



HAL
open science

Essais nucléaires et santé : Conséquences en Polynésie française

Denis Bard, Yannick Barthe, Florent de Vathaire, Hanane Derradji, Nicolas Foray, Ausrele Kesminiene, Agnès Rogel, Laure Sabatier, Isabelle Thierry-Chef, Francois Trompier

► To cite this version:

Denis Bard, Yannick Barthe, Florent de Vathaire, Hanane Derradji, Nicolas Foray, et al.. Essais nucléaires et santé : Conséquences en Polynésie française. [Rapport de recherche] Inserm (dir.). Essais nucléaires et santé - Conséquences en Polynésie française. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences, 2021., Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM). 2021, Paris : Inserm : Editions EDP Sciences (ISSN : 0990-7440) / XIII-600 p. inserm-03384821

HAL Id: inserm-03384821

<https://inserm.hal.science/inserm-03384821>

Submitted on 19 Oct 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

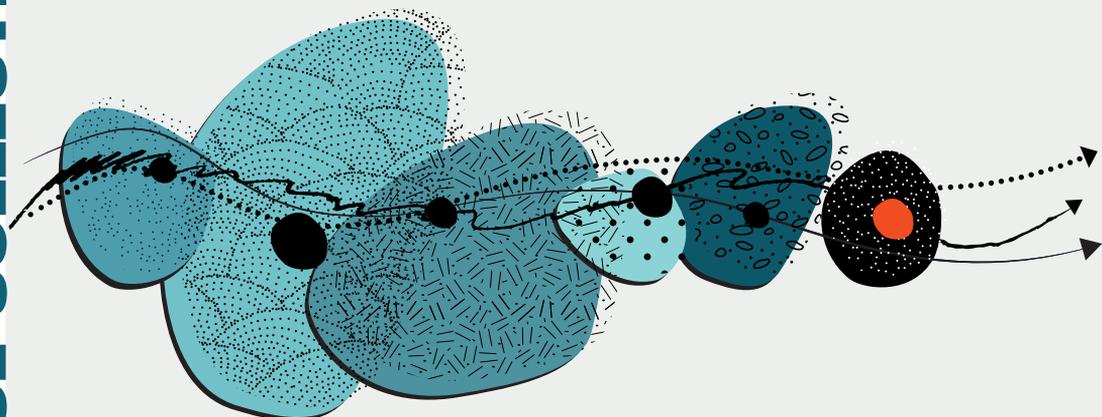
L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Inserm

La science pour la santé
From science to health

EXPERTISE COLLECTIVE



Essais nucléaires et santé

Conséquences
en Polynésie française

Essais nucléaires et santé

Conséquences
en Polynésie française

Dans la même collection

© Les éditions Inserm

- ↪ Santé des enfants et des adolescents, propositions pour la préserver. Expertise opérationnelle. 2003
- ↪ Tabagisme. Prise en charge chez les étudiants. 2003
- ↪ Tabac. Comprendre la dépendance pour agir. 2004
- ↪ Psychothérapie. Trois approches évaluées. 2004
- ↪ Déficiences et handicaps d'origine périnatale. Dépistage et prise en charge. 2004
- ↪ Tuberculose. Place de la vaccination dans la maladie. 2004
- ↪ Suicide. Autopsie psychologique, outil de recherche en prévention. 2005
- ↪ Cancer. Approche méthodologique du lien avec l'environnement. 2005
- ↪ Trouble des conduites chez l'enfant et l'adolescent. 2005
- ↪ Cancers. Pronostics à long terme. 2006
- ↪ Éthers de glycol. Nouvelles données toxicologiques. 2006
- ↪ Déficits auditifs. Recherches émergentes et applications chez l'enfant. 2006
- ↪ Obésité. Bilan et évaluation des programmes de prévention et de prise en charge. 2006
- ↪ La voix. Ses troubles chez les enseignants. 2006
- ↪ Dyslexie, dysorthographe, dyscalculie. Bilan des données scientifiques. 2007
- ↪ Maladie d'Alzheimer. Enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. 2007
- ↪ Croissance et puberté. Évolutions séculaires, facteurs environnementaux et génétiques. 2007
- ↪ Activité physique. Contextes et effets sur la santé. 2008
- ↪ Autopsie psychologique. Mise en œuvre et démarches associées. 2008
- ↪ Saturnisme. Quelles stratégies de dépistage chez l'enfant. 2008
- ↪ Jeux de hasard et d'argent. Contextes et addictions. 2008
- ↪ Cancer et environnement. 2008
- ↪ Tests génétiques. Questions scientifiques, médicales et sociétales. 2008
- ↪ Santé de l'enfant. Propositions pour un meilleur suivi. 2009
- ↪ Transplantation d'organes. Quelles voies de recherche ? 2009
- ↪ Santé des enfants et des adolescents. Propositions pour la préserver. 2009
- ↪ Réduction des risques infectieux chez les usagers de drogues. 2010
- ↪ Téléphone et sécurité routière. 2011
- ↪ Stress au travail et santé. Situation chez les indépendants. 2011
- ↪ Reproduction et environnement. 2011
- ↪ Médicaments psychotropes. Consommations et pharmacodépendances. 2012
- ↪ Handicaps rares. Contextes, enjeux et perspectives. 2013
- ↪ Pesticides. Effets sur la santé. 2013
- ↪ Conduites addictives chez les adolescents. Usages, prévention et accompagnement. 2014
- ↪ Inégalités sociales de santé en lien avec l'alimentation et l'activité physique. 2014
- ↪ Activité physique et prévention des chutes chez les personnes âgées. 2015

© Éditions EDP Sciences

- ↪ Déficiences intellectuelles. 2016
- ↪ Agir sur les comportements nutritionnels. 2017
- ↪ Activité physique. Prévention et traitement des maladies chroniques. 2019
- ↪ Trouble développemental de la coordination ou dyspraxie. 2019
- ↪ Fibromyalgie. 2020



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits.

Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.



La science pour la santé _____
_____ From science to health

EXPERTISE COLLECTIVE _____

Essais nucléaires et santé

Conséquences
en Polynésie française

Ce rapport présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'Inserm dans le cadre de la procédure d'expertise collective (voir annexe 1) pour répondre à la demande du ministère de la Défense concernant les connaissances sur les conséquences sanitaires des essais nucléaires réalisés par la France sur la population de Polynésie française.

