations assumed a latency period of 5 years, although there is some uncertainty about this period, which may be shorter in childhood (Shore, 1992).

Pooled analysis by Ron et al.

To estimate the risk of thyroid cancer attributable to the Chernobyl fallout in France, we used the results from the pooled analysis by Ron et al. of the risk after external thyroid gland irradiation (Table 2) (Ron et al. 1995). This study brings together information collected in the principal published epidemiological cohort studies of childhood irradiation. We used only the ERR in our assessment.

The carcinogenic effects of external irradiation of the thyroid are probably different from those due to internal irradiation by ^{131}I (BEIR committee, 1990 ; Shore et al. 1992), with the dose rate lower in the latter case. To compare the carcinogenic effects of ^{131}I and of external X or gamma irradiation, international scientific bodies have introduced a coefficient called “relative biological effectiveness” (RBE) (BEIR committee, 1990 ; Shore et al. 1992). It is based on comparative data collected in

experimental and epidemiological studies and expresses the ratio between the risk of thyroid cancer due to internal ^{131}I and the risk of thyroid cancer due to external high dose-rate irradiation. We used three different RBE values for the risk assessment in our study: 0.33, 0.66 and 1.00.

The pooled study by Ron et al. showed that the ERR increased significantly as age at exposure diminished: for the groups aged 5-9 years and 10-14 years at exposure, the risk coefficients were respectively one half and one fifth of the risk coefficient for the group aged 0-4 years at exposure. In the absence of ERRs published by age group (at exposure), we approximated them, by considering that the ERR for those younger than 15 years was the sum of the ERR for each age group considered (0-4, 5-9, 10-14), weighted according to the proportion of cases observed in each group in the study by Ron et al. (Table 3) (Land, 1997).

The Marshall Island studies

We used the EAR estimated from data of the epidemiological follow-up of children irradiated during the Marshall Islands accident (Table 2) (Shore, 1992). The exposure resulting from this accident consisted mostly of short-lived radioiodines, and to a lesser extent of ^{131}I (10-20 % of the dose) and external gamma radiation (<10 %) (Shore, 1992). The mean doses in the Marshall Islands accident were very elevated.

Study of thyroid cancer around Chernobyl

A geographic correlation study using thyroid cancer data aggregated by village in the countries most affected by the Chernobyl accident provided two risk coefficients (Table 2) (Jacob, 1999). That study considered a population of children aged from 0 to 14 years at exposure to the Chernobyl fallout. The incidence data, however, cover only a short period (1991-1995). We used only the EAR in the present study. It reflects current published knowledge about Chernobyl effects on thyroid cancer but its use in projections over 25 years involves substantial uncertainty.

Results

The total predicted number of excess thyroid cancers (papillary and follicular) associated with the Chernobyl fallout in France for the decade 1991-2000 among people younger than 15 years old in 1986 who lived in zone I ranged, depending on the risk model used, from 1.3 [95% CI: 0.4-3.4] (Ron model) to 22.3 [95% CI: 7.2-63.3] (Jacob model), compared with 212 ± 29 spontaneous cases predicted for the same period. The percentage of excess cases predicted for the period thus ranged from 0.6 to 10.5%, depending on the model (Table 4).

For the 1991-2015 period, the total number of excess thyroid cancers predicted in the same cohort ranged from 11.2 [95% CI: 3.8-29.6] (Ron model) to 55.2 [95% CI: 17.8-156.7] (Jacob model),

depending on the risk model used, compared with $1,342 \pm 73$ spontaneous cases predicted for the same period. The percentage of excess cases predicted for the entire period thus ranged from 0.8% to 4.1%, depending on the type of model (Table 4).

Discussion

Risk assessment

The extrapolations are based on the assumption of a non-threshold linear relation between the thyroid dose and an excess risk of cancer for doses less than 100 mSv. This hypothesis, generally accepted from a risk management point of view, is difficult to verify scientifically. Because no more precise information has been published, the risk coefficients used in this study are not fully appropriate to ^{131}I exposure.

At the time of our risk calculation, the most recent and solid study was that by Ron et al: it is based on the pooled analysis of individual data from several cohorts of children exposed to a broad range of doses (473 thyroid cancer cases observed). But it concerned external irradiation of the thyroid gland by gamma or X rays, rather than internal irradiation by radioactive iodine. For our risk calculations, we used only the ERR for children younger than 15 years at exposure, principally because the EAR estimate was strongly influenced by modifications over time in the detection and diagnosis methods used in some studies included in the analysis. Specifically, in the Chicago study of patients irradiated during childhood for tonsillitis, the EAR (per 100,000 person-years) went from 2.4 before 1974 to 45.2 after an intensive screening program was introduced in 1974 (Ron et al., 1995). These changes occurred gradually over time. Consequently, their precise effect on the EAR estimate can neither be quantified nor separated from the influence of time since exposure. A screening program (by biennial examination) was also introduced during the "Adult Health Study" of the cohort of Hiroshima and Nagasaki survivors (Ron et al., 1995).

Because of the differences between the cohorts included in the pooled study, notably concerning the types and intensity of screening methods, and because of the strong influence of the latter on the EAR, we considered the EAR from this study to be inappropriate for projecting risks in the French population. On the other hand, to the extent that the screening was independent of exposure levels, the ERR should have been modified only slightly, if at all, and we used it for our calculations. Nonetheless, an assessment of the risk of thyroid cancer during the first ten years after the Chernobyl accident in the population of the most highly exposed Belarusian and Russian children showed that the ERR calculated by Ron et al. predicted fewer cases than the number actually observed (Cardis et al., 2001). We therefore deemed it necessary to use other risk models.

The Marshall Island study is based on the follow-up of a small population and very few cases of

thyroid cancer (6 in all) (Gilbert et al., 2002). The estimate of the spontaneous incidence of thyroid cancer in this study is therefore unstable; moreover, spontaneous thyroid cancer incidence rates in the Pacific Islands are very different from those in Europe (Parkin et al., 1997). For these two reasons, we concluded that the EAR from this study rather than its ERR should be used for our risk assessment.

The study by Jacobs et al. concerned a population of children aged 0 to 14 years at exposure to the Chernobyl fallout (Jacob et al., 1999). Its limitations come from the fact that coefficients are based on aggregates rather than individual epidemiological data: the dose estimates were mean doses for villages. Moreover, the histological diagnoses could not be verified for some cases of thyroid cancer, and potential confounding factors such as iodine deficiency were not taken into account. Nonetheless, the consequences of these limitations are probably less important when the risks observed are very high, as they were for the regions most heavily affected by the Chernobyl disaster: the spontaneous incidence of childhood thyroid cancer increased by a factor of 10 to 100 in these areas. Moreover, Jacob et al. mention that the variations in the mean doses by village are greater than the inter-individual variations; the mean dose by village is therefore a useful indicator. The risk coefficients they found must nonetheless be interpreted prudently and confirmed by the analytic studies currently underway.

This study also raises the issue of a differential screening bias, since after the accident the priority for implementation of detection campaigns depended on the level of contamination in these regions; the implementation was gradual and difficult to quantify. This situation may have led to an overestimation of the true ERR. Jacob et al. tried to quantify the effect in their analysis; in particular, they compared the data from the Belarus cancer registry about the incidence of thyroid cancer before and after the accident for people who were not exposed. Nonetheless, substantial uncertainty remains about the spontaneous incidence rate, which was low in the regions studied. For these reasons, we decided not to use the ERR obtained by Jacobs et al. and to use only their estimated EAR, which is less sensitive to the effects of any differential screening bias. Furthermore, estimations obtained with this EAR for the 1991-2015 period are subject to substantial uncertainty in view of the relatively short period covered by the study. We present them here because they give an order of magnitude for the estimated excess risk according to a model established with the best currently available knowledge of this accident. New estimates will need to take into account the improvements in our knowledge of the consequences of this disaster.

This study did not take into account the possible effects of time since exposure. It is biologically plausible that the risk of thyroid cancer following a short-term radiation exposure decreases with time after exposure. Thompson et al. and Ron et al. (Ron et al., 1995 ; Thompson et al., 1994) did not find this effect to be statistically significant. In a pooled analysis of cancer incidence in several populations

exposed to radiation, Little et al. (Little et al., 1998) found that the ERR per Sievert decreased at the end of a 10-year plateau period (after latency) by 6.5% annually (95% CI: 3.4-9.4%). According to this hypothesis, the number of excess cancers predicted for 1991-2000 would be larger than the reported value, while the number of excess cancer predicted for 2001-2015 would be lower, and the total number of excess cancers predicted over the lifetime of the cohort would probably be approximately the same.

International analytic epidemiological studies are underway in the most heavily contaminated countries. Their objective is to provide quantitative estimates of the risks of thyroid cancer due to ¹³¹I fallout from Chernobyl that take into account possible interactions with other individual or environmental factors. The results of the present risk assessment should be reanalyzed in light of their results, when they become available.

Choice of the registries and estimation of predicted spontaneous thyroid cancer incidence

Thyroid cancer incidence rates for the registries included in this study (excluding childhood registries) showed significant geographical variations only for women: the highest and lowest incidence rates were found in the northeast of the area (and differed by a factor of approximately 3) (Colonna et al., 2002). Rates in the other registries were between these extremes and very similar to one another. As the objective of the study was to evaluate a large area (zone 1, Figure 1) we used age-specific average rates from the different registries.

The number of spontaneous cancers was not based on figures from registries outside the study area, because these were not representative of this area and had incidence rates significantly higher than those observed in the registries in the study area (Colonna et al., 2002). While we cannot exclude the possibility that the number of spontaneous thyroid cancers we predicted includes the potential excess cases, the impact of any potential “double counting” is far less than it would be if we had selected registries outside the area.

The incidence of thyroid cancer increased significantly over the period 1988-1996. Because the future trends over a long study period are unknown, we assumed a constant incidence rate to predict the number of spontaneous thyroid cancers. This constant rate may have resulted in underestimating the number of spontaneous thyroid cancers and excess cases predicted when the ERR models were used. It should not, however, affect either the percentage of excess cases predicted or the conclusion about the possibility of detecting this excess.

Relevance of an epidemiological study in France

The health authorities asked about the relevance of an epidemiological study to verify the existence of

an excess risk of thyroid cancer in France associated with the Chernobyl fallout. The values of the central tendencies of the number of excess thyroid cancers predicted in this study for 1991-2000 and 1991-2015 are lower than or comparable to the uncertainties of the number of spontaneous cancers predicted. The excess thus predicted would therefore be difficult to detect by epidemiological studies.

Surveillance of thyroid cancers in France

The increase in the incidence of thyroid cancer in France raises the question of whether it is caused by a real increased risk or is due in part or whole to changes in medical practices related to screening, monitoring and cure of thyroid diseases (Colonna et al., 2002). A high prevalence of tiny "occult" or micro-tumors has been observed in autopsies (6 to 20%) (Autelitano et al., 1990 ; Martinez-Tello et al., 1993 ; Yamamoto et al., 1990). Accordingly, any intensification of diagnostic investigations inevitably increases their detection (Colonna et al., 2002).

Techniques for detecting thyroid cancer (ultrasound, needle aspiration cytology) have improved and are used more often by better-trained medical personnel. Sensitization to the accident at Chernobyl may have played a role in this intensified testing after 1986 (Colonna et al., 2002). Pathology analyses have also progressed, so that ever smaller samples are analyzed in ever larger numbers. Histological classification practices have also changed, and tumors of types of thyroid cancer previously classified as benign, in particular, the "occult" forms, are now considered malignant. Finally, indications for surgery and surgical practice related to benign thyroid conditions have changed and now lead increasingly often to the fortuitous discovery of non symptomatic thyroid cancer.

Conclusions

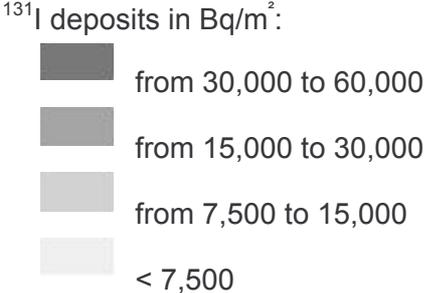
Regardless of the risk model and the period of calculation, when a linear non-threshold dose-effect relation between radioactive iodine exposure and thyroid cancer is assumed, the number of excess cases attributable to the Chernobyl fallout in France predicted is less than the statistical uncertainty about the number of spontaneous cases predicted. The authors of this study recommended that the surveillance of thyroid cancers in France be enhanced. This would provide a better epidemiological reference for an ad hoc health surveillance program should a nuclear accident occur. Surveillance should also involve following the trends in the incidence of these cancers and monitoring how changes in pathology analyses and medical practices affect surveillance indicators. It should provide a tool to facilitate epidemiological studies aimed at understanding the causes of any observed increase.

References

- Autelitano F, Spagnoli LG, Santeusano G, Villaschi S, Autelitan M. Occult carcinoma of the thyroid gland: an epidemiological study of autopsy material. *Ann Ital Chir* 61:141-146; 1990.
- Bard D, Verger P, Hubert Ph. Chernobyl, 10 years after: health consequences. *Epidemiol Rev* 19:187-204; 1997.
- Biological Effects of Ionizing Radiation. Health Effects of Low Levels of Ionizing Radiation, BEIR V. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
- Cardis E, Richardson D, Kesminiene A. Radiation risk estimates in the beginning of the 21st century. *Health Phys* 80:349-361; 2001.
- Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schwartz C, Mace-Lesech J, Velten M, Guizard A, Tretarre B, Buemi A, Arveux P, Esteve J. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* 38:1762-1768; 2002.
- Gilbert ES, Land CE, Simon SL. Health effects from fallout. *Health Phys* 82:726-735; 2002.
- Hahn K, Schnell-Inderst P, Grosche B, Holm LE. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131 in childhood. *Radiat Res* 156:61-70; 2001.
- Hall P, Holm LE. Late consequences of radioiodine for diagnosis and therapy in Sweden. *Thyroid* 7:205-208; 1997.
- Hall P, Mattsson A, Boice Jd Jr. Thyroid cancer after diagnostic administration of iodine-131. *Radiat Res* 145:86-92; 1996.
- Jacob P, Kenigsberg Y, Zvonova I, Goulko G, Buglova E, Heidenreich WF, Golovneva A, Bratilova AA, Drozdovitch V, Kruk J, Pochtennaja GT, Balonov M, Demidchik EP, Paretzke HG. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia. *Br J Cancer* 80:1461-1469; 1999.
- Land L. Calculation of the estimated lifetime risk of radiation-related thyroid cancer in the United States from Nevada test site fallout. In: National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Committee on Exposure of the American People to I-131 from Nevada Atomic Bomb tests: Implication for Public Health, 1997.
- Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Institut de Veille Sanitaire. Mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique nationale des cancers thyroïdiens. Rapport Intermédiaire. Saint Maurice, 2-11-092745-3; 2001.
- Little MP, De Vathaire F, Charles MW, Hawkins MM, Muirhead CR. Variations with time and age in the risks of solid cancer incidence after radiation exposure in childhood. *Statistics in Medicine* 17:1341-1350; 1998.
- Martinez-Tello FJ, Martinez-Cabruja R, Fernandez-Martin J, Lasso-Oria C, Ballestin-Carcavilla C. Occult carcinoma of the thyroid. A systematic autopsy study from Spain of two series performed with two different methods. *Cancer* 71:4022-4029; 1993.
- Maubert H, Renaud P, Bernié JC, De Drouas G, Fache P, Métivier H. ASTRAL un logiciel pour l'évaluation des conséquences d'un rejet accidentel de radionucléides dans l'environnement. *Radioprotection* 32:357-368; 1997.

- Menegoz F, Black RJ, Arveux P, Magne V, Ferlay J, Buemi A, Carli PM, Chapelain G, Faivre J, Gignoux M, Grosclaude P, Mace-Lesec'h J, Raverdy N, Schaffer P. Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur J Cancer Prev* 6:442-466; 1997.
- Ménégoz F, Chérié-Challine L. Le cancer en France : Incidence et Mortalité. situation en 1995. Évolution entre 1975 et 1995. Paris: La documentation Française; 1999.
- National Council on Radiation Protection and Measurements. Induction of thyroid cancer by ionizing radiation. Bethesda, MD: NCRP; Report 80; 1985.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon: IARC Scientific Publications 143; 1997.
- Renaud Ph, Beaugelin K, Maubert H, Ledenvic Ph. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire. Conséquences radiologiques et dosimétriques de l'accident de Tchernobyl en France. Cadarache, Technical report IPSN 97-03; 1997.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141:259-277; 1995.
- Shore RE. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 131:98-111; 1992.
- Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, Preston DL. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958- 1987. *Radiat Res* 137:S17-S67; 1994.
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. New York, United Nations; 2000.
- Verger P, Chérié-Challine L, Champion D, Hubert Ph, Isnard H, Jouan M, Pirard Ph, Tirmarche M, Vidal M. Cancers de la thyroïde en France et accident de Tchernobyl : évaluation des risques potentiels et recommandations pour le renforcement des connaissances épidémiologiques. *BEH* 21:97-100; 2001.
- Vidal M, Renaud Ph. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire. Estimation des doses moyennes à la thyroïde reçues par les enfants en France à la suite de l'accident de Tchernobyl et analyse de sensibilité. Fontenay-aux-roses, Technical report SEGR/SAER/00-67; 2000.
- Yamamoto Y, Maeda T, Izumi K, Otsuka H. Occult papillary carcinoma of the thyroid. A study of 408 autopsy cases. *Cancer* 65:1173-1179; 1990.

Fig. 1: Mean deposits of ¹³¹I in France after the accident at Chernobyl (source IPSN - estimates for May 1986). (in Bq/m²)



Estimations based on concentrations measured in cow's milk and leafy vegetables (Renaud et al. 1997)

The regions outlined are those with a cancer registry and used for the study:

- G general population cancer registry
- T specialized thyroid cancer registry
- C childhood cancer registry

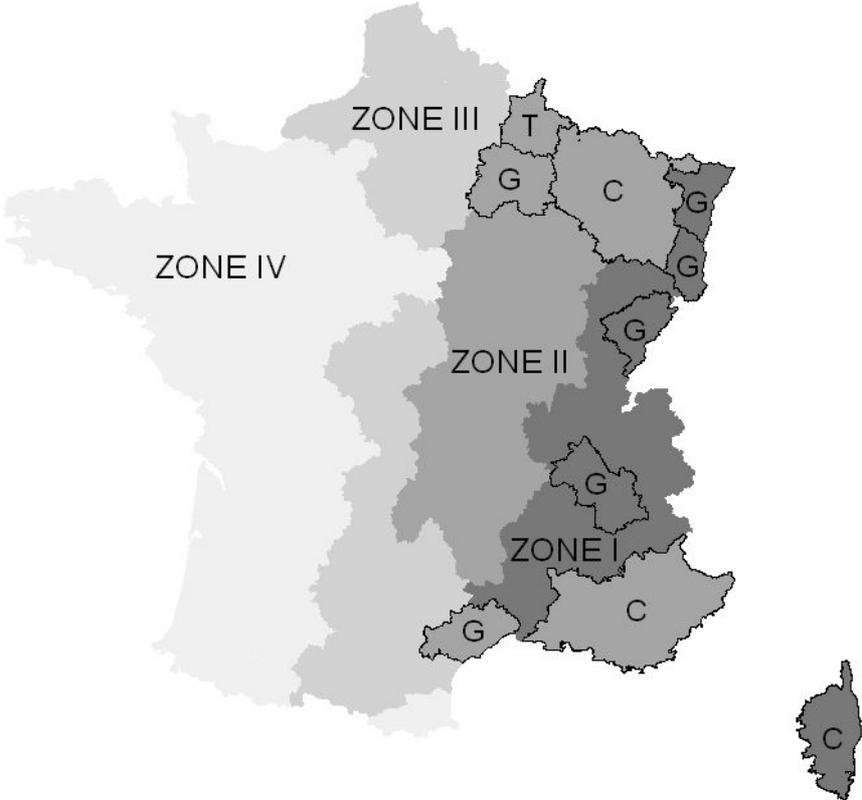


Table 1. Estimated thyroid doses by age group due to mean ¹³¹I deposits in France (1986) in the most exposed area (ingestion)^a

Age group	Estimated dose (mSv)
0-6 months	1.9 (1.3-2.5)
7 months - 4 years	7.9 (5.3-10.4)
5-9 years	4.5 (3.1-5.9)
10-14 years	2.2 (1.4-2.9)

^a Doses in brackets correspond to the lower and upper values of the range of mean deposits as calculated by ASTRAL (Maubert et al. 1997).

Table 2. Risk coefficients available for assessing the risk of radiation-induced thyroid cancer^a

Source	Types of irradiation	Mean thyroid doses (Gy)	EAR.10 ⁻⁴ PY.Gy ⁻¹ ^b (95% confidence interval)	ERR.Gy ⁻¹ (95% confidence interval)
Marshall Islands (Shore 1992)	¹³¹ I, ¹³² I, ¹³³ I external gamma irradiation	12.4	<u>1.1 (0.4-2.3)</u>	0.3 (0.1-0.7)
Chernobyl (Jacob et al. 1999)	¹³¹ I, ¹³² I, external gamma irradiation	0.03 - 1.8 according to region	<u>2.1 (1.0-4.5)</u>	23.0 (8.6-82)
Pooled analysis (Ron et al. 1995)	external X or gamma irradiations (medical, Hiroshima, Nagasaki)	0.09 - 1.36 according to study	4.4 (1.9-10.1)	<u>7.7 (2.1-28.7)</u>

^a The underlined coefficients are those used for the calculation of risks presented in this study.

^b P-Y: person-years.

Table 3. Excess relative risk according to age

Age group (at exposure)	Excess relative risk at 1 Gy^a
0-6 months	9.90
7 months- 4 years	9.90
5 years-9 years	4.95
10 years-14 years	1.98

^a (Land 1997; Ron et al. 1995)

Table 4. Estimates of predicted spontaneous and excess thyroid cancers for the periods 1991-2000 and 1991-2015 in people living in zone 1 and younger than 15 years in 1986 (n = 2.29 million)

	Predicted number of spontaneous cases	Predicted number of excess cases (percentage of excess cases)					
		Ron et al.				Jacob et al.	Marshall Islands
		RBE ^a = 1 ^b	RBE ^a = 1 ^c	RBE ^a = 0.66 ^c	RBE ^a = 0.33 ^c	--- ^d	--- ^d
Period 1991-2000	212 [183–241] ^e --	5.8 (2.7) ^f 1.9 - 15.3 ^g	3.9 (1.8) 1.3 - 10.2	2.5 (1.2) 0.9 - 6.7	1.3 (0.6) 0.4 - 3.4	22.3 (10.5) 7.2 - 63.3	11.7 (5.5) 2.9 - 32.4
Period 1991-2015	1,342 [1,269–1,415] ^e --	42.1 (3.1) ^f 14.2 – 111.7 ^g	33.9 (2.5) 11.5 - 89.8	22.4 (1.7) 7.6 - 59.3	11.2 (0.8) 3.8 - 29.6	55.2 (4.1) 17.8 - 156.7	28.9 (2.1) 7.1 - 80.1

^a RBE = relative biological effectiveness.

^b Model of constant excess relative risk for those 0-14 years.

^c Model of excess relative risk according to age group (Land 1997).

^d Model of constant absolute excess risk.

^e 95% confidence interval.

^f Percentage of excess cases = predicted number of excess cases/predicted number of spontaneous cases.

^g Uncertainty about the total number of excess thyroid cancers.

Projecting the time trend of thyroid cancers: its impact on assessment of radiation-induced cancer risks

Olivier CATELINOIS*, Pierre VERGER†, Marc COLONNA‡, Agnès ROGEL*, Denis HEMON§, Margot TIRMARCHE*

(*) Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), BP 17, F-92262 Fontenay-aux-Roses Cedex, France

Tel.: +33.1.58.35.74.10, Fax: +33.1.46.57.03.86, email: olivier.catelinois@irsn.fr

(†) Regional Health Observatory Provence Alpes Côte d'Azur, France

(‡) Isère cancer registry – FRANCIM network, France

(§) INSERM-U170-IFR69, France

Abstract

The incidence of thyroid cancer, which may be induced by ionizing radiation, has been rising in most Western countries for more than 20 years. In France, public worry about this increase and its possible connection with the fallout from Chernobyl led the government to ask for an evaluation of the health impact of this accident and an assessment of the feasibility of an epidemiological study. These requests raise two methodological questions: Which risk model should we use to relate exposure to risk? What do we know about the spontaneous incidence rate of thyroid cancers? This article analyzes the impact of the time trend in the spontaneous incidence of thyroid cancers over the past 20 years in France when evaluating the risk of radiation-induced cancer. We used age-period-cohort models to model the trend of spontaneous incidence from 1978 through 1997 and then applied two scenarios for projections up to 2007: one with a constant incidence, the other using the trend observed over the past 20 years. We then assessed the risk for a hypothetical population of 30,000 children aged 0 to 15 years, at exposure to a hypothetical 0.1 Gy thyroid dose. The analysis shows that consideration of the trend instead of a constant spontaneous incidence can yield substantial differences in the risk estimates for thyroid cancer.

Introduction

Thyroid cancers are solid tumors that have been observed in excess after external irradiation of the thyroid gland, as from the Hiroshima and Nagasaki bombings and radiotherapy (Pottern et al., 1980 ; Ron et al., 1987 ; Ron et al., 1995 ; Schlumberger, 1995 ; Shore et al., 1992), and after internal irradiation by radioactive iodines, as from the Chernobyl accident (Astakova et al., 1998 ; Jacob et al., 1999 ; UNSCEAR, 2000). This accident led to an epidemic of thyroid cancer among young children in the contaminated territories of Belarus, the Ukraine and Russia (Bard et al., 1997).

The incidence of thyroid cancers has been rising over the past 20 years in France (Colonna et al., 2002 ; Liu et al., 2001 ; Parkin et al., 1997 ; Parkin et al., 2002). The French public – and consequently the French government – began to worry about a possible link between this increase and the Chernobyl accident fallout on French soil, although the increase began before 1986 and mean thyroid dose levels from Chernobyl in the French population were low (Renaud et al., 1997). This concern led the French health authorities to request two agencies (the Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety and the National Institute for Health Surveillance) for an epidemiological evaluation of thyroid cancer risks potentially associated with the accident fallout in France (Verger et al., 2003). To evaluate the feasibility of such a study, a risk assessment of thyroid cancer cases potentially associated with Chernobyl fallout was conducted: its results indicated that this fallout cannot explain the entire increase in thyroid cancers in France and that it is improbable that an epidemiological study could demonstrate such an excess (Verger et al., 2003).

However, this study underscored two important methodological problems of such a risk assessment: the first is related to the choice of dose-effect relation and its extrapolation to low doses (Covello et al., 1993); the second is related to knowledge of spontaneous thyroid cancer incidence rates (in the absence of exposure), in particular for taking observed trends into account when projecting over time. These methodological questions do not only apply to this risk assessment study but also to those that would be required in case of an accident at a French nuclear installation, a nuclear power plant (NPP) or experimental reactor. Safety studies show that probability of such accidents, albeit low, are not nonexistent (Charpin, 1999 ; Debes, 1995; McKlveen, 1990).

We developed and evaluated a methodological approach to assess radiation-induced thyroid cancer risks and project them in various situations of accidental population exposure to radio-iodines, in light of the spontaneous trends of this cancer. This article focuses specifically on the methodology for this projection: our objective is to validate it and quantify the impact on radiation-induced thyroid cancer risks of the scenario used to project the spontaneous incidence rate in France. To limit the sources of uncertainty in interpreting the risk assessment, we applied our approach to a hypothetical fictitious NPP accident in France that would expose a given population to a scenario presupposing a uniform

distribution of a fixed level of thyroid doses. Only children younger than 15 years at the moment of exposure are considered because they constitute the population at greatest risk for radiation-induced thyroid cancers (Ron et al., 1995 ; Schlumberger, 1995 ; Thompson et al., 1994). We discuss the results and their use as a function of the models, the data available in France, the length of the period for which the rates are projected, and the uncertainties associated with the estimates.

Material and methods

Projecting the spontaneous incidence of thyroid cancer

Data on thyroid cancer and population

France has no national registry that records all incident cases of thyroid cancer. Six different regional cancer registries furnished the incidence data (by age and sex) used in this study: these registries, which cover 7 administrative districts (*départements*, figure 1), have collected at least 20 years of data (1978-1997) and have indices of high data quality for thyroid cancer diagnosis (e.g., histological verification) (Parkin et al., 2002). In view of the rarity of the disease, we analyzed the data by 5-year age groups (10 groups in all) and by 5-year periods.

We included all cases of incident thyroid cancer diagnosed in patients aged from 10 through 59 years (2,042 cases between 1978 and 1997, of which 1,585 (78%) occurred in women). We excluded cases of thyroid cancer in children younger than 10 years, because of their rarity (Ménégoz et al., 1997). We also excluded those in patients older than 60 years at diagnosis, since most studies have not observed any statistically significant increase in the risk of radiation-induced thyroid cancers after IR exposure of persons older than 20 years (Ivanov et al., 2003 ; Ron et al., 1995 ; Shore et al., 1992). Moreover, some studies that have analyzed the potential effect of time since exposure indicate that the excess relative risk of thyroid cancer diminishes about 20-30 years after exposure (Little et al., 1991 ; Shore et al., 1999). They suggest that excess risk of radiation-induced thyroid cancer in those exposed at the age of 20 becomes negligible more than 40 years after exposure, that is, when they reach age of 60. The population figures used to calculate the incidence rates by age group come from the 1990 census.

Statistical method

To calculate the parameters to be used in the projections, the trends of these thyroid cancer incidence rates over time were modeled separately in men and in women by age-period-cohort models (apc). These models assume a Poisson distribution for the number of cases observed in each age and calendar period group (Clayton et al., 1987 ; Heuer, 1987 ; Holford, 1991) and are written as follows:

$$\log (D_{apc} / N_{apc}) = \mu + \alpha_a + \beta_p + \gamma_c$$

where D_{apc} and N_{apc} are respectively the number of incident cancer cases and the population at risk

(person-years) in the a^{th} age group during the p^{th} period for the c^{th} cohort; α_a is the age effect, β_p the period effect, γ_c the cohort effect, and μ a constant.