Ce travail s'appuie essentiellement sur les données issues de la littérature scientifique disponible lors du premier semestre 2019. Près de 1 200 documents ont été rassemblés à partir de l'interrogation de différentes bases de données (Pubmed, *Web of sciences*, Scopus, INIS IAEA¹, socINDEX, Cairn, Pascal, Francis, Econbizz, JSTOR, OpenEdition Journals, Isidore, Persée).

Le Pôle d'expertise collective de l'Inserm, rattaché à l'Institut thématique Santé publique, a assuré la coordination de cette expertise.

Pour citer ce document :

Inserm. Essais nucléaires et santé. Conséquences en Polynésie française. Collection Expertise collective. Montrouge : EDP Sciences, 2020.

Pour accéder aux expertises collectives en ligne :

<http://ipubli-inserm.inist.fr/handle/10608/1>

<http://www.inserm.fr/thematiques/sante-publique/expertises-collectives>

1. INIS IAEA : *International Nuclear Information System – International Atomic Energy Agency*.

Experts et auteurs²

Denis BARD³, École des hautes études en santé publique (EHESP), Département d'épidémiologie et de biostatistiques (Epibiostat), Rennes

Yannick BARTHE, CNRS, Laboratoire interdisciplinaire d'études sur les réflexivités (LIER-EHESS), Paris

Florent de VATHAIRE, Inserm U 1018, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Équipe « Épidémiologie des radiations », Gustave Roussy, Villejuif

Hanane DERRADJI, Belgian Nuclear Research Centre (SCK-CEN), Radiobiology Unit, Mol, Belgique

Nicolas FORAY, Inserm, UMR 1052, Groupe de Radiobiologie, Centre Léon Bérard, Lyon

Ausrele KESMINIENE⁴, Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), Section de recherche « Environnement et radiations », Lyon

Agnès ROGEL, Santé publique France, Direction des maladies non transmissibles et traumatismes, Saint-Maurice

Laure SABATIER, Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA), Direction de recherche fondamentale, Direction des Programmes et des Partenariats Publics, Saclay

Isabelle THIERRY-CHEF, ISGlobal - Barcelona Institute for Global Health, Radiation Program, Barcelone, Espagne

François TROMPIER, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Laboratoire de dosimétrie des rayonnements ionisants, Fontenay-aux-Roses

Ont présenté une communication⁵

André BOUVILLE⁶, National Cancer Institute (NCI), Bethesda, Maryland, États-Unis

Vladimir DROZDOVITCH, Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute (NCI), NIH, DHHS, Bethesda, Maryland, États-Unis

Denis HÉMON et Jacqueline CLAVEL, Centre de Recherche en Épidémiologie et Statistiques Sorbonne Paris Cité (CRESS), Inserm UMR-S1153, Équipe EPICEA (Epidemiology of child and adolescent cancers), Université Paris Descartes, Paris

2. Les experts ont signé une déclaration de liens d'intérêts conformément aux dispositions de la Charte de l'expertise à l'Inserm.

3. Retraité.

4. Les auteurs étant identifiés comme des membres du personnel du Centre international de Recherche sur le Cancer/Organisation mondiale de la Santé, les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent qu'eux-mêmes et ne représentent pas nécessairement les décisions, la politique officielle ou les opinions du Centre International de Recherche sur le Cancer/Organisation mondiale de la Santé.

5. Les communications sont présentées à la fin du rapport d'expertise.

6. Retraité.

Olivier LAURENT, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID), Fontenay-aux-Roses

Roland MASSE, Académie des Technologies, Paris

Philippe RENAUD et Patrick BOUISSET, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), Pôle Santé et Environnement, Direction de l'environnement

Ont été auditionnés

Christian BILLON et Patrick DELPONTE, représentant l'association ANVVEN (Association nationale des vétérans victimes des essais nucléaires)

Pascale GROSCLAUDE⁷, Inserm, UMR 1027 Épidémiologie et analyses en santé publique : risques, maladies chroniques et handicaps ; Réseau Français des Registres de Cancers, Toulouse

Michel LACHAUD, représentant la FNOM (Fédération nationale des officiers marinières)

Yannick LOWGREEN, représentant l'association Tamarii Moruroa

Frédéric POIRRIER, Département de suivi des centres d'essais nucléaires (DSCEN)

Remerciements

Remerciements pour relecture et conseils à :

Hervé CHNEIWEISS et Christine DOSQUET, au titre de rapporteurs pour le Comité d'éthique de l'Inserm

Rémy SLAMA (Directeur de recherche Inserm, Institut pour l'Avancée des Biosciences, UGA/Inserm/CNRS, Équipe d'Épidémiologie environnementale appliquée à la reproduction et la santé respiratoire, Grenoble)

Coordination scientifique, éditoriale, bibliographique et logistique

Pôle Expertise Collective de l'Inserm

Responsable : Laurent FLEURY

Coordination de cette expertise : Jean-Luc DAVAL, Anne-Laure PELLIER

Documentation : Chantal GRELLIER

Édition scientifique : Anne-Laure PELLIER

Secrétariat : Cécile GOMIS

Autres contributions : Bénédicte VARIGNON

7. Auditionnée au titre de membre scientifique de la commission Erom (commission de l'article 113 de la loi du 28 février 2017 sur les mesures destinées à réserver l'indemnisation aux personnes dont la maladie est causée par les essais nucléaires).

Sommaire

Avant-propos.....	XI
Analyse	1
I. Contexte socio-politique, données de surveillance de la santé et exposition des populations de Polynésie française aux retombées des essais nucléaires	3
1. Contexte socio-politique de la question des conséquences sanitaires des essais nucléaires en Polynésie française	5
2. État de santé en Polynésie française.....	17
3. Reconstructions dosimétriques dans les études sur les essais nucléaires menés en Polynésie française.....	53
II. Conséquences sanitaires d'une exposition aux radiations ionisantes : approche épidémiologique générale et études épidémiologiques en Polynésie française et dans différents pays.....	83
4. Estimation de l'impact de l'exposition aux radiations ionisantes sur la santé des populations : approche épidémiologique générale	85
5. Données épidémiologiques sur la santé des populations exposées aux essais nucléaires : Polynésie française et autres populations du Pacifique	107
6. Données épidémiologiques sur la santé des populations exposées aux essais nucléaires du Nevada et de Semipalatinsk	133
III. Conséquences sanitaires d'une exposition aux radiations ionisantes sur la reproduction, le développement et la descendance	161
7. Études épidémiologiques sur les effets d'une exposition préconceptionnelle ou <i>in utero</i> aux radiations ionisantes	163
8. Effets des radiations ionisantes sur la reproduction, le développement, et effets transgénérationnels.....	213