Inherent in the three-factor apc model is the non-identifiability problem: parameters for age, period and cohort are not uniquely estimable because of the exact linear dependence of the regression variables; cohort = period - age (Holford, 1992 ; Tarone et al., 1996). Restricted models that include only age at diagnosis and either the calendar period or the birth cohort can be considered. When the time trend (either the period or cohort) is linear, the adjusted model obtained is called an age-drift model (A_aD) and is characterized by a period effect similar to a cohort effect for a given age at diagnosis (Clayton et al., 1987). When the time trend is nonlinear, the data can be described by a polynomial (Coleman et al., 1993). Without information on the most appropriate model, a general model must be considered. It is written:

$$\log (D_{\text{apc}} / N_{\text{apc}}) = \mu + \alpha'_a + f(\text{age}) + \beta'_p + g(\text{period}) + \gamma'_c + h(\text{cohort})$$

where a (age), p (period), and c (cohort) are the polynomials describing the nonlinear effects associated, respectively, with age, period, and cohort. If a significant time trend is associated with the period or the cohort, the model must be chosen among one of 4 models – $A_iP_jC_k$, A_iP_j , A_iC_k or A_iD – with i , j and k the degrees of the polynomials. We used likelihood ratio tests and a forward stepwise method to establish the degree of these polynomials (Parkin et al., 1997). The degrees of the polynomials were obtained by adding terms sequentially until further addition no longer improved the fit. The 95% confidence intervals were estimated from the variance co-variance matrix.

The statistical analyses were performed with STATA[®] software (Statacorp, 2001).

Validations

To assess the individual contribution of each registry to the estimated incidence rate for the last observed period, we used the jackknife procedure (internal validation) (Statacorp, 2001). We re-estimated the parameters of the apc models selected by removing one of the registries and calculated the thyroid cancer incidence rate per 100,000 persons for $N - 1$ registries; we then repeated the step for each of the other registries. Measures called "pseudo-values" were calculated for each incidence rate calculated for $N - 1$ registries. These "pseudo-values" reflect the influence of the registry removed from the incidence rate calculation and are defined as follows:

$$Pseudo - value_j = N \times (\hat{\lambda}_j - \hat{\lambda}_i) + \hat{\lambda}_i$$

where N is the number of registries included in the analysis, $\hat{\lambda}_j$ the rate per 100,000 persons estimated for N registries, and $\hat{\lambda}_i$ the rate per 100,000 persons estimated for N registries minus registry i .

We verified that the average thyroid cancer incidence rates by age and sex, estimated from the 6

French registries included in our analysis, could be transposed to populations other than those covered by the study registries (external validation). We also compared these average thyroid cancer incidence rates with the corresponding rates based on all available data from registries covering the 1993-1997 period: in addition to the 6 registries already included, three others could be added to the analysis for this period: Haut-Rhin, Hérault and Tarn (figure 1).

Rate projections

We projected incidence rates separately for men and for women for a period of ten years after 1997 (the last year for which we have data). Two scenarios were considered: one projects a stable incidence rate from 1997 onward (low scenario); the other projects forward the trend estimated for the 1978-1997 period by applying the parameters of the apc models (high scenario).

Risk assessment and sensitivity analysis

Exposure scenario

Because the objective of this study was to develop an approach for calculating thyroid cancer risks associated with accidental IR exposure of the general population, we considered a hypothetical scenario of a major NPP accident in France. This enabled us to avoid uncertainties related to individual dose measurement and to extrapolation from high to low doses. In this scenario, a fixed thyroid dose of 0.1 Gy was assumed to be uniformly distributed by age and sex in an hypothetical cohort of children younger than 15 years, subdivided into three age groups, each with 10,000 individuals: 0-4 years, 5-9 years and 10-14 years. This thyroid dose is clearly higher than that incurred from the Chernobyl fallout in France (by about an order of magnitude). It is, however, plausible as an estimated average dose to an exposed population of children from a major accident at a French NPP, if inadequate or no countermeasures were applied (Charpin, 1999 ; Milochevitch, 2002).

Dose-effect relation from epidemiological data

The coefficient of risk we used came from a pooled analysis of 5 cohorts that assessed the risk of thyroid cancer after external irradiation during childhood (Ron et al., 1995). We used a linear model of excess relative risk (ERR) estimated at 7.7 per Gray (95% CI: 2.1 – 28.7) and considered a 5-year latency period between 1988 and 1993 (Shore et al., 1992). To take into account the aging of the exposed cohort, we applied all-cause mortality rates by age, sex, and year. These rates are available for the period from 1988 through 1999 and vary only slightly for the age groups considered (Pavillon et al., 2003). For 1999 - 2007, we applied the same rates by age and sex. We used the results from both spontaneous incidence rate projection scenarios to calculate the radiation-induced risks. We calculated the cumulative number of spontaneous and radiation-induced cancer cases in the hypothetical cohort from 1988 through 2007; this includes the last ten years for which we have data and a projection

forward limited to ten years.

Results

Projection of the spontaneous incidence of thyroid cancers

Modeling

Apc modeling of the time trend of thyroid cancer incidence from 1978 through 1997 in France among men selected an age-period model (Table 1). Comparison of the nested models shows that inclusion of a 2nd-degree nonlinear term for age is significant ($p < 0.01$), as is inclusion of a drift (represented by a linear term for the period or the cohort, respectively, Lin-period and Lin-cohort) ($p < 0.01$); nonlinear terms for the period of diagnosis or the birth cohort are not ($p = 0.28$ and 0.80).

For women, apc modeling led to a 4th-degree polynomial model of age at diagnosis and a 2nd-degree model for the period of diagnosis (Table 1). Inclusion of a 4th-degree nonlinear term for age at diagnosis is significant ($p = 0.03$), as is inclusion of a 2nd-degree nonlinear term for period of diagnosis ($p = 0.05$) but not a 2nd-degree nonlinear term for the cohort ($p = 0.25$).

The incidence rates by age observed in the 6 registries were consistent with the confidence bound of the rate predicted by the selected models for men and women: the models more accurately represent the mean incidence figures observed by age for women than for men (figure 2).

Validations

The influence of 5 of the 6 registries on the estimated incidence rates of thyroid cancers was homogeneous. The Bas-Rhin registry, however, frequently reported lower rates, especially for women. Of the three registries used for external validation, the incidence rates for only one (Hérault) fell wholly within the confidence intervals of the apc model estimates. The incidence rates in the Tarn overlap the estimates from the apc models except for persons in the 50-60 year age group, for whom the observed rates were higher than the predicted incidence, regardless of sex; those in the Haut-Rhin were lower than the apc model estimates for both period and sex (figure 2). Nonetheless, comparison for the 1993-1997 period of the average thyroid cancer incidence rates by age and sex from the 6 initial registries with those for the 9 registries (the 6 registries already considered in the apc models and the 3 registries used for external validation) did not show important discrepancies: average rates based on the 6 initial registries are thus rather stable (figure 2).

Projected rates

Among men, the predicted mean incidence rate for thyroid cancers projected through 2007, for a population aged from 10 to 59 years and standardized for the worldwide population, varied from 2.13

to 3.39 per 100,000, depending on the projection scenario considered. Among women, it varied from 8.62 to 23.77 per 100,000 (Figure 3).

Risk assessment

The cumulative number of spontaneous cancers for the 1988 – 2007 period in the hypothetical cohort ranged from 9 (95% CI: 8 – 11) with the constant incidence scenario to 18 (95% CI: 16 – 20) with the scenario applying the trends observed; that is, the cumulative number of spontaneous cases between 1988 and 2007 roughly doubled when we considered the trend in incidence (table 2). When we apply the model by Ron et al., the number of excess cancers attributable to the 0.1 Gy thyroid dose in the hypothetical cohort ranges from 7 (95% CI: 4 – 14) with the constant incidence scenario to 14 (95% CI: 7 – 29) with the high scenario: the increased number of thyroid cancer cases, approximately 77%, is explained by the relative risk modeling for the IR exposure.

Discussion

The observed thyroid cancer incidence showed an increasing trend over age and calendar time that was more marked for women. Considering this trend in thyroid cancer risk calculations significantly increased the number of spontaneous and excess cases, for both men and women. When applied to an assessment of radiation-induced risk, this rising trend observed from 1978 through 1997 more than doubled the estimate for 1998-2007 obtained with the constant incidence scenario.

ApC modeling is a method that has been used extensively to model and project incidence rates for various health events over a short future period, based on a history that goes back several years (Coleman et al., 1993 ; Colonna et al., 2002 ; Heuer, 1997 ; Liu et al., 2001 ; Peltonen et al., 1996 ; Remontet et al., 2003 ; Thorn et al., 1992). Bayesian methods make it possible to derive the distributions of age, period, and cohort effects *a posteriori* and specific incidence rates from distributions chosen *a priori* (Berzuini et al., 1994), but we did not use them here because the likelihood criterion showed a satisfactory quality of adjustment of apc models to the mean thyroid cancer rates calculated on from the six registries included in this study (figure 2). Autoregression models can also be used for projections that take past trends into account (Lee et al., 1996). These consider the dependence between the successive values of the same event, which are smoothed to reduce the model's instability. This method cannot be applied in our study, however, because of the insufficient number of periods observed (4 periods of 5 years).

World age-standardized thyroid cancer incidence rates, averaged for the 6 French registries (about 1.5 and 5.0 per 100,000 person-years for men and women respectively) are close to those observed in other several countries (Norway, Finland, Canada, and the US). For women, rates are higher than those observed in Denmark (2.3 per 100,000 person-years). The incidence rates for women in

Denmark, however, are lower than those observed in several other European countries (Parkin et al., 2002). The increase in thyroid cancer incidence seen in France has also been observed in other countries with low levels of Chernobyl fallout (Canada, Spain) (Parkin et al., 2002). Our data show geographic variations. Differences in registration methods probably do not account for them: each French registry follows the same criteria for case identification (at least three different sources of information required), has indices of high data quality for thyroid cancer diagnosis (histological verification in more than 90% of cases), and provides data published by IARC (Parkin et al., 2002). Variations observed in our study may be associated, in part, with differences between regions in diagnostic practices and in the management of thyroid conditions (Colonna et al., 2002 ; Leenhardt et al., 2002).

The external validation shows that if the incidence rates calculated with the apc models were transposed to specific regions of France, the heterogeneity of regional rates might cause significant discrepancies between the calculated and true incidence rates for some regions (figure 2). However, when we included the data from 3 new registries in the analyses – for the period 1993-1997 – average incidence rates remained close to those calculated with the apc model (figure 2). The jackknife procedure for internal validation showed that each of the registries included in this study contributed similarly to the central estimates. The heterogeneity associated with the various registries did not prevent from a reliable estimate of the modeled mean incidence rate, and thus further confirmed the validity of our approach.

Projections of the pre-1997 trend incidence rates through 2007 show that the increase will accelerate substantially over that decade. It is difficult to say if this scenario is realistic because we do not know with any certainty the causes of the increase. Studies suggest that it may be associated with a change in medical practices that has engendered a substantial augmentation in the fortuitous discovery of small tumors (Leenhardt et al., 2002 ; Liu et al., 2001). A large reservoir of undetected thyroid tumors (microtumors) exists because of their high prevalence in the general population (approximately 30%) (Autelitano et al., 1990 ; Brander et al., 2000 ; Mazzaferri, 1993). Consequently, an acceleration in the increase of thyroid cancer incidence over the next ten years cannot be completely ruled out.

Assessment of the risks of radiation-induced thyroid cancers involves several sources of uncertainty. In this study, the choice of a hypothetical scenario (mean exposure of 0.1 Gy) made it possible to simplify the calculation by minimizing the uncertainties associated with dosimetry and type of dose-effect relation. However, several aspects related to the risk coefficient (ERR) used in calculating the excess number of thyroid cancer cases must be discussed – impact of age at exposure, dose rate, type of IR (Ron et al., 1995 ; Schlumberger, 1995 ; Shore et al., 1999 ; Thompson et al., 1994 ; UNSCEAR, 2000).

First, although the evidence is clear that external irradiation of the thyroid gland of persons younger than 20 years leads to an excess risk of thyroid cancer, uncertainties persist above this age level. A Swedish cohort of more than 8,000 patients treated with radiotherapy (average thyroid dose: 1 Gy) for painful arthritic conditions of the cervical spine showed a small but significant thyroid cancer risk (SIR = 1.60); this finding suggests that external exposure also increases the risks of thyroid cancer in adults (Damber et al., 2002). Second, the adverse effects of internal thyroid irradiation by ^{131}I are probably less serious than those of external irradiation, since the dose rate is lower in the former case (BEIR Committee, 1990 ; Shore, 1992). This may be reflected in the risks reported in various population subgroups: a recent study failed to show any correlation between thyroid cancer mortality or incidence and ^{131}I exposure from nuclear weapons testing in the 1950s in subjects aged from 1 to 15 years at exposure; it did however find an association for those younger than 1 year (Gilbert et al., 1998). These results are not consistent with those from studies of children exposed to external radiation, perhaps because the study was conducted at the county level and may thus have underestimated risks.

Third, thyroid cancer risks are probably lower when protracted doses are administered over time than when exposure is acute. The risk of thyroid cancer due to acute exposure for treatment of an enlarged thymus gland is approximately triple the risk due to protracted radium exposure for hemangioma (UNSCEAR, 2000). Finally, although good evidence indicates significant excess cancer risks at around 0.1 Gy of external acute irradiation (Brenner et al., 2003 ; Ron et al., 1995 ; Thompson et al., 1994 ; UNSCEAR, 2000), the effects of internal ^{131}I irradiation at similar dose levels are uncertain: the Hanford study found no effect from ^{131}I exposure during childhood, but the cohort's statistical power was limited (only 19 thyroid cancer cases were observed) and the large degree of uncertainty in dose estimates may have resulted in underestimating potential thyroid cancer risks (Davis et al., 2002 ; Gilbert et al., 1998). In our risk calculation study, we did not apply coefficients to take into account the differences between acute external irradiation and ^{131}I irradiation. We thus adopted a conservative approach, and our results might most appropriately be viewed as an upper bound of the risk of thyroid cancer after a major nuclear accident in France. All in all, risk coefficients remain an important source of uncertainty. The dose-effect relation used in our study comes from a pooled analysis of the principal cohorts of irradiated children published as of now. Other studies are currently underway and will probably help make the coefficient of risk estimate more precise by diminishing the uncertainty surrounding it (Cardis et al., 2001).

Even when we considered a relatively high hypothetical dose to the thyroid gland (0.1 Gy) and used conservative assumptions about the risks of radiation-induced thyroid cancer after exposure to radioactive iodine, the absolute number of excess thyroid cancers we calculated was of the same order of magnitude as the uncertainties associated with the spontaneous thyroid cancer trend: 7 and 14

excess cases in the low and high scenario respectively, compared with 9 spontaneous cases (that is, the difference between the low and high scenario). Uncertainties related to incidence trends in thyroid cancer are thus relatively important and should be taken into account when assessing the risk of radiation-induced thyroid cancer. Because we used an ERR model, the excess percentage attributable to irradiation did not depend on the spontaneous incidence scenario; nonetheless the choice of this scenario may affect the epidemiological perspective: for a given excess percentage, the statistical power of an epidemiological study depends on the number of spontaneous cases observed in the population (Breslow et al., 1980). Thus, taking trends in spontaneous thyroid cancer incidence into account in a risk assessment intended to evaluate the feasibility of an epidemiological study may well affect statistical power calculations and modify the decision about feasibility, especially when low risks are expected.

Conclusion

The difficulties and uncertainties inherent in risk projection studies and risk assessment make it all the more necessary to interpret these results with care. They indicate that the failure to consider the trend observed over time for thyroid cancer may lead to substantial differences (by a factor of 2 for the trends in France) in the risk estimate (based on a relative risk model) for radiation-induced thyroid cancer associated with accidental exposure of a population of children.

Quantifying the potential risks associated with various situations of accidental population exposure to IR may require assessment of the risks of both spontaneous and radiation-induced thyroid cancer. The integrated approach presented here, based on apc modeling and available validated thyroid cancer data from several registries, allowed us to calculate spontaneous as well as radiation-induced thyroid cancer cases. Further research is nonetheless needed to quantify and compare the different sources of uncertainties in such risk assessment studies – including but not limited to dose measurement and extrapolation from high to low doses or from external and acute irradiation to internal and protracted irradiation – to obtain further insight into their results.

References

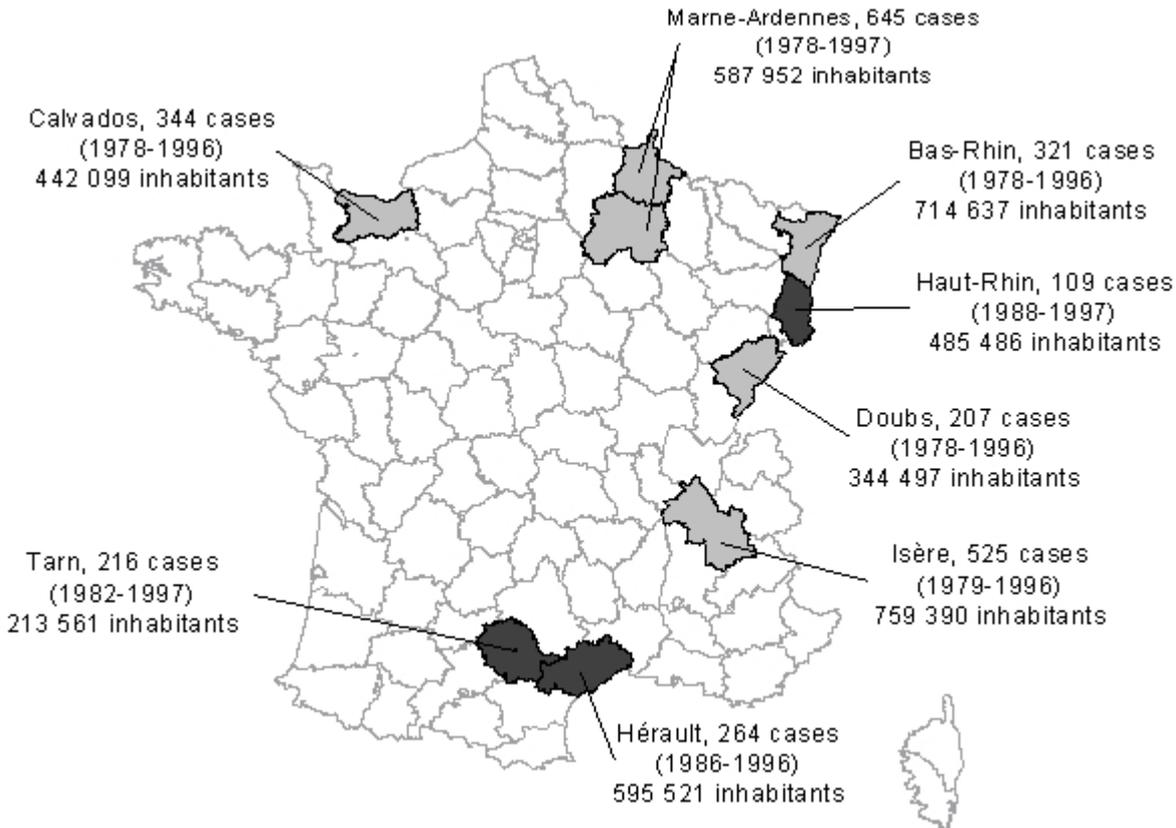
- Astakhova LN, Anspaugh LR, Beebe GW, Bouville A, Drozdovitch VV, Garber V, Gavrillin YI, Khrouch VT, Kuvshinnikov AV, Kuzmenkov YN, Minenko VP, Moschik KV, Nalivko AS, Robbins J, Shemiakina EV, Shinkarev S, Tochitskaya SI, Waclawiw MA. Chernobyl-related thyroid cancer in children of Belarus: a case-control study. *Radiat Res* 150: 349-56; 1998.
- Autelitano F, Spagnoli L, Santeusano G, Villaschi S, Autelitan M. [Occult carcinoma of the thyroid gland: an epidemiological study of autopsy material]. *Ann Ital Chir* 61: 141-6; 1990.

- Bard D, Verger P, Hubert P. Chernobyl, 10 years after: health consequences. *Epidemiol Rev* 19: 187-204; 1997.
- BEIR. Health Effects of Low Levels of Ionizing Radiation, BEIR V. Washington, D.C.: National Academy Press; 1990.
- Berzuini C, Clayton D. Bayesian analysis of survival on multiple time scales. *Stat Med* 13: 823-38; 1994.
- Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 215: 801-6; 2000.
- Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100: 13761-6; 2003.
- Breslow N, Day N. Statistical methods in cancer research. Volume 1 - The analysis of case-control studies. Lyon: IARC scientific publication No. 32; 1980.
- Cardis E, Richardson D, Kesminiene A. Radiation risk estimates in the beginning of the 21st century. *Health Phys* 80: 349-61.; 2001.
- Charpin F. Scénario S3 : conséquences radiologiques. Fontenay aux roses: Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire; Note technique IRSN/DPHD/SEGR 98-49; 1999.
- Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. *Stat Med* 6: 449-67; 1987.
- Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med* 6: 469-81; 1987.
- Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in cancer incidence and mortality. International Agency for Research on cancer ed. Lyon: IARC Scientific Publications N° 121; 1993.
- Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schvartz C, Mace-Lesech J, Velten M, Guizard A, Tretarre B, Buemi A, Arveux P, Esteve J. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* 38: 1762-68; 2002.
- Covello V, Merkhofer M. Risk assessment Methods. Approaches for assessing health and environmental risks. New York and London: Plenum; 1993.
- Damber L, Johansson L, Johansson R, Larsson LG. Thyroid cancer after X-ray treatment of benign disorders of the cervical spine in adults. *Acta Oncol* 41: 25-8; 2002.
- Davis L, Kopecky K, Hamilton T. Hanford thyroid disease study. Final report. 2002. [online]. Available at: <http://www.cdc.gov/nceh/radiation/hanford/htdsweb/index.htm>. Accessed 28 April 2004.
- Debes M. [What kind of accidents can happen in a nuclear power plant]. *Rev Prat* 45: 41-5; 1995.
- Gilbert ES, Tarone R, Bouville A, Ron E. Thyroid cancer rates and 131I doses from Nevada atmospheric nuclear bomb tests. *J Natl Cancer Inst* 90: 1654-60; 1998.

- Heuer C. Modeling of time trends and interactions in vital rates using restricted regression splines. *Biometrics* 53: 161-77; 1997.
- Holford TR. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Public Health* 12: 425-57; 1991.
- Holford TR. Analysing the temporal effects of age, period and cohort. *Stat Methods Med Res* 1: 317-37; 1992.
- Ivanov VK, Gorski AI, Maksioutov MA, Vlasov OK, Godko AM, Tsyb AF, Tirmarche M, Valenty M, Verger P. Thyroid cancer incidence among adolescents and adults in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl accident. *Health Phys* 84: 46-60; 2003.
- Jacob P, Kenigsberg Y, Zvonova I, Goulko G, Buglova E, Heidenreich WF, Golovneva A, Bratilova AA, Drozdovitch V, Kruk J, Pochtennaja GT, Balonov M, Demidchik EP, Paretzke HG. Childhood exposure due to the Chernobyl accident and thyroid cancer risk in contaminated areas of Belarus and Russia. *Br J Cancer* 80: 1461-9.; 1999.
- Lee WC, Lin RS. Autoregressive age-period-cohort models. *Stat Med* 15: 273-81; 1996.
- Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique nationale des cancers thyroïdiens. Rapport et synthèse du rapport. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2002.
- Little MP, Hawkins MM, Shore RE, Charles MW, Hildreth NG. Time variations in the risk of cancer following irradiation in childhood. *Radiat Res* 126: 304-16; 1991.
- Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 85: 1335-9; 2001.
- Mazzaferrri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 328: 553-9; 1993.
- McKlveen JW. Current status of nuclear power in the United States and around the world. *Australas Phys Eng Sci Med* 13: 101-9; 1990.
- Menegoz F, Black RJ, Arveux P, Magne V, Ferlay J, Buemi A, Carli PM, Chapelain G, Faivre J, Gignoux M, Grosclaude P, Mace-Lesec'h J, Raverdy N, Schaffer P. Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur J Cancer Prev* 6: 442-66; 1997.
- Milochevitch A. Conséquences d'un abaissement du niveau d'intervention de la prise d'iode stable. Fontenay aux roses: Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire; Note technique IRSN/DPHD/SEGR 02-15; 2002.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in Five Continents. International Agency for Research on cancer ed. Lyon: IARC Scientific Publications N° 143; 1997.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents. International Agency for Research on cancer ed. Lyon: IARC Scientific Publications N° 155; 2002.
- Pavillon G, Jouglu E. Diffusion des données sur les causes médicales de décès [online]. Available at: <http://sc8.vesinet.inserm.fr:1080>. Accessed 19 September 2003.
- Peltonen M, Asplund K. Age-period-cohort effects on stroke mortality in Sweden 1969-1993 and forecasts up to the year 2003. *Stroke* 27: 1981-5; 1996.

- Pottern LM, Stone BJ, Day NE, Pickle LW, Fraumeni JF, Jr. Thyroid cancer in Connecticut, 1935-1975: an analysis by cell type. *Am J Epidemiol* 112: 764-74; 1980.
- Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, Grosclaude P, Launoy G, Menegoz F, Exbrayat C, Tretare B, Carli PM, Guizard AV, Troussard X, Berceci P, Colonna M, Halna JM, Hedelin G, Mace-Lesec'h J, Peng J, Buemi A, Velten M, Jouglu E, Arveux P, Le Bodic L, Michel E, Sauvage M, Schwartz C, Faivre J. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 51: 3-30; 2003.
- Renaud P, Beaugelin K, Maubert H, Ledenic P. Conséquences radiologiques et dosimétriques de l'accident de Tchernobyl en France. Cadarache: Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire; IPSN 97-03; 1997.
- Ron E, Kleinerman RA, Boice JD, Jr., LiVolsi VA, Flannery JT, Fraumeni JF, Jr. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 79: 1-12; 1987.
- Ron E, Lubin JH, Shore RE, Mabuchi K, Modan B, Pottern LM, Schneider AB, Tucker MA, Boice JD, Jr. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141: 259-77; 1995.
- Schlumberger M. [Thyroid tumors after irradiation]. *Ann Endocrinol* 56: 133-9; 1995.
- Shore R. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 131: 98-111; 1992.
- Shore RE, Xue X. Comparative thyroid cancer risk of childhood and adult radiation exposure and estimation of lifetime risk. In: Thomas D, Karaoglou A, Williams ED, editors. *Radiation and Thyroid Cancer*. Singapore: World Scientific Publishing; 1999. p. 491-98.; 1999.
- StataCorp. *Stata Statistical Software: Release 7.0*. College Station, TX: Stata Corporation; 2001.
- Tarone RE, Chu KC. Evaluation of birth cohort patterns in population disease rates. *Am J Epidemiol* 143: 85-91; 1996.
- Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137: S17-67; 1994.
- Thorn M, Sparen P, Bergstrom R, Adami HO. Trends in mortality rates from malignant melanoma in Sweden 1953-1987 and forecasts up to 2007. *Br J Cancer* 66: 563-7; 1992.
- UNSCEAR. *Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000 Report to the general Assembly, with Annexes*. New York: United Nations; 2000.
- Verger P, Catelinois O, Tirmarche M, Chérié-Challine L, Pirard P, Colonna M, Hubert P. Thyroid cancer in France and the Chernobyl accident: Risk Assessment and Recommendations for Reinforcing Epidemiological Knowledge. *Health Physics* 85: 323-29; 2003.

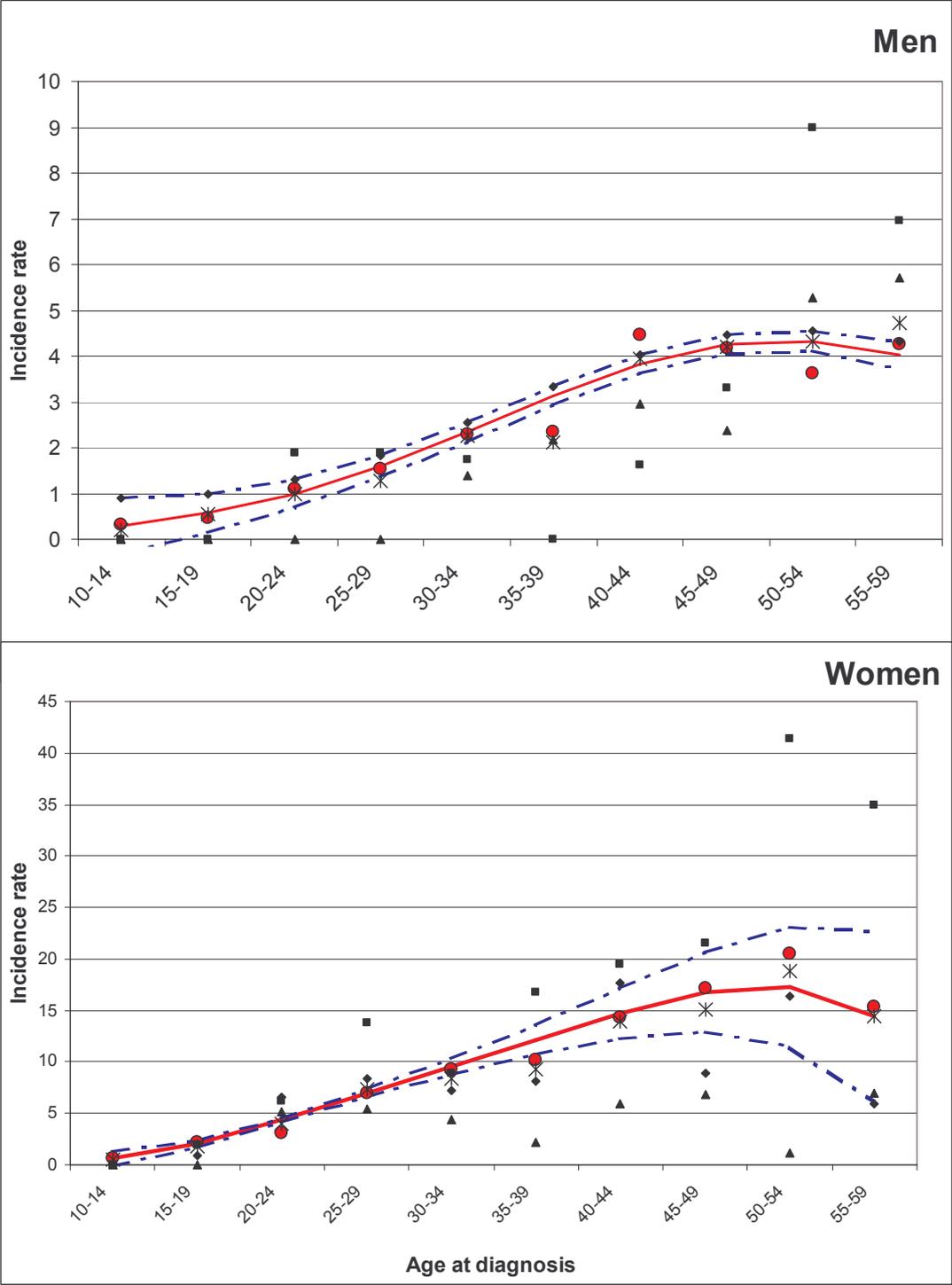
Figure 1: Cancer registries in France, population covered and number of thyroid cancers cases recorded through 1997.