IV. Connaissances sur l'estimation d'une exposition aux radiations ionisantes et sur leurs effets cellulaires et moléculaires	257
9. Méthodes physiques de dosimétrie rétrospective.....	259
10. Dosimétrie biologique.....	285
11. Mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse aux radiations ionisantes	323
12. Biomarqueurs de la réponse individuelle aux radiations et biomarqueurs associés aux cancers radio-induits	361
Synthèse et perspectives	391
Communications	459
Éléments de connaissance de l'IRSN concernant les retombées des essais nucléaires atmosphériques français sur la Polynésie.....	461
Dose assessment methods used to evaluate the radiation exposures from nuclear testing in the atmosphere, with emphasis on the tests conducted in french Polynesia	479
Conséquences sanitaires des expositions aux retombées nucléaires dans l'environnement.....	541
Études épidémiologiques dans les populations de travailleurs de l'industrie nucléaire : apports pour la caractérisation des effets d'expositions chroniques aux rayonnements ionisants.....	557
Radiations ionisantes d'origine environnementale et leucémies de l'enfant.....	581
Annexes	591
Annexe 1 : Expertise collective inserm : principes et méthode	593
Annexe 2 : Erreurs d'interprétation les plus fréquentes dans le cadre de la problématique de l'exposition aux rayonnements ionisants	597

Avant-propos

Depuis des décennies, la question des conséquences sanitaires des essais nucléaires réalisés par plusieurs pays dans le monde est régulièrement soulevée, dans un climat d'attente à la fois des populations locales exposées et des personnels civils et militaires impliqués dans la réalisation de ces essais ; ce questionnement récurrent peut s'apparenter à d'autres problématiques sanitaires pour lesquelles une origine environnementale est suspectée mais difficile à établir.

Entre 1966 et 1996⁸, la France a procédé à 193 essais nucléaires en Polynésie française⁹, après ceux réalisés dans le Sahara¹⁰, avec l'appui logistique du Centre d'expérimentation du Pacifique (CEP) : 46 essais atmosphériques ont été réalisés durant la période 1966-1974 au-dessus de l'atoll de Moruroa et de l'atoll de Fangataufa, puis 147 essais souterrains ont été menés durant la période 1975-1996 dans les sous-sols et sous les lagons des mêmes atolls¹¹. Outre leur impact politique, ces essais nucléaires étaient destinés à vérifier le bon fonctionnement et la sûreté des armes, à tester de nouvelles formules et à approfondir les connaissances en physique nucléaire.

Une mise en place de systèmes pérennes de surveillance radiologique environnementale en Polynésie française a été instaurée dès 1962. Toutefois, peu de publications scientifiques sont disponibles concernant les niveaux d'exposition aux retombées radioactives et les effets à long terme de ces essais nucléaires, en particulier sur la santé de la population polynésienne et des anciens personnels civils et militaires. Le contexte socio-politique associé à la question des conséquences sanitaires des essais nucléaires reste profondément marqué par de vives controverses, mais aussi par l'évolution du dispositif

8. Année de signature par la France du Traité international d'interdiction complète des essais nucléaires, ratifié en 1998.

9. Collectivité d'Outre-mer de la République française et localisée dans le sud de l'océan Pacifique, la Polynésie française est composée de cinq archipels (îles Marquises, îles-du-Vent, îles Tuamotu-Gambier, îles Australes et îles Sous-le-Vent) regroupant 118 îles.

10. La France a effectué 17 essais nucléaires dans le Sahara algérien, à Reggane puis dans le massif du Hoggar, sur la période 1960-1966. Ceux-ci ne sont pas traités dans la présente expertise collective en raison de l'absence de littérature scientifique les concernant.

11. Dont 5 essais de sécurité réalisés dans l'atmosphère et 10 essais de sécurité souterrains (Ministère de la Défense. *La dimension radiologique des essais nucléaires français en Polynésie. À l'épreuve des faits*. 2006), ce type d'essais étant destiné à vérifier que la bombe ne s'amorce pas d'elle-même pendant le transport ou le stockage.

d'indemnisation mis en place par la loi Morin¹² et par les travaux de la Commission de la loi Égalité Réelle Outre-mer¹³.

Le ministère de la Défense, par l'intermédiaire de l'Observatoire de la santé des vétérans (OSV), a sollicité l'Inserm pour réaliser un bilan des connaissances scientifiques internationales sur les conséquences sanitaires des essais nucléaires sur la population de Polynésie française. Cette problématique étant très peu documentée dans la littérature scientifique, et afin d'identifier des éléments de comparaison possibles, la recherche bibliographique a été étendue aux publications faisant état des conséquences sanitaires des essais nucléaires menés par d'autres pays (États-Unis, Royaume-Uni, ex Union soviétique) sur d'autres territoires (îles Marshall, Nevada, Kazakhstan...), ainsi qu'aux publications relatives à d'autres types d'expositions aux rayonnements ionisants (bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, accidents nucléaires, travailleurs de l'industrie nucléaire, exposition à des fins médicales).

L'Inserm a réuni un groupe pluridisciplinaire de 10 experts en épidémiologie, santé publique, sociologie, dosimétrie, radiobiologie cellulaire et moléculaire. Ceux-ci se sont appuyés sur un fonds documentaire constitué de près de 1 200 articles scientifiques, rapports et documents institutionnels, dont l'analyse les a conduits à dresser un certain nombre de constats. L'analyse du rapport est structurée en quatre parties : la partie I porte uniquement sur la Polynésie française (contexte socio-politique, données de surveillance de la santé, exposition des populations aux retombées des essais nucléaires) ; la partie II analyse les données épidémiologiques relatives aux conséquences sanitaires des retombées des essais nucléaires atmosphériques, à la fois pour les essais réalisés par la France en Polynésie française et pour ceux réalisés par d'autres pays sur différents sites dans le monde ; la partie III aborde les répercussions potentielles d'une exposition préconceptionnelle ou *in utero* aux rayonnements ionisants, à la fois chez l'Homme et chez l'animal ; enfin, la partie IV s'intéresse à des éléments de connaissance plus fondamentale permettant d'enrichir la réflexion sur la problématique des conséquences sanitaires, avec en particulier les approches de reconstruction dosimétrique et les mécanismes biologiques impliqués. Il est sans doute nécessaire de préciser que l'expertise collective s'est intéressée uniquement aux effets des rayonnements ionisants (voir annexe 2 sur les erreurs d'interprétation les plus fréquentes dans le cadre de la problématique de l'exposition aux

12. Loi du 5 janvier 2010 « relative à la reconnaissance et l'indemnisation des victimes des essais nucléaires », dite « loi Morin ».