 Registries used for the apc modelling.

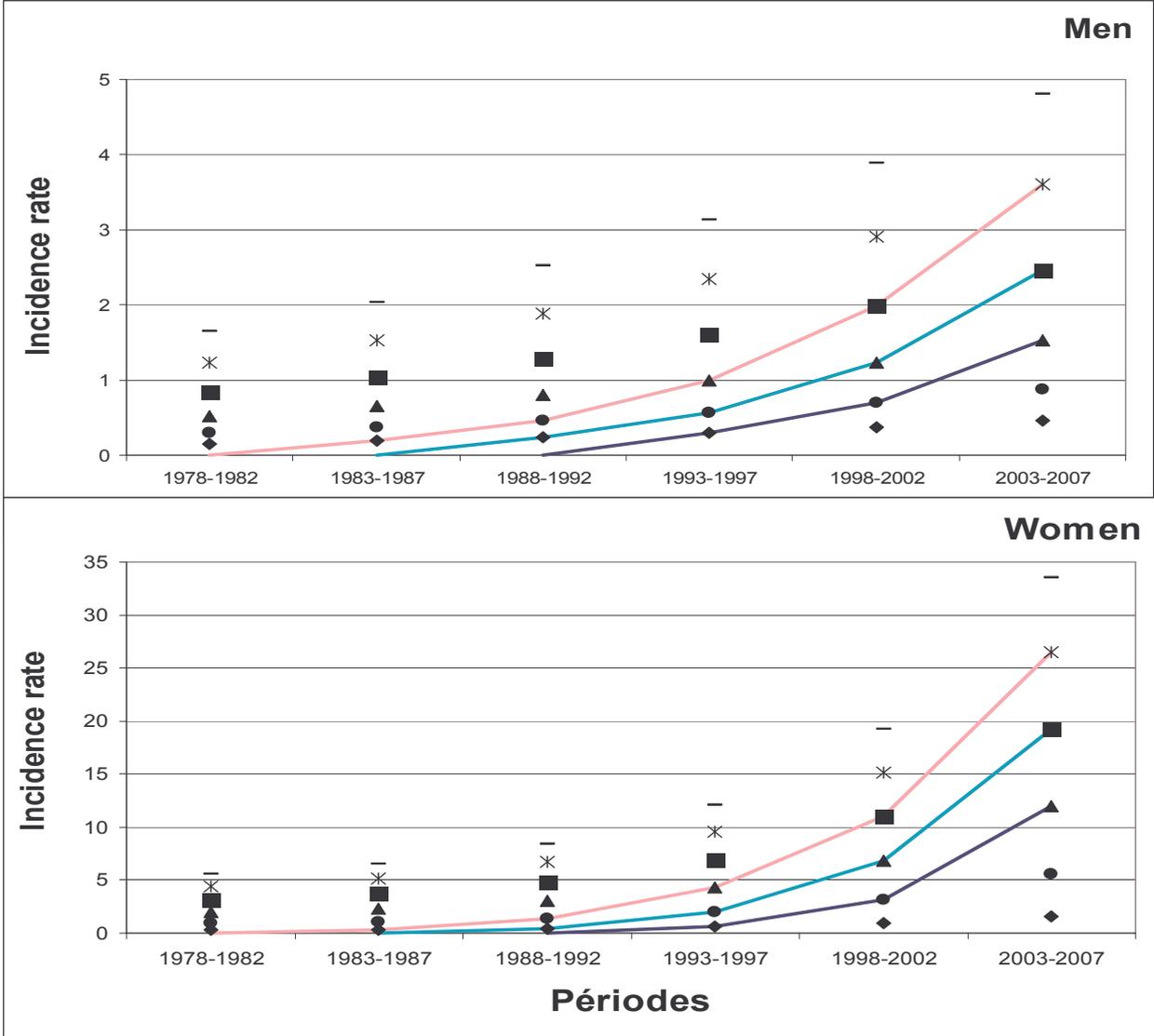
 Registries used for the external validations.

Figure 2: Thyroid cancer incidence rate per 100,000 inhabitants expected from the selected model, mean values observed in the 6 study registries and 3 additional registries (Haut-Rhin, Hérault and Tarn), 1993-1997 period (apc model).



- **Mean incidence observed in the 6 registries considered in the apc modellings.**
- ✕ **Mean incidence rate observed in the 9 registries (the 6 registries considered in the apc modellings and the 3 registries considered in the external validation).**
- ▲ Incidence rate observed in the Haut-Rhin registry.
- ◆ Incidence rate observed in the Hérault registry.
- Incidence rate observed in the Tarn registry.
- Central estimate predicted from the apc model.
- .- 95% confidence interval predicted from the anc model

Figure 3: Spontaneous thyroid cancer incidence rate per 100,000 inhabitants from 1978 through 1997 and projected through 2007 (apc model).



- ◆ 10 -14 at diagnosis.
 - 15 -19 at diagnosis.
 - ▲ 20 -24 at diagnosis.
 - 25 -29 at diagnosis.
 - ✱ 30 -34 at diagnosis.
 - 35 -39 at diagnosis.
- Cohort of children aged 0 to 4 years in 1988.
 - Cohort of children aged 5 to 9 years in 1988.
 - Cohort of children aged 10 to 14 years in

Table 1: Apc modeling of the time trend of thyroid cancer incidence among men and women in France from 1978 through 1997.

Models	G ² ^a	Degree of freedom	P value
MEN			
Age effect			
M1: Age	100.48	38	
M2: Age + Age ²	63.44	37	vs M1: 0.00
Period effect			
<u>M3: Age + Age² + Lin-Period</u> ^b	38.58	36	vs M2: 0.00
M4: Age + Age ² + Period + Period ²	37.39	35	vs M3: 0.28
Cohort effect			
M5: Age + Age ² + Lin-Cohort	38.58	36	vs M2: 0.00
M6: Age + Age ² + Cohort + Cohort ²	38.52	35	vs M5: 0.80
WOMEN			
Age effect			
M1: Age	357.79	38	
M2: Age + Age ²	182.64	37	vs M1: 0.00
M3: Age + Age ² + Age ³	181.06	36	vs M2: 0.21
M4: Age + Age ² + Age ³ + Age ⁴	176.08	35	vs M3: 0.03
Period effect			
M5: Age + Age ² + Age ³ + Age ⁴ + Lin-Period	38.04	34	vs M4: 0.00
<u>M6: Age + Age² + Age³ + Age⁴ + Period + Period²</u> ^b	34.46	33	vs M5: 0.05
Cohort effect			
M7: Age + Age ² + Age ³ + Age ⁴ + Lin-Cohort	38.04	34	vs M4: 0.00
M8: Age + Age ² + Age ³ + Age ⁴ + Cohort + Cohort ²	36.74	33	vs M7: 0.25

^a: Deviation from Poisson model.

^b: The model underlined is that retained for the projection of the spontaneous incidence rate.

Table 2: Results of the assessment of the risk of thyroid cancer in a hypothetical situation of exposure of 30,000 children aged 0 to 15 years to a 0.1 Gy thyroid dose in 1988 (calculation of risks for the 1988 - 2007 period).

	Number of spontaneous cases expected	Calculation of the number of radiation-induced cases ^a
Low scenario: constant spontaneous incidence rate from 1997 onward	9 (8 – 11) ^b	7 (4 – 14.0) ^b 77% ^c
High scenario: spontaneous incidence rate taking into account the trend over time through 2007	18 (16 – 20) ^b	14 (7 – 29) ^b 77%

^a Calculations taking into account an ERR model with a linear relation.

^b 95% confidence intervals.

^c Percentage of excess cases = predicted number of excess cases/predicted number of spontaneous cases.

UNCERTAINTY AND SENSITIVITY ANALYSIS IN ASSESSMENT OF THE THYROID CANCER RISK RELATED TO CHERNOBYL FALLOUT IN EASTERN FRANCE

Olivier Catelinois (a), Dominique Laurier (a), Pierre Verger (b), Agnès Rogel (a), Marc Colonna (c), Marianne Ignasiak (a), Denis Hémon (d), Margot Tirmarche (a)

(a) Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), BP 17, F-92262 Fontenay-aux-Roses Cedex, France

(b) Regional Health Observatory Provence Alpes Côte d'Azur, France

(c) Isère cancer registry, 21 chemin des sources 38240 Meylan, France.

(d) INSERM-U170-IFR69, France

Abstract

The increase in the thyroid cancer incidence in France observed over the last twenty years has raised public concern about its association with the 1986 nuclear power plant accident at Chernobyl. At the request of French authorities, a first study sought to quantify the possible risk of thyroid cancer associated with the Chernobyl fallout in France. This study suffered from two limitations. The first involved the lack of knowledge of spontaneous thyroid cancer incidence rates (in the absence of exposure), which was especially necessary to take their trends into account for projections over time; the second was the failure to consider the uncertainties. The aim of this article is to enhance the initial thyroid cancer risk assessment for the period 1991-2007 in the area of France most exposed to the fallout (that is, eastern France) and thereby mitigate these limitations. We consider the changes over time in the incidence of spontaneous thyroid cancer and conduct both uncertainty and sensitivity analyses. The number of spontaneous thyroid cancers was estimated from French cancer registries on the basis of 2 scenarios: one with a constant incidence, the other using the trend observed. Thyroid doses were estimated from all available data about contamination in France from Chernobyl fallout. Results from a 1995 pooled analysis published by Ron et al. were used to determine the dose-response relation. Depending on the scenario, the number of spontaneous thyroid cancer cases ranges from 894 (90% CI: 869 – 920) to 1,716 (90% CI: 1,691 – 1,741). The number of excess thyroid cancer cases predicted ranges from 5 (90% UI: 1 – 15) to 63 (90% UI: 12 – 180). All of the assumptions underlying the thyroid cancer risk assessment are discussed.

INTRODUCTION

Thyroid cancer incidence has been increasing for more than 20 years in most developed countries, including the United Kingdom, the United States, and Canada (Parkin et al., 1997). In France, the estimated annual incidence rate (adjusted to the European population) increased from 1975 to 1995 from 0.6 to 3.1 per 100,000 men and from 2.1 to 5.7 per 100,000 women (Ménégoz et al., 1997 ; Ménégoz et al., 1999). This increase is usually interpreted as a reflection of improvements in medical practices related to the screening and monitoring of thyroid diseases (Colonna et al., 2002). The association between thyroid cancer and exposure to ionizing radiation (IR) was suggested as early as 1950 (Duffy et al., 1950). The thyroid gland in children is particularly vulnerable to the tumorigenic effects of IR (UNSCEAR, 2000). Because of increasing public concern in France population since the early 1990s about the rising trend and its possible connection to the Chernobyl disaster (Bard et al., 1997 ; Charron et al., 2003), French public health authorities sought the development of an approach to risk assessment that would calculate the number of excess cases of thyroid cancer that might be attributable to the Chernobyl fallout (Verger et al., 2003).

This risk assessment focused on the most exposed population: those living in eastern France and younger than 15 years at the time of the accident (26 April 1986). The number of spontaneous thyroid cancers in this population was predicted from French cancer registry data. Thyroid doses were estimated from available data about radioactive contamination in France and their associated risks calculated with different risk models, all based on the assumption of a linear relation between the thyroid dose and the excess risk of thyroid cancer. Calculations under this hypothesis predicted between 11.2 to 55.2 excess cases for the period 1991-2015, compared with the 1,342 expected spontaneous cases (0.8% to 4.1%) (Verger et al., 2003). The authors also concluded that the uncertainty of a linear no-threshold dose-effect relation at very low doses made it impossible to rule out the absence of any excess cases.

This study suffered from two limitations (Verger et al., 2003). First, the rising trend in the spontaneous thyroid cancer incidence rate was not considered in the relative risk model used to project the number of excess cases of thyroid cancer attributable to Chernobyl fallout; this figure might thus be underestimated (Catelinois et al., 2004). Second, the analysis did not consider the uncertainties related to the estimates at three main steps of the risk assessment process: projection of spontaneous thyroid cancer cases, estimation of thyroid doses in the population and the coefficient of the cancer risk per unit of exposure (Dakins et al., 1994 ; Verger et al., 2003).

The aim of this article is to refine the initial assessment of the thyroid cancer risk possibly associated with the Chernobyl fallout in France, by considering the changes observed in spontaneous thyroid

cancer incidence over the past two decades and by conducting both uncertainty and sensitivity analyses. We estimated the number of such cases among those who were younger than 15 years in 1986, that is, the population group at the highest risk for thyroid effects from IR (Cardis et al., 2001 ; Ron et al., 1995 ; Shore, 1992). Calculations were carried out for the period 1991-2007, which includes both observed and predicted periods.

MATERIALS AND METHODS

We used the risk assessment method proposed by the National Research Council in the United States (NRC, 1983) to estimate the number of excess cases of thyroid cancer due to Chernobyl fallout in the most exposed area of France.

Population

Eastern France (zone 1) was the area of France most heavily exposed to the fallout from Chernobyl (Renaud et al., 1997) (Fig. 1). This study concerns its residents aged 0-14 years old in 1986, that is, approximately 2,295,000 individuals (about 22% of the entire French population younger than 15 years). At the time of the accident, 153,438 were aged 0-6 months, 614,127 6 months to 4 years, 776,400 5-9 years, and 751,000 10-14 years (data from the 1990 census). These figures were used to define a fictive cohort. To take the aging of the exposed cohort into account, we applied all-cause mortality rates by age, sex and year, over the period from 1986 through 1999 (Pavillon et al., 2003). For 2000 - 2007, we applied the 1999 rates by age and sex.