13. Rapport de la commission de l'article 113 de la loi du 28 février 2017 sur les mesures destinées à réserver l'indemnisation aux personnes dont la maladie est causée par les essais nucléaires, 15 novembre 2018.

rayonnements ionisants) et qu'elle n'a pas abordé la problématique relative à d'autres effets sanitaires éventuels des essais nucléaires (effets psychosociaux, toxicité chimique des radionucléides, etc.).

L'analyse du groupe d'experts a été enrichie par les auditions de plusieurs spécialistes dont certaines ont donné lieu à des communications écrites présentées à la fin du rapport d'expertise, et par le recueil du point de vue d'associations de victimes des essais nucléaires en métropole et en Polynésie française¹⁴. La synthèse des différentes connaissances réalisée par les experts a permis de formuler des perspectives de recherche, de surveillance sanitaire et de veille scientifique pour la Polynésie française.

14. Les cinq associations membres de la Commission consultative de suivi des conséquences des essais nucléaires français (l'AVEN, l'ANVVEN, la FNOM, Moruroa e tatou et Tamarii Moruroa) ont été invitées pour une audition.

Analyse

I

Contexte socio-politique,
données de surveillance
de la santé et exposition
des populations de Polynésie
française aux retombées
des essais nucléaires

1

Contexte socio-politique de la question des conséquences sanitaires des essais nucléaires en Polynésie française

Cette expertise collective sur les conséquences sanitaires des essais nucléaires français en Polynésie française intervient dans un contexte socio-politique marqué par deux éléments : d'une part, il s'agit d'une question qui a fait l'objet de vives controverses au cours des dernières décennies et pour laquelle des groupes sont toujours mobilisés afin d'intervenir dans le débat et faire aboutir certaines revendications. D'autre part, il s'agit d'une question qui, dans les années récentes, a été « mise sur l'agenda » des autorités publiques, avec le vote d'une loi d'indemnisation en 2010. Ce chapitre a pour objet de revenir brièvement sur ces deux éléments.

L'impact sanitaire des essais nucléaires : une question récurrente

La question de l'impact sanitaire des essais nucléaires n'est pas une question récente : elle a régulièrement été soulevée au cours des cinquante dernières années, en Polynésie française comme ailleurs. Aux États-Unis, dès la fin des années 1950, des inquiétudes s'expriment au sujet du danger des expérimentations atomiques menées sur le site de test du Nevada (*Nevada Test Site*). Ces inquiétudes viennent se greffer sur la controverse qui oppose certains scientifiques au sujet des effets des faibles doses de radioactivité (Boudia, 2009). À partir du début des années 1970, les procès intentés contre le gouvernement américain par d'anciens travailleurs ainsi que des résidents concernés par les retombées radioactives (les « *downwinders* ») se multiplient (Boutté, 2002) et des auditions sur le sujet sont organisées au Congrès.

En Polynésie française, au moment de l'installation du Centre d'expérimentation du Pacifique (CEP) en 1962, des élus polynésiens s'interrogent également sur les risques que font peser les expérimentations atomiques sur la santé de la population. Mais c'est surtout dans les décennies suivantes que la question occupe une place centrale dans les critiques formulées à l'encontre des essais nucléaires menés par la France dans le Pacifique. Un vaste mouvement de protestation s'organise, constitué de militants indépendantistes, d'associations environnementales, pacifistes ou antinucléaires ainsi que de représentants de l'Église évangélique de Polynésie française. Soutenus par certains États du Pacifique comme la Nouvelle-Zélande ou l'Australie, les opposants aux essais nucléaires français n'ont de cesse de contester la thèse de l'innocuité des expérimentations, tentent d'alerter l'opinion publique sur leur impact environnemental et sanitaire, et réclament que des études scientifiques indépendantes soient menées. Cependant, les missions scientifiques autorisées par le gouvernement français à partir du début des années 1980 (« mission Tazieff » en 1982, « mission Atkinson » en 1983 suite à une demande de la Nouvelle-Zélande, « mission Cousteau » en 1987) ne permettent pas de mettre un terme au débat : des questions sont certes soulevées, mais l'existence d'un risque sanitaire n'est pas établie avec certitude, ce que les opposants aux essais imputent aux données lacunaires à partir desquelles ces missions ont travaillé. Surtout, ces missions sont davantage orientées vers le problème de la sûreté radiologique des sites d'expérimentation que vers celui des conséquences sanitaires des essais déjà réalisés, en particulier durant la période des essais atmosphériques (de 1966 à 1974).

La question des conséquences sanitaires des essais nucléaires menés par la France en Polynésie française resurgit à la fin des années 1990. Au moment où la France renonce définitivement aux essais, des enquêtes sont lancées par des ONG auprès d'anciens travailleurs des sites d'essais et d'habitants des îles situées autour de ces sites, lesquelles font état de problèmes de santé rencontrés (De Vries et Seur, 1997). C'est dans le sillage de ces enquêtes que deux associations voient le jour : en 2001, l'association « Moruroa e tatou » est créée en Polynésie française ; elle regroupe d'anciens travailleurs polynésiens ayant participé aux expérimentations atomiques menées par la France. Parallèlement, en métropole, une « Association des vétérans des essais nucléaires » (AVEN) est fondée par d'anciens militaires ayant servi au Sahara et en Polynésie française durant les campagnes de tir et souffrant de pathologies qu'ils estiment liées à leur séjour militaire. Avec l'aide d'une ONG pacifiste et antinucléaire, le Centre de documentation et de recherche sur la paix et les conflits (CDRPC), ces associations se donnent pour objectif premier de faire connaître à l'opinion la situation des vétérans des essais et de défendre collectivement les intérêts de ces anciens militaires et travailleurs

dans leur demande de réparation. Certains d'entre eux, en effet, réclament des pensions d'invalidité que le ministère de la Défense refuse de leur attribuer en raison de l'incertitude qui entoure le lien de causalité entre l'exposition subie par ces anciens militaires et les pathologies que ces derniers présentent plusieurs dizaines d'années plus tard.

Incertitudes scientifiques et présomption de causalité

Les difficultés rencontrées par les vétérans des essais nucléaires pour apporter la preuve scientifique d'un lien entre leur participation aux expérimentations atomiques et les pathologies que certains d'entre eux leur imputent sont nombreuses. La difficulté principale est liée au fait que les effets d'une contamination radioactive renvoient à un processus qui s'inscrit dans la longue durée, les pathologies pouvant faire leur apparition plusieurs années après l'exposition. Ce sont ces phénomènes de « déliaison temporelle » (Teissonnière, 2005) entre l'exposition au risque et l'apparition du dommage, qui rendent difficile l'établissement d'un lien de causalité entre l'un et l'autre. De ce point de vue, la question des conséquences des essais nucléaires s'apparente à d'autres problèmes sanitaires pour lesquels une origine environnementale peut être soupçonnée mais demeure difficile à prouver.

Dans certaines situations, ces incertitudes peuvent être dissipées. L'événement causal à l'origine des pathologies pourra ainsi plus facilement être identifié dès lors que les pathologies en question portent une « signature », c'est-à-dire qu'elles sont caractéristiques de l'exposition à une substance particulière (comme le mésothéliome dans le cas de l'amiante). Par ailleurs, même en l'absence d'une « signature », il est parfois possible d'identifier les facteurs responsables de la survenue de certaines pathologies en ayant recours à des études épidémiologiques permettant de mettre au jour certaines corrélations.

Mais de telles investigations sont parfois difficiles à mener, notamment lorsque le temps de latence entre l'événement causal suspecté et le moment où se déclare la maladie est important. Car les causes possibles à l'origine des maladies en question peuvent alors être nombreuses. C'est précisément le cas avec les essais nucléaires : le lien de causalité entre l'exposition à la radioactivité subie par certaines personnes au moment des essais et les pathologies qu'elles présentent aujourd'hui est difficile sinon impossible à établir scientifiquement. D'une part, il est difficile d'obtenir des données fiables sur l'exposition ; d'autre part, ces pathologies peuvent être radio-induites mais peuvent également avoir une autre origine. Dans ces conditions, le lien de

causalité sera dans le meilleur des cas fortement suspecté, notamment lorsque la dose reçue aura pu être reconstituée, mais non scientifiquement prouvé. Or le code des pensions militaires, qui régit les demandes d'indemnisation des anciens militaires ayant participé aux essais nucléaires, exige que la preuve d'un « lien direct et certain » soit apportée pour qu'une pathologie donnée puisse être imputée au service. Les anciens travailleurs civils, quant à eux, doivent également apporter cette preuve d'un « lien direct et certain » dès lors que leur pathologie n'est pas prise en charge par le dispositif d'indemnisation des maladies professionnelles, c'est-à-dire qu'elle n'est pas inscrite au tableau n° 6 des affections provoquées par les rayonnements ionisants.

C'est pourquoi les associations ont cherché à remettre en cause la nécessité d'une preuve scientifique du lien causal et ont revendiqué, dans le cadre de l'indemnisation, l'application d'un principe de « présomption de causalité ». C'est d'abord devant les tribunaux des pensions militaires et les tribunaux des affaires de sécurité sociale que l'application de ce principe a été défendue par les avocats des vétérans des essais nucléaires. Comme son nom l'indique, le raisonnement par présomption consiste à présumer, à partir de certains faits établis, un lien de causalité qui ne peut pas être prouvé scientifiquement. Le code civil prévoit ainsi qu'« en l'absence de preuve du lien de causalité entre le fait générateur et le dommage, les juges peuvent éventuellement forger leur conviction et fonder leur décision en ayant recours à un faisceau de présomptions » (Laurent, 2007). Pour cela, il est indiqué que ces présomptions doivent être « graves, précises et concordantes ». Ainsi, en fonction des éléments de preuve apportés tant en ce qui concerne l'exposition que le dommage, le juge, en vertu du raisonnement par présomption, pourra considérer que le lien entre les deux, bien qu'incertain sur le plan scientifique, est lui aussi prouvé et accorder par conséquent le droit à l'indemnisation du préjudice.

Cependant, ce n'est qu'avec une grande prudence que les juges utilisent ce type de raisonnement. À la fin des années 2000, sur une centaine de procédures engagées, un peu plus d'une dizaine de vétérans seulement obtiennent des jugements favorables, qui ne sont d'ailleurs pas définitifs puisque le ministère de la Défense fait alors systématiquement appel et obtient gain de cause en dernière instance (Barthe, 2017). Il reste que ces procès sont l'occasion de faire connaître la situation des vétérans, de publiciser leur cause, et de pointer l'inadaptation d'un système d'indemnisation trop dépendant de preuves scientifiques impossibles à apporter. La rigidité de ce système juridique, au sein duquel le raisonnement par présomption est rarement utilisé, conduit les associations à réclamer la mise en place d'un dispositif légal d'indemnisation fondé sur le principe de la présomption de causalité (Barrillot, 2007).

Pour les personnes cherchant à obtenir un statut de victime, l'intérêt d'un tel principe est qu'il permet de contourner l'obstacle de la preuve scientifique du lien de causalité. En vertu du principe de présomption, il suffit en effet qu'un certain nombre de conditions soient remplies, tant en ce qui concerne l'exposition que le dommage, pour qu'un lien entre les deux soit admis et qu'un droit à l'indemnisation soit alors reconnu. C'est le dispositif qui a été adopté par le Sénat des États-Unis en 1988 dans le cadre de l'indemnisation des soldats de l'armée américaine ayant participé aux expérimentations atomiques menées dans le Pacifique et dans le désert du Nevada (*Radiation Exposed Veterans Compensation Act*) (REVCA). À la suite notamment de plusieurs procès intentés contre le gouvernement des États-Unis, ce dispositif a été élargi en 1990 pour ouvrir la possibilité d'une indemnisation aux personnes civiles ayant été exposées aux retombées des essais atmosphériques (les *downwinders*). Ce dispositif, connu sous le nom de *Radiation Exposure Compensation Act* (RECA), repose à nouveau sur le principe d'une présomption de causalité, même s'il est assorti d'un certain nombre de restrictions complexes selon chaque maladie considérée (par exemple, selon la maladie, l'âge de la personne au moment du diagnostic ou encore la durée séparant le moment de l'exposition et celui du diagnostic).