Expected spontaneous incidence rate

The spontaneous thyroid cancer incidence rate (i.e., in the absence of IR exposure) has been steadily increasing for more than 25 years in most western countries (colonna et al., 2002 ; Parkin et al., 1997). A recent study used age-period-cohort (apc) models (Clayton et al., 1987) to analyze the trend in thyroid cancer incidence in 7 administrative areas (*départements*) of France between 1978 and 1997 (Catelinois et al., 2004). At this writing, the French thyroid cancer incidence rates for 1998 through 2004 are not yet published or even available. For men, apc modelling led to a second-degree polynomial model for age at diagnosis and a first-degree model for the period of diagnosis. For women, apc modelling led to a fourth-degree polynomial model for age at diagnosis and a second-degree model for the period of diagnosis. These models were used in the present work to project the thyroid cancer incidence rate for the next 10 years (1998-2007). However, three factors influence the extent to which projections are possible: the method used to extrapolate time trends, changes in risk factors for the disease, and public health interventions. These influences cannot be predicted. Therefore, we used two scenarios of spontaneous incidence rate projection: one projects a stable incidence rate from 1997 onward (low scenario projection); the other one projects forward the trend

estimated for the 1978-1997 period by applying the parameters of the apc models (high scenario projection).

The number of expected spontaneous thyroid cancer cases was projected for each five-year calendar period and each sex for the following age groups (in 1986): 0-4 years, 5-9 years and 10-14 years. The study period led us to consider 8 age groups, 5 calendar periods and both sexes. Consequently, we analyzed 80 normal distributions of thyroid cancer incidence rates. These distributions are characterized by a quite high average and a small standard error. To prevent aberrant values (negative values), we truncated these distributions at 0 on the left. The number of spontaneous thyroid cancer cases between 1991 and 2007 is calculated as the sum of the expected number over the 80 age, period and sex categories.

Thyroid doses

Unfortunately, few measurements of the radioactive deposits from the Chernobyl fallout were taken in France. It is therefore necessary to model these deposits to estimate thyroid doses due to the accident. We used "ASTRAL" software (Maubert et al., 1997 ; Renaud et al., 1997 ; Vidal et al., 2000), which considered all available French data (measurements, meteorology, knowledge of environmental transfer of radionuclides) to estimate radioactive deposits. Mean levels of radioactive deposits on agricultural areas were estimated from ^{131}I measurements in samples of cow's milk and leafy vegetables in France during the first two months after the accident.

The analysis of measurements and the estimated deposits showed great variation: estimated deposits in eastern France (Zone 1) range from 30,000 Bq.m⁻² to 60,000 Bq.m⁻² (Fig. 1). The lack of data prevents us from knowing the distribution of these deposits. To analyze these variations, we therefore considered 3 deposit levels: a "low level" (30,000 Bq.m⁻²), a "medium level" (45,000 Bq.m⁻²) and a "high level" (60,000 Bq.m⁻²) (Vidal et al., 2001). Each of these scenarios is considered separately because we have no data to justify the assignment of any probabilities.

Specific radioactivity of foodstuffs and doses associated with the following categories of food were estimated: milk, other dairy products, leafy vegetables, fruits, root vegetables, and beef (Renaud et al., 1997 ; Vidal et al., 2000). Soil ingestion was also considered. Other dietary factors taken into consideration included age-related diet differences, proportion of fresh food eaten, food origin, storage time and "use-by" dates, the effect of processing foodstuffs on their contamination levels, and the transfer coefficient of ^{131}I in breast milk. Most of the thyroid doses received in France from the Chernobyl fallout came from the ingestion of food contaminated by ^{131}I . Because the estimated thyroid dose due to external irradiation in France was only 0.1 milliGray (mGy) for the first year, it was not considered in the risk calculations presented here (Renaud et al., 1997). Due to variations according to age at the time of the exposure, thyroid doses were calculated for 4 age groups: 3 months, 1 year, 5

years, and 10 years (Vidal et al. 2000).

A recent study showed many uncertainties related to these thyroid dose estimates. They involve measurements, meteorology, environmental transfer of radionuclides, diet, etc. But only those linked to diet are considered here, given the lack of data about the other uncertainties (Vidal et al. 2001). This study provides an uncertainty interval for the thyroid dose in each age (at exposure) group for different deposit levels. We used the diet distribution, distributed log-normally for consumers, to estimate these uncertainty intervals. Thus twelve log-normal distributions, were retained to represent the thyroid dose distributions for each of the 3 deposit levels and 4 age groups (Table I). To avoid negative doses, we truncated each distribution on the left.

Dose-response relation

To estimate the risk of thyroid cancer attributable to radiation exposure, we used results from the pooled analysis by Ron et al. of the risk following external thyroid gland irradiation (Ron et al., 1995). We chose this dose-response relation after a critical review of all available epidemiological studies. This estimation appeared to be the most precise to date of the excess risk of thyroid cancer in this situation, that is, exposure to fallout from a nuclear power plant accident: the study brings together information from the principal published epidemiological cohort studies of childhood irradiation that have a follow-up period at least close to the period we analyzed. We used the excess relative risk (ERR) model in our study and considered the entire confidence interval of the risk coefficient and a latency period of 5 years (Shore et al., 1992). This model supposes a no-threshold linear relation between thyroid dose and the excess cancer risk. The pooled study by Ron et al. showed that the ERR decreased significantly with age at exposure: for groups aged 5-9 years and 10-14 years at exposure, the risk coefficients were respectively one half and one fifth of the risk coefficient for the group aged 0-4 years at the time of exposure.

In the absence of ERRs published by age group (at exposure), we approximated them using the method proposed by Land (Land, 1997): we inferred the ERR for each age group considered (0-4, 5-9, 10-14) by linear interpolation and extension of the observed ERR reduction as age at exposure increased. Using data from the pooled analysis by Ron et al. (Ron et al., 1995), we determined the distribution of the risk coefficients according to age at exposure (Table II). The choice of a log-normal distribution was based on Ron's 95% confidence limits for the ERR (Ron et al., 1995), which correspond approximately to a log-normal model. Moreover, Land used a log-normal distribution in assessing the risk of thyroid cancer due to fallout from the Nevada atomic test site, based on Ron's ERR values (Land, 1997). This log-normal distribution was truncated to prevent ERR values less than -1.

The carcinogenic effects of external irradiation of the thyroid gland are probably different from those due to internal irradiation by ^{131}I (BEIR committee, 1990 ; Shore et al., 1992): the dose rate is lower in

the latter case. To compare the carcinogenic effects of ^{131}I and of external X or gamma irradiation, international scientific bodies have introduced a coefficient called “relative biological effectiveness” (RBE) (BEIR committee, 1990 ; Shore et al., 1992). It is based on comparative data collected in experimental and epidemiological studies and expresses the ratio between the risk of thyroid cancer due to internal irradiation by ^{131}I and the risk of thyroid cancer due to external irradiation at high dose rates. Because this coefficient involves many uncertainties, we used three different RBE values for the risk assessment: 1.00, 0.66 and 0.33.

Characterization of thyroid cancer risk

The number of excess cases of thyroid cancer was estimated for each combination of population, expected spontaneous incidence rate, thyroid dose, and dose-response relation hypothesis. Uncertainties for these were estimated and represented by an uncertainty interval (UI) at the 5th and 95th percentiles (Greenland, 2001). Consideration of the uncertainties for the expected spontaneous incidence rate, the thyroid dose and the dose-response relation used their overall distribution. The uncertainty analysis was based on a Latin Hypercube approach to calculating the basic risk equation (Iman et al., 1980). Analyses were performed on the @risk software using 10,000 iterations.

The key to Latin Hypercube sampling is stratification into equal intervals of the cumulative probability distribution of each input parameter (Iman et al., 1980). The number of stratifications was set to equal the number of iterations performed. A sample was then randomly taken from each stratification. Thus, the sampling is forced to recreate the input probability distribution.

A sensitivity analysis evaluated the impact of each input parameter (spontaneous thyroid cancer incidence rate, thyroid doses and dose-response relation) on the estimated number of excess thyroid cancer cases. We used Spearman's method, which calculates a rank order correlation (Valleron, 1990). The predicted number of excess thyroid cancer cases and the values of each input parameter were ordered over all 10,000 iterations, and a rank was assigned. The correlation coefficient (ρ) obtained varies between -1 and 1 . A value of 0 indicates no correlation between variables, while a value of 1 indicates a completely positive correlation. Rank order correlation calculates the relation between two data sets (represented by the correlation coefficient ρ) by comparing the rank of each value in a data set.

RESULTS

Description of the population

This thyroid cancer risk assessment includes the overall French population aged less than 15 years old in 1986 and living in eastern France. When we took general mortality into account, this cohort included 37,908,662 person-years. Children younger than 6 months old in 1986 represented 1,289,986

person-years of the cohort, those aged from 7 months to 4 years 11,609,870 person-years, those aged from 5 to 9 years 13,080,925 person-years, and those aged from 10 to 14 years 11,927,882 person-years. The sex ratio was close to 0.5.

Number of spontaneous thyroid cancer cases expected

We projected spontaneous thyroid cancer incidence rates from 1991 through 2007 among those younger than 15 in 1986 who lived in zone 1 (Fig. 2). The low scenario projection estimated 894 (90% CI: 869 – 920) spontaneous thyroid cancer cases (table III), and the high scenario projection 1,716 (90% CI: 1,691 – 1,741) (Table III). In either scenario, about 85% of spontaneous thyroid cancer cases would affect females and about 50% would occur between 2004 and 2007.

Number of excess cases of thyroid cancer

Table IV reports the estimated spontaneous and excess thyroid cancers for the period 1991-2007 for each spontaneous incidence rate scenario, each deposit level, and each RBE value. The total number of excess thyroid cancer cases between 1991 and 2007 predicted to be associated with Chernobyl fallout in France among our study population ranged from 5 (90% UI: 1 – 15; RBE = 0.33; low scenario projection; low deposit level) to 63 (90% UI: 12 – 180; RBE = 1, high scenario projection; high deposit level; fig. 3). The percentage of excess cases predicted for the period thus ranges from 0.6% (90% UI: 0.1% – 1.7%) to 3.7% (90% UI: 0.7% – 10.5%), depending on the uncertainties we considered: the spontaneous incidence rate to be projected, thyroid dose, and dose-response relation.

To perform the uncertainty analysis, we considered separate scenarios and used Latin Hypercube sampling. Scenarios differed in the spontaneous thyroid cancer incidence projection, deposit level, and RBE value (table IV). The results from scenarios for spontaneous thyroid cancer incidence projection vary by a factor of about 2, the results from scenarios for RBE coefficient varies by a factor of 3, and the results from scenarios for deposit level varies by a factor of about 2. The different combinations of these 3 scenarios produce a number of excess thyroid cancer cases that ranges from 5 to 63.

When we consider each of these scenarios separately, the sensitivity analysis showed that the uncertainties in the number of excess thyroid cancer cases depend highly on the dose-response relation coefficient ($0.25 < \rho < 0.62$). Thus, when we used the high spontaneous incidence scenario, an RBE value of 1 and the medium deposit level and we considered only the uncertainties for the dose-response relation coefficient, we found that the 90% uncertainty interval ranges from 10 to 133 excess thyroid cancer cases for the period 1991-2007, that is, varies by a factor of about 13. It also showed that these uncertainties depend less on the thyroid doses ($0.07 < \rho < 0.12$). Thus, with the above combination and considering only the thyroid dose uncertainties, the 90% uncertainty interval ranges from 35 to 62, by a factor of about 2. Finally, the sensitivity analysis showed that these uncertainties depend only slightly on the spontaneous thyroid cancer rate ($\rho < 0.02$). Thus, with the same

combination and considering only the thyroid cancer incidence rate uncertainties, the 90% uncertainty interval ranges from 46 to 48. Overall, then, with the same combination of scenarios and considering all these uncertainties, the 95% uncertainty interval ranges from 9 to 134: it varies by a factor of about 15.

DISCUSSION

This study develops an approach to assessing the thyroid cancer risk that may be associated with Chernobyl fallout in France in 1986 and examines its uncertainties. We used the risk assessment method proposed by the National Research Council in the United States (NRC, 1983). In 1997, Land estimated the lifetime risk of radiation-related thyroid cancer in the United States from exposure to fallout from the Nevada nuclear test site (Land, 1997). He inferred age-specific risk coefficients from the pooled analysis by Ron et al, assuming that ERR by age group at exposure would remain constant over the calculation period. He then applied different scenarios of relative biological effectiveness between external exposure and internal exposure and estimated average doses by age group at exposure. These methodological choices are similar to those here. Nevertheless, three main differences should be noted. First, Land's calculation used a stable incidence rate for the entire study period, while we considered time trends. Unfortunately, the time trend cannot be estimated beyond 2007, and we therefore could not calculate lifetime risks. Second, we preferred to use the Latin hypercube methodology instead of the Monte Carlo approach because of the many asymmetrical distributions considered in this risk assessment. Last, although Land's uncertainty analysis allocated probabilities to RBE values, we preferred to consider 3 RBE values separately. There is not currently any consensus about these values, which remain the object of controversy in the scientific community.

Regardless of the risk model or study period, the predicted number of excess cases attributable to Chernobyl fallout in France is less than the probable increase in the spontaneous incidence of thyroid cancer. Thus, Chernobyl fallout cannot explain the entire increase in thyroid cancer incidence observed in France. In 2000, E. Cardis et al compared predictions from a thyroid cancer risk assessment with the number of thyroid cancer cases observed in Ukraine and Belarus (Cardis et al., 2000). The risk assessment used Ron's ERR model, and the mean thyroid dose to children was about 1 Gy. The number of thyroid cancer cases observed was substantially greater than the number of excess cases estimated by the risk calculation. This difference was interpreted as a reflection of the increase in the spontaneous incidence rate of thyroid cancer, probably due to modifications in screening.

Assessing cancer risks associated with environmental IR exposure requires that several sources of uncertainty be considered and assumptions made about them. Assessment of the thyroid cancer risk attributable to IR exposure must include four parameters. Three (the expected spontaneous rate in the population, thyroid dose, and the dose-response relation) involve uncertainties that we considered in

this study. The uncertainty analysis allows us to establish an uncertainty interval of the number of excess thyroid cancer cases. One difficulty is determining the statistical distribution of the parameters included in the risk assessment. There is no recommended distribution in the literature. Distributions were therefore chosen from existing data (Catelinois et al., 2004 ; Ron et al., 1995 ; Vidal et al., 2001). There are some uncertainties related to the demographic data, such as the number of children exposed in 1986 or the mortality rate used to consider aging. In the absence of published data to quantify these uncertainties, we did not consider them in this analysis.