En France, les procès et leur issue aléatoire ont donné du crédit à l'idée d'une réforme du système de réparation devant permettre, sur le modèle de l'indemnisation des maladies professionnelles, non seulement d'alléger la charge de la preuve pour les requérants mais encore de mettre fin au manque d'homogénéité des réponses contentieuses. Entre 2001 et 2008, plus d'une dizaine de propositions de loi sont déposées qui s'appuient sur les revendications des associations : création d'un fonds d'indemnisation des victimes civiles et militaires des essais nucléaires, établissement d'un principe de présomption de lien avec le service pour les maladies dont souffrent les personnes ayant participé aux expérimentations, suivi sanitaire de cette population, etc. Bien qu'elles soient déposées par des groupes politiques différents, toutes ces propositions de loi vont dans le même sens. Aussi l'idée est-elle avancée de déposer une proposition de loi commune afin de forcer son inscription à l'ordre du jour, voire d'obtenir qu'elle soit votée par le Parlement. C'est cette possibilité, avancée notamment par les parlementaires de la majorité, qui conduit le ministre de la Défense à présenter un projet de loi en 2009 « relatif à la réparation des conséquences sanitaires des essais nucléaires français ».

La loi Morin de 2010 et ses suites

La loi du 5 janvier 2010 « relative à la reconnaissance et l'indemnisation des victimes des essais nucléaires français », dite « loi Morin », met en place un dispositif d'indemnisation ambigu. D'un côté, c'est bien un principe de présomption de causalité qui est reconnu, en vertu duquel le demandeur, pour obtenir réparation, devra simplement justifier qu'il a résidé ou séjourné dans certaines zones durant des périodes précises et qu'il souffre d'une pathologie figurant dans une liste fixée par décret¹⁵ (i). Mais, d'un autre côté, la formulation de l'article 4 de cette loi restreint considérablement la portée de ce principe de présomption de causalité en conditionnant l'indemnisation par l'évaluation du risque en fonction de l'exposition subie (ii).

- (i) La présomption légale est un mécanisme d'imputation qui supprime tout raisonnement probatoire et qui ne dépend plus d'un pouvoir d'appréciation, comme c'était le cas dans les procès. Dans ce dispositif, les éléments de preuve à apporter pour bénéficier d'une réparation sont – en principe – considérablement allégés puisqu'il s'agit seulement de justifier d'une présence dans certaines zones au moment des tirs et de l'atteinte par une pathologie incluse dans la liste établie par décret. Dès lors que le demandeur a séjourné sur place, son exposition est présumée, et si la pathologie qui fait l'objet de la demande d'indemnisation est incluse dans la liste préalablement fixée, elle est également présumée être la conséquence de cette exposition. Il s'agit en définitive d'une double présomption (entre présence sur place et exposition, et entre exposition et dommage), à l'instar du système retenu aux États-Unis avec le *Radiation Exposed Veterans Compensation Act* de 1988, qui revient à établir un lien entre la participation aux essais et une pathologie, quelle qu'elle ait été, au fond, le risque auquel la personne a été exposée (Arnold et Smith, 2006).

- (ii) Cependant, l'introduction dans l'article 4 de la loi d'un examen par un comité d'indemnisation¹⁶ des « conditions de l'exposition » (encadré 1.I), à partir desquelles le risque pourra éventuellement être considéré comme « négligeable » est en complète contradiction avec ce principe de présomption de causalité affirmé dans le même article¹⁷. La présomption n'a en effet plus rien d'automatique et les conditions préalablement mentionnées ne sont

15. Dans le décret d'application de 2010, la liste comporte 18 pathologies pouvant faire l'objet d'une indemnisation.

16. Le CIVEN (Comité d'indemnisation des victimes des essais nucléaires), mis en place par la loi.

17. Pour apprécier si le risque attribuable aux essais nucléaires est négligeable ou non, le Comité se proposait d'évaluer le degré de probabilité de l'origine radio-induite de la maladie en ayant recours à un logiciel de calcul développé aux États-Unis par le *National Institute for Occupational Safety and Health*, le NIOSH-IREP.

Encadré 1.1 : Extrait de l'article 4-II de la loi Morin (version 2010)**Article 4-II de la loi Morin – version 2010 (extrait)**

II. – Ce comité examine si les conditions de l'indemnisation sont réunies. Lorsqu'elles le sont, l'intéressé bénéficie d'une présomption de causalité à moins qu'au regard de la nature de la maladie et des conditions de son exposition le risque attribuable aux essais nucléaires puisse être considéré comme négligeable. [...]

plus suffisantes ; c'est au comité d'indemnisation qu'il revient d'apprécier la causalité. Juridiquement, comme l'ont fait observer les nombreux commentateurs du texte, ce système ne peut finalement pas être qualifié de présomption d'imputabilité, puisque celle-ci « aurait dû conduire à une réparation automatique dès lors que les conditions posées par la loi étaient satisfaites sauf preuve contraire apportée par l'État » (Jean-Pierre, 2010).

En raison de ses ambiguïtés, la loi Morin, parfois présentée par ses promoteurs comme une occasion de « tourner la page » des essais nucléaires, n'a pas produit l'effet escompté, loin s'en faut. Dans la plupart des cas soumis à leur examen au cours des années suivantes, les experts du CIVEN ont estimé que le risque attribuable aux essais nucléaires pouvait être considéré comme « négligeable ». Trois ans après le vote de la loi, en 2013, un rapport parlementaire révèle que seulement 11 personnes ont été indemnisées grâce à ce dispositif législatif, sur un total de 840 dossiers examinés (Bouchoux et Lenoir, 2013). En 2017, elles ne sont qu'une vingtaine à avoir bénéficié d'une indemnisation. Qualifié de véritable « nid à contentieux » par les auteurs du rapport parlementaire, l'article 4 de la loi Morin devient la cible des associations. Il faut attendre l'année 2017 pour que cet article soit modifié, par le biais d'un amendement déposé par des élus polynésiens dans le cadre des discussions relatives à la loi pour l'Égalité réelle Outre-mer (Erom) qui supprime la mention du « risque négligeable ».