We noted a trend towards an increase over time in the thyroid cancer incidence rates. This rising trend in spontaneous thyroid cancer rates, observed from 1978 through 1997 and considered in the high scenario projection, yields an estimate more than twice that one with the constant incidence scenario (low scenario projection). Available data about thyroid cancer incidence rates do not allow us to determine which scenario is more realistic. Studies suggest, however, that the increase may be associated with a change in medical practices, which has engendered a substantial augmentation in the fortuitous discovery of small tumors (Leenhardt et al., 2002 ; Liu et al., 2001). A large reservoir of undetected thyroid tumors (microtumors) exists because of their high prevalence in the general population (approximately 30%) (Autelitano et al., 1990 ; Brander et al., 2000 ; Mazzaferri, 1993). Consequently, the data reported in registries would probably underestimate spontaneous incidence, and an acceleration in the increase of thyroid cancer incidence over the next ten years cannot be ruled out. Thus, using registry data may lead to underestimating the number of thyroid cancer cases when a relative risk model is assumed. Because of the high prevalence of occult thyroid cancers, the increase will probably continue for few decades and will probably not cease in the first part of the 21st century (in any case, presumably not before 2007) if current medical practices remain the same. Uncertainties about the number of excess cases of thyroid cancer are smaller than those about the number of spontaneous cases. The maximum "excess percentage" attributable to IR exposure in 1986 (10.5%) is less than the increase predicted in spontaneous incidence between 1991 and 2007 (100%). This result points out the need to take the spontaneous thyroid cancer rate trend into account in risk assessments, even if these two scenarios can only be interpreted as a rough range.

In this risk assessment, we used results from a recent study of the 1986 thyroid doses from Chernobyl in France (Vidal et al., 2001). This study provides a distribution of thyroid doses for each deposit level and each age group at exposure, depending on what and how much food they ate in 1986. A limitation here is that the uncertainty interval does not reflect all of the uncertainties related to the mean thyroid dose. In particular, the study did not consider iodine status for those exposed in 1986, although this factor has been shown to modify thyroid doses after environmental exposure to IR (Croq et al., 2002 ; Verger et al., 2001). The influence of iodine intake on the thyroid radiation dose is relatively straightforward: because of thyroid gland avidity for iodine, iodine deficiency increases the radiation

dose in cases of exposure to radioactive iodine. Shakhtarin et al. studied the link between iodine deficiency and thyroid cancer morbidity after the accident at Chernobyl (Shakhtarin et al., 2003). Their investigations suggest that the development of thyroid cancer in populations exposed to this radiation depends on both radiation dose and level of iodine deficiency, defined by residential area: at a 1-Gy thyroid dose, the ERR of thyroid cancer is almost twice as high in populations living in areas with severe iodine deficiency than in those living in the area where iodine deficiency was not prevalent. A recent study of iodine status in France (Valeix et al., 1999) identified a west-to-east gradient in the population risk of iodine deficiency for both sexes. Although theoretically easily preventable, iodine deficiency still prevails in France, particularly in the eastern part of the country. This iodine deficiency may have led to underestimating the thyroid dose from Chernobyl fallout there. Unfortunately, it is impossible to quantify this uncertainty.

The uncertainties linked to the dose-response relation are relatively large. We used results from the most recent reliable study of this relation, based on a pooled analysis of individual data from several cohorts of children exposed to a broad range of doses (473 cases of thyroid cancer observed) (Ron et al., 1995). At the same thyroid dose, thyroid cancer risk can vary considerably according to individual sensitivity. A transposition of the risk obtained for particular populations in epidemiological studies is thus necessary to use the risk model for assessing thyroid cancer risk from the Chernobyl fallout in France. To take into account the variation of individual susceptibility, we used the entire — very large — confidence interval of the risk proposed by Ron et al (Ron et al., 1995). Their pooled analysis is the only study to provide data from very different populations. The size of this interval is due to the interstudy variability (range of doses, different populations) and to the variations in individual sensitivity to radiation of the children included.

Many epidemiological studies that estimate risk of radiation-induced cancer are based on much higher thyroid doses than those encountered in the areas of France most exposed to the 1986 Chernobyl fallout. The mean thyroid dose in the pooled analysis by Ron et al. is 370 mGy (Ron et al., 1995), while the maximum thyroid dose estimate in France after Chernobyl is about 27 mGy (table II). The risk coefficients from epidemiological studies must thus be extrapolated to very low doses. All the calculations assume a non-threshold linear relation between thyroid dose and excess cancer risk. This hypothesis, generally accepted for risk management purposes, is difficult to verify scientifically (Brenner et al., 2003), and the possibility of non-linearity in the low dose range cannot be ruled out. A threshold in dose-response relations is also possible: it would imply that some dose exists below which the risk of cancer is zero (Brenner et al., 2003).

This study does not take into account the possible effect of time since exposure. It is, however, biologically plausible that the excess risk of thyroid cancer decreases with time after short-term

radiation exposure. Neither Thompson et al. nor Ron et al. found this effect to be statistically significant (Ron et al., 1995 ; Thompson et al., 1994). Other studies have analyzed the potential effect of time since exposure and report that the excess relative risk of thyroid cancer diminishes about 30 years after exposure and report that the excess relative risk of thyroid cancer diminishes about 30 years after exposure (Little et al., 1991 ; Shore et al., 1999). They suggest that the excess risk of radiation-induced thyroid cancer in subjects exposed at the age of 20 becomes negligible 40 years after exposure, that is, when they reach age of 60.

Conclusion

This study enabled us to adapt the risk assessment method to the particular case where risk estimates of thyroid cancer in one type of IR exposure setting are applied to another (medical exposure and nuclear power plant accident). This study shows that many uncertainties are involved in assessment of the thyroid cancer risk of a large population exposed to low doses of IR. It is theoretically possible to reduce these uncertainties. In the case of a nuclear power plant accident, it would be necessary to measure radioactive iodine deposits in the environment and thyroid gland activity in members of the exposed population samples within a few days of exposure. Although the uncertainties related to the risk coefficient are large, reducing them would be difficult. Current analytical studies around Chernobyl would help improve the dose-response relation estimates. The most important source of uncertainty in radiation-induced thyroid cancer risk assessment is related to the projection of the spontaneous incidence in the population. To reduce these uncertainties, we propose to reinforce cancer registries and to perform new studies to explain the increase of spontaneous thyroid cancer observed in most developed countries.

References

- 1 Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in Five Continents. International Agency for Research on cancer ed. Lyon: IARC Scientific Publications N° 143; 1997.
- 2 Ménégoz F, Black RJ, Arveux P, Magne V, Ferlay J, Buemi A, Carli PM, Chapelain G, Faivre J, Gignoux M, Grosclaude P, Mace-Lesech J, Raverdy N, Schaffer P. Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur J Cancer Prev* 6: 442-66; 1997.
- 3 Ménégoz F, Chérié-Challine L. Le cancer en France : Incidence et Mortalité. situation en 1995. Évolution entre 1975 et 1995. La documentation Française; 1999.
- 4 Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schvartz C, Mace-Lesech J, Velten M, Guizard A, Tretarre B, Buemi A, Arveux P, Esteve J. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* 38: 1762-68; 2002.

- 5 Duffy BJ, Fitzgerald P. Thyroid cancer in childhood and adolescence. A report of 28 cases. *J Clin Endocrinol Metab* 10: 1296-308; 1950.
- 6 UNSCEAR. Sources and effects of ionizing radiation, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. 2000 Report to the general Assembly, with Annexes. New York: United Nations; 2000.
- 7 Bard D, Verger P, Hubert P. Chernobyl, 10 years after: health consequences. *Epidemiol Rev* 19: 187-204; 1997.
- 8 Charron S, Milochevitch A, Brenot J. Baromètre IRSN sur la perception des risques et de la sécurité. Résultats du sondage de novembre 2002. Fontenay aux Roses: Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire; IRSN 03-19. Available on request from the corresponding author; 2003.
- 9 Verger P, Catelinois O, Tirmarche M, Chérié-Challine L, Pirard P, Colonna M, Hubert P. Thyroid cancer in France and the Chernobyl accident: Risk Assessment and Recommendations for Reinforcing Epidemiological Knowledge. *Health Physics* 85: 323-29; 2003.
- 10 Catelinois O, Verger P, Colonna M, Rogel A, Hemon D, Tirmarche M. Projecting the time trend of thyroid cancers: Its impact on assessment of radiation-induced cancer risks. Fontenay-aux-Roses: Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire; IRSN DRPH/SRBE 04-21. Available on request from the corresponding author; 2004.
- 11 Dakins M, Toll J, Small M. Risk-based environmental remediation. Decision framework and roles of uncertainty. *Environ Toxicol Chem* 13: 1907-15; 1994.
- 12 Cardis E, Richardson D, Kesminiene A. Radiation risk estimates in the beginning of the 21st century. *Health Phys* 80: 349-61; 2001.
- 13 Ron E, Lubin J, Shore R, Mabuchi K, Modan B, Pottern L, Schneider A, Tucker M, Boice JJ. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 141: 259-77; 1995.
- 14 Shore R. Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res* 131: 98-111; 1992.
- 15 National Research Council. Committee on the institutional means for assessment of risks to public health. Risk assessment in the federal government: managing the process. Washington DC; 1983.
- 16 Renaud P, Beaugelin K, Maubert H, Ledenvic P. Conséquences radiologiques et dosimétriques de l'accident de Tchernobyl en France. Cadarache: Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire; IRSN 03-97. Available on request from the corresponding author; 1997.
- 17 Pavillon G, Jouglu E. Diffusion des données sur les causes médicales de décès [online]. Available at: <http://sc8.vesinet.inserm.fr:1080>. Accessed 19 September 2003.
- 18 Clayton D, Schifflers E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. *Stat Med* 6: 469-81; 1987.

- 19 Maubert H, Renaud P, Bernié J, De Drouas G, Fache P, Métivier H. ASTRAL un logiciel pour l'évaluation des conséquences d'un rejet accidentel de radionucléides dans l'environnement. *Radioprotection* 32: 357-68; 1997.
- 20 Vidal M, Renaud P. Estimation des doses moyennes à la thyroïde reçues par les enfants en France à la suite de l'accident de Tchernobyl et analyse de sensibilité. Fontenay-aux-roses: Institut de Protection et de Sureté Nucléaire; Note technique SEGR/SAER/00-67. Available on demand to the first author; 2000.
- 21 Vidal M. Première étude de l'incertitude sur les doses moyennes à la thyroïde reçues par les enfants français après l'accident de Tchernobyl. Fontenay-aux-roses: Institut de Radioprotection et de Sureté Nucléaire; Note technique SEGR/SAER/01-13. Available on demand to the first author; 2001.
- 22 Land C. Calculation of the estimated lifetime risk of radiation-related thyroid cancer in the United States from Nevada test site fallout: National Academy of Sciences, Institute of Medicine, Committee on Exposure of the American People to I-131 from Nevada Atomic Bomb tests: Implication for Public Health. 1997.
- 23 BEIR committee. Health Effects of Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR V. National Research Council, Committee on Biological Effects of Ionizing Radiations. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
- 24 Greenland S. Sensitivity analysis, Monte Carlo risk analysis, and Bayesian uncertainty assessment. *Risk Anal* 21: 579-83; 2001.
- 25 Iman RL, Conover WJ. Small sample sensitivity analysis techniques for computer models, with an application to risk assessment. *Communications in Statistics. Part A. Theory and methods*, 17: 1749-842; 1980.
- 26 Palissade R. *Advances risk analysis for spreadsheets, version 4*. 2001.
- 27 Valleron AJ. *Introduction à la biostatistique*. Paris: Collection "Évaluation et Statistique". Masson; 1998.
- 28 Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y. Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970-1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 85: 1335-9; 2001.
- 29 Leenhardt L, Grosclaude P, Chérié-Challine L. Mise en place d'un dispositif de surveillance épidémiologique nationale des cancers thyroïdiens. Rapport et synthèse du rapport. Saint Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2002.
- 30 Mazzaferri EL. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 328: 553-9; 1993.
- 31 Autelitano F, Spagnoli L, Santeusanio G, Villaschi S, Autelitan M. [Occult carcinoma of the thyroid gland: an epidemiological study of autopsy material]. *Ann Ital Chir* 61: 141-6; 1990.
- 32 Brander AE, Viikinkoski VP, Nickels JI, Kivisaari LM. Importance of thyroid abnormalities detected at US screening: a 5-year follow-up. *Radiology* 215: 801-6; 2000.
- 33 Verger P, Aurengo A, Geoffroy B, Le Guen B. Iodine kinetics and effectiveness of stable iodine prophylaxis after intake of radioactive iodine: a review. *Thyroid* 11: 353-60; 2001.

- 34 Croq M, Catelinois O, Verger P. Ingestion d'iode stable chez l'adulte en cas d'accident nucléaire : une approche pour comparer les bénéfices et les risques. *Environnement, Risques et Santé* 1: 149-56; 2002.
- 35 Shakhtarin VV, Tsyb AF, Stepanenko VF, Orlov MY, Kopecky KJ, Davis S. Iodine deficiency, radiation dose, and the risk of thyroid cancer among children and adolescents in the Bryansk region of Russia following the Chernobyl power station accident. *Int J Epidemiol* 32: 584-91; 2003.
- 36 Valeix P, Zarebska M, Preziosi P, Galan P, Pelletier B, Hercberg S. Iodine deficiency in France. *Lancet* 353: 1766-7; 1999.
- 37 Brenner DJ, Doll JD, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB, Zaider M. Cancer risk attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *PNAS* 100: 13761-6; 2003.
- 38 Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958- 1987. *Radiat Res* 137: S17-67; 1994.
- 39 Shore RE, Xue X. Comparative thyroid cancer risk of childhood and adult radiation exposure and estimation of lifetime risk. In: Thomas D, Karaoglou A, Williams ED, editors. *Radiation and Thyroid Cancer*. Singapore: World Scientific Publishing; 1999. p. 491-98.; 1999.
- 40 Little MP, Hawkins MM, Shore RE, Charles MW, Hildreth NG. Time variations in the risk of cancer following irradiation in childhood. *Radiat Res* 126: 304-16; 1991.

Fig. 1: Mean deposits of ^{131}I in agriculture areas of France after the Chernobyl accident (sources IRSN – ASTRAL estimates for May 1986).