La loi Erom a également mis en place une commission chargée de « formuler des recommandations à l'attention du gouvernement » afin que l'indemnisation soit « réservée aux personnes dont la maladie est causée par les essais ». Le rapport de cette commission a été remis au Premier ministre le 20 novembre 2018. De son côté, et dans l'attente des conclusions de ce rapport, le CIVEN a modifié la méthodologie jusqu'ici suivie dans l'examen des dossiers : désormais, la présomption de causalité s'applique dès lors que l'exposition dépasse 1 mSv par an, ce qui correspond à la limite de dose efficace¹⁸

18. La dose efficace (Sievert, Sv) est relative à l'organisme entier : elle correspond à la somme des doses équivalentes des différents tissus et organes affectés, chacune des doses étant pondérée par un facteur tissulaire qui prend en compte la nature et la sensibilité du tissu ou organe exposé au rayonnement.

pouvant être reçue par le public fixée par le code de la santé publique¹⁹. La loi Morin a finalement été modifiée en ce sens le 20 décembre 2018, grâce à un amendement introduit dans la loi de finances 2019 (encadré 1.II).

Encadré 1.II : Extrait de l'article 4-V de la loi Morin (version en vigueur)

Article 4-V de la loi Morin – version en vigueur (extrait)

V. Ce comité examine si les conditions sont réunies. Lorsqu'elles le sont, l'intéressé bénéficie d'une présomption de causalité, à moins qu'il ne soit établi que la dose annuelle de rayonnements ionisants dus aux essais nucléaires français reçue par l'intéressé a été inférieure à la limite de dose efficace pour l'exposition de la population à des rayonnements ionisants fixée dans les conditions prévues au 3° de l'article L. 1333-2 du code de la santé publique.

Suite aux revendications exprimées par le mouvement associatif et les élus polynésiens, d'autres modifications avaient été préalablement introduites, visant les conditions permettant de bénéficier de la présomption de causalité afin d'obtenir une indemnisation. Une première modification de la loi Morin est ainsi intervenue en 2012 avec la modification de la liste des maladies concernées par l'indemnisation : un décret du 30 avril 2012 ajoute trois pathologies aux 18 maladies qui avaient été retenues dans le décret d'application de 2010. Une seconde modification intervient avec le vote de la loi de finance 2013, qui ouvre la possibilité d'une indemnisation à toute personne ayant résidé en Polynésie française au moment des essais, sans qu'aucune zone précise ne soit requise comme c'était le cas avec la loi Morin dans sa version initiale. Le décret du 27 mai 2019 a ajouté le cancer de la vésicule biliaire et le cancer des voies biliaires dans la liste des maladies radio-induites (encadré 1.III).

Aujourd'hui, en Polynésie française, de vives revendications s'expriment à nouveau en faveur d'une extension du périmètre de la loi Morin afin d'en faire bénéficier le plus grand nombre. Tandis qu'une plainte a été déposée le 2 octobre 2018 contre la France devant la Cour pénale internationale pour crimes contre l'humanité, les associations – dont l'association « 193 » créée en 2014 pour défendre les intérêts de la population polynésienne dans son ensemble face aux conséquences des essais nucléaires – réclament l'introduction de nouvelles pathologies dans la liste des maladies visées par la loi. En référence aux pathologies incluses dans les différents systèmes d'indemnisation américains (REVCA et RECA notamment), les associations demandent que soient pris en considération d'autres types de cancer ainsi que certaines pathologies non cancéreuses comme les maladies cardiovasculaires. Au total, 19 pathologies sont communes aux listes des maladies radio-induites selon

Encadré 1.III : Liste des 23 pathologies pouvant faire l'objet d'une indemnisation dans le cadre de la loi Morin (version en vigueur)

Leucémies (sauf leucémie lymphoïde chronique car considérée comme non radio-induite)
 Myélodysplasies^a
 Cancer du sein
 Cancer du corps thyroïde pour une exposition pendant la période de croissance
 Cancer cutané sauf mélanome malin
 Cancer du poumon
 Cancer du côlon
 Cancer des glandes salivaires
 Cancer de l'œsophage
 Cancer de l'estomac
 Cancer du foie
 Cancer de la vessie
 Cancer de l'ovaire
 Cancer du cerveau et système nerveux central
 Cancer des os et du tissu conjonctif
 Cancer de l'utérus
 Cancer de l'intestin grêle
 Cancer du rectum
 Cancer du rein
 Cancer de la vésicule biliaire^b
 Cancer des voies biliaires^b
 Lymphomes non hodgkiniens^a
 Myélomes^a

^a Pathologies ajoutées par décret en 2012 ; ^b Pathologies ajoutées par décret en 2019.

la France et les États-Unis (voir le chapitre 4 « Estimation de l'impact de l'exposition aux radiations ionisantes sur la santé des populations : approche épidémiologique générale » pour une comparaison entre ces deux listes). Cependant, la comparaison avec les systèmes d'indemnisation américains est discutable au sens où ceux-ci distinguent des maladies présomptives, qui peuvent faire l'objet d'une présomption de causalité, et les maladies non présomptives qui, pour être reconnues comme radio-induites, doivent faire l'objet d'un examen dans lequel la dose reçue ainsi que d'autres critères restrictifs sont pris en considération (Tetuani, 2018). Les associations réclament également des études scientifiques sur les éventuels effets transgénérationnels liés aux essais nucléaires. Cette préoccupation résulte d'un rapport publié en janvier 2018 par un pédopsychiatre, le Dr Christian Sueur, qui fait état de troubles envahissants du développement (TED) avec anomalies morphologiques et/ou retard mental chez les enfants dont les grands-parents ont été exposés aux retombées radioactives des essais nucléaires²⁰.

20. Sueur C. *Les Conséquences génétiques des essais nucléaires français dans le Pacifique, chez les petits-enfants des vétérans du Centre d'Expérimentation du Pacifique et des habitants des Tuamotu Gambier*. Rapport, janvier 2018 : 115 p.

Conclusion

Au regard du contexte socio-politique, fortement marqué par l'évolution du dispositif d'indemnisation mis en place par la loi Morin, par les revendications qui s'expriment à son sujet mais aussi par des controverses scientifiques inhérentes aux problématiques santé-environnement, une expertise collective relative aux conséquences sanitaires des essais nucléaires en Polynésie française présente deux enjeux principaux :

- le premier enjeu est d'examiner, au vu des connaissances disponibles, la possibilité d'inclure de nouvelles pathologies dans le dispositif, en s'appuyant notamment sur les données relatives à l'état de santé de la population polynésienne. La question est ici de savoir si certaines pathologies, comme les maladies cardiovasculaires, ou d'éventuels effets transgénérationnels, peuvent être considérés comme radio-induits ou, à tout le moins, si des recherches sont nécessaires pour pouvoir fournir un avis scientifique sur le sujet ;
- le deuxième enjeu est de fournir des éléments scientifiques relatifs à l'exposition à la radioactivité subie par la population polynésienne. La question ici est de savoir si, avec la limite de 1 mSv par an fixée par la loi, tous les polynésiens présents au moment des tirs remplissent les conditions d'exposition permettant de bénéficier d'une indemnisation ou si une partie seulement d'entre eux peut légitimement y prétendre.

Sauf à revenir sur le principe de présomption de causalité instauré par la loi Morin, toute autre considération (comme les modes de calculs du risque en fonction de l'exposition à la radioactivité), bien que présentant un intérêt scientifique, n'aurait pas de pertinence du point de vue d'une expertise tenant compte du contexte socio-politique.

RÉFÉRENCES

Arnold L, Smith M. *Britain, Australia and the bomb: the nuclear tests and their aftermath*. Lodon : Palgrave Macmillan, 2006.

Barrillot B. *Quelle justice pour les victimes des essais nucléaires ? Pour l'adoption du principe de présomption légale*. Lyon : Observatoire des armements/CDRPC-AVEN-Moruroa e tatou, 2007.

Barthe Y. *Les retombées du passé. Le paradoxe de la victime*. Paris : Le Seuil, 2017.

Bouchoux C, Lenoir J-C. *Rapport d'information fait au nom de la commission sénatoriale pour le contrôle de l'application des lois sur la mise en œuvre de la loi n° 2010-2 du 5 janvier 2010 relative à la reconnaissance et l'indemnisation des victimes des essais nucléaires français*. Rapport n° 856, Sénat, 2013.

Boudia S. Les problèmes de santé publique de longue durée. Les effets des faibles doses de radioactivité. In : Gilbert C, Henry E, dir. *Comment se construisent les problèmes de santé publique*. Paris : La Découverte, 2009 : 33-53.

Boutté Ml. Compensating for health: the acts and outcomes of atomic testing. *Human Organization* 2002 ; 61 : 41-50.

De Vries P, Seur H. *Moruroa et nous. Expériences des Polynésiens au cours des 30 années d'essais nucléaires dans le Pacifique Sud*. Lyon : Centre de documentation et de recherche sur la paix et les conflits, 1997.

Jean-Pierre D. Le cancer et la « présomption de causalité » au service : le cas des victimes des essais nucléaires. *La semaine juridique Administrations et Collectivités territoriales* 2010 ; 5 : 36-8.

Laurent W. Pensions des vétérans : la désillusion nucléaire ? *Journal des Accidents et Catastrophes* 2007 ; 76 : <http://www.jac.cerdacc.uha.fr/>

Teissonnière J-P. Les risques invisibles. *Semaine Sociale Lamy* 2005 ; 17 (suppl) : 28-9.

Tetuani L. Rapport de la commission de l'article 113 de la loi du 28 février 2017 sur les mesures destinées à réserver l'indemnisation aux personnes dont la maladie est causée par les essais nucléaires. 15 novembre 2018 : 86 p.

2

État de santé en Polynésie française

Ce chapitre propose un bilan, à partir de publications scientifiques et de littérature grise, de l'état de santé actuel de la population polynésienne et lorsque possible, de son évolution depuis les années 1960. Les évolutions démographiques, les principales causes de décès et la morbidité y sont décrites ainsi que les facteurs de risque majeurs. Les études sur les liens entre les pathologies et les retombées des essais nucléaires sont traités dans le chapitre 5 (« Données épidémiologiques sur la santé des populations exposées aux essais nucléaires : Polynésie française et autres populations du Pacifique »). Dans le présent chapitre, il est uniquement fait état de l'impact de l'installation du Centre d'Expérimentation du Pacifique (CEP).

Pour mesurer l'état de santé d'une population et son évolution, il est nécessaire d'avoir accès à des données de bonne qualité, et comparables au cours du temps. Concernant la Polynésie française, les données recensées sont assez rares, et leur exhaustivité est imparfaite, en particulier avant les années 1980.

Sources et qualité des données sanitaires en Polynésie française

Les données sanitaires disponibles sur la population de Polynésie française sont principalement issues des institutions ou des enquêtes listées ci-dessous :

- les données de l'Institut de statistique de Polynésie française (ISPF)²¹ : elles incluent des données de démographie et les causes de décès, et sont disponibles à partir de l'année 1984 et de façon plus complète à partir des années 1990 ;
- les données centralisées des Nations Unies²² : elles incluent des données démographiques plus anciennes (depuis les années 1950) et permettent des

21. Institut de statistique de Polynésie française (ISPF) : www.ispf.pf

22. <https://population.un.org/wpp/>

comparaisons internationales ; elles ne sont cependant pas toujours précises car basées sur des estimations ou imputations ;

- les données de la Caisse de prévoyance sociale²³ : elles sont disponibles sur le site internet depuis 1995 et permettent de connaître les affections de longue durée ;

- les données du Registre des cancers de Polynésie française. Le recueil des cas a débuté en 1980, mais le registre a été créé en 1985. Les données n'étaient pas exhaustives au début, seulement 50 % des cas étaient enregistrés sur la période antérieure à 1990, alors qu'environ 90 % l'étaient après 1990 (Vigneron, 1989a ; Gleize et coll., 2000). Le registre a obtenu la qualification par le Comité national des registres²⁴ pour la période 1998-2002 mais il a été déqualifié en 2003. Un audit a ensuite été effectué sur place et, bien qu'il reste actif, le registre n'est plus évalué depuis et il y a ponctuellement des problèmes d'accès aux sources de données. Le Plan cancer 2018-2022 de Polynésie française place la requalification de ce registre comme un axe prioritaire²⁵ ;