^{131}I deposits in Bq/m^2 :

Zone I: from 30,000 to 60,000

Zone II: from 15,000 to 30,000

Zone III: from 7,500 to 15,000

Zone IV: < 7,500

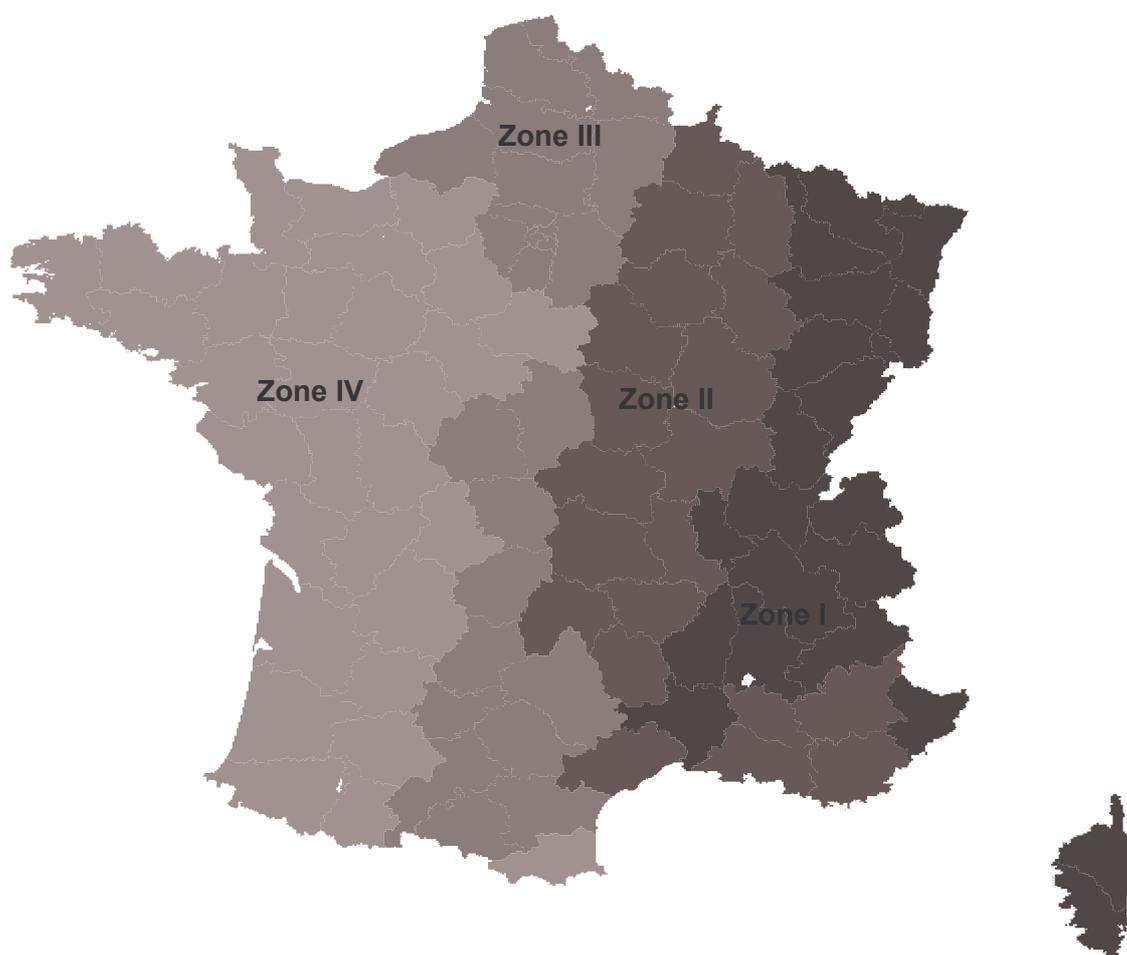
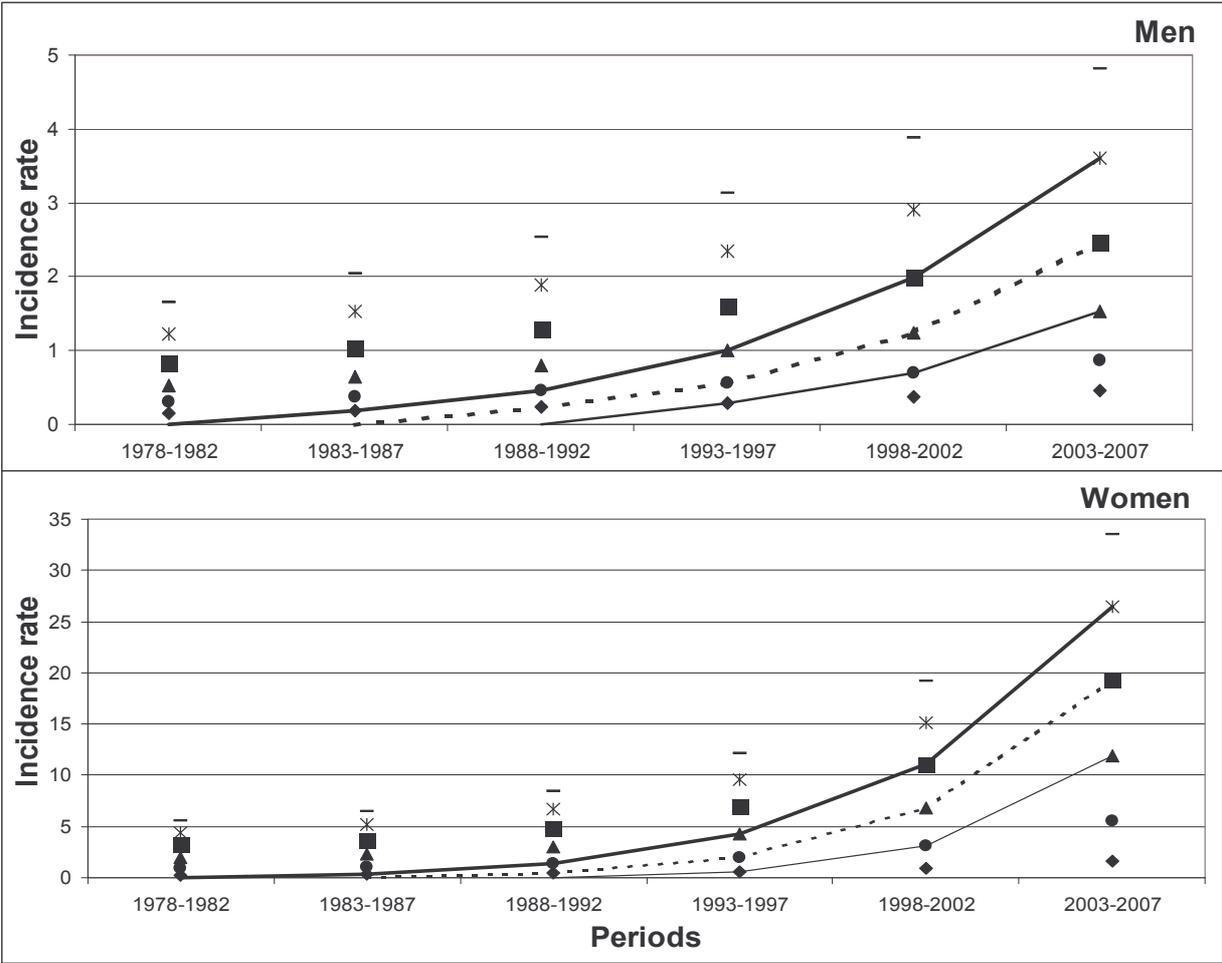


Fig. 2: Spontaneous thyroid cancer incidence rate per 100,000 inhabitants from 1978 through 1997 and projected through 2007 (age period cohort model).



- ◆ 10 -14 years at diagnosis.
- 15 -19 years at diagnosis.
- ▲ 20 -24 years at diagnosis.
- 25 -29 years at diagnosis.
- ✱ 30 -34 years at diagnosis.
- 35 -39 years at diagnosis.
- Cohort of children aged 0 to 4 years in 1986.
- - - Cohort of children aged 5 to 9 years in 1986.
- Cohort of children aged 10 to 14 years in 1986.

Fig. 3: Distribution of the number of excess cases considering an RBE of 1, high deposit levels and the spontaneous thyroid cancer incidence projection through 2007 (high scenario).

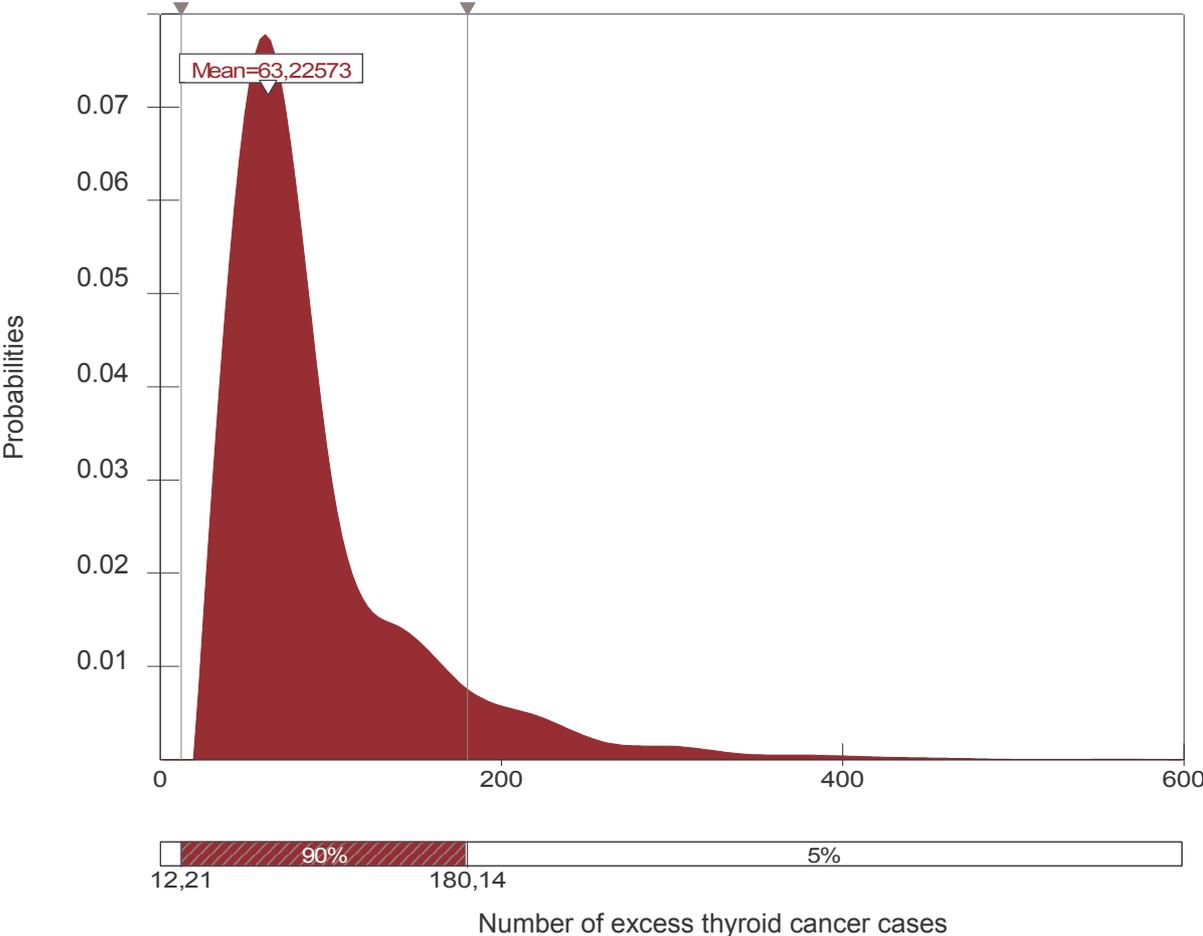


Table I: Distribution of the estimated thyroid dose (mGy) for each age group and each deposit level.

Age at exposure	Deposit levels	Mean	Standard deviation	Thyroid dose (mGy)			
				Percentiles		Minimum	Maximum
				5 th	95 th		
0 - 6 months	Low	1.06	0.52	0.43	2.08	0.15	3.54
	Medium	1.59	0.80	0.64	3.13	0.22	6.11
	High	2.12	1.04	0.86	4.14	0.31	7.53
7 months – 4 years	Low	6.66	1.73	4.20	9.86	2.45	13.59
	Medium	9.83	2.52	6.22	14.50	3.59	19.02
	High	13.07	3.40	8.26	19.34	4.32	27.16
5- 9 years	Low	3.68	0.99	2.28	5.52	1.26	7.38
	Medium	5.44	1.48	3.35	8.19	1.85	11.26
	High	7.24	1.95	4.48	10.85	2.53	14.81
10 - 14 years	Low	1.83	0.53	1.09	2.82	0.56	3.74
	Medium	2.71	0.78	1.62	4.16	0.85	5.73
	High	3.60	1.03	2.16	5.52	1.07	7.78

Table II: Distribution of the risk coefficient (ERR) by age group [Ron *et coll.*, 1995; Land, 1997].

Age at exposure	Mean	Standard deviation	Percentiles		Minimum	Maximum
			5 th	95 th		
0 - 6 months	9.89	12.87	0.64	36.93	0.04	86.78
7 months - 4 years	9.89	12.87	0.64	36.94	0.04	86.94
5- 9 years	4.98	6.59	0.32	18.64	0.02	45.87
10 - 14 years	2.09	2.57	0.17	7.40	0.01	17.96

Table III: Distributions of the number of spontaneous thyroid cancers expected between 1991 and 2007 as a function of the two projection scenarios.

Projection scenario	Mean	Standard Deviation	Percentiles		Minimum	Maximum
			5 th	95 th		
Low scenario	894	16	869	920	841	959
High scenario	1716	15	1691	1741	1661	1779

Table IV: Estimated spontaneous and excess thyroid cancers for the period 1991-2007 in people living in zone 1 and younger than 15 years in 1986.

Projection scenario	Number of spontaneous cases		Deposit levels	RBE ^b value	Number of excess thyroid cancer						Percentage in excess		
	Mean	CI (90 %) ^a			Mean	Standard Deviation	UI (90 %) ^c	Mode	Percentiles			Mean	UI (90 %) ^c
								10 th	50 th	90 th			
Low scenario	894	869 - 920	Low	1	16,0	14,4	3.1 - 45.0	6,4	4,1	11,4	34,1	1,8	0.4 - 5.0
				0.66	10,6	9,5	2.1 - 29.7	4,2	2,7	7,5	22,5	1,2	0.2 - 3.3
				0.33	5,3	4,8	1.0 - 14.8	2,1	1,3	3,8	11,2	0,6	0.1 - 1.7
			Medium	1	23,6	21,2	4.6 - 66.7	11,5	6,1	16,7	50,4	2,6	0.5 - 7.4
				0.66	15,6	14,0	3.1 - 44.0	13,2	4,0	11,0	33,3	1,7	0.3 - 4.9
				0.33	7,8	7,0	1.5 - 22.0	6,6	2,0	5,5	16,6	0,9	0.2 - 2.5
			High	1	31,6	28,6	6.2 - 89.1	10,8	8,1	22,5	67,1	3,5	0.7 - 10.0
				0.66	20,8	18,8	4.1 - 59.8	7,2	5,3	14,8	44,3	2,3	0.6 - 6.6
				0.33	10,4	9,4	2.0 - 29.4	3,6	2,7	7,4	22,2	1,2	0.2 - 3.3
High scenario	1716	1691 - 1741	Low	1	32,1	29,2	6.2 - 91.1	19,2	8,1	22,8	67,6	1,9	0.4 - 5.3
				0.66	21,2	19,3	4.1 - 60.1	11,9	5,3	15,0	44,6	1,2	0.3 - 3.5
				0.33	10,6	9,6	2.0 - 30.1	6,0	2,7	7,5	22,3	0,6	0.1 - 1.7
			Medium	1	47,3	42,9	9.1 - 133.7	47,9	12,1	33,2	101,2	2,8	0.5 - 7.8
				0.66	31,2	28,3	6.0 - 88.2	31,6	8,0	21,9	66,8	1,8	0.4 - 5.1
				0.33	15,6	14,2	3.0 - 44.1	15,8	4,0	11,0	33,4	0,9	0.2 - 2.6
			High	1	63,2	57,9	12.2 - 180.1	23,4	15,9	44,8	134,2	3,7	0.7 - 10.5
				0.66	41,7	38,2	8.1 - 118.9	15,5	10,5	29,6	88,6	2,4	0.5 - 6.9
				0.33	20,9	19,1	4.0 - 59.5	7,7	5,3	14,8	44,3	1,2	0.2 - 3.5

^a Confidence intervals obtained from the table of variance-covariance of the age period cohort models.

^b Relative Biological Effectiveness.

^c Uncertainty intervals obtained from the uncertainty analysis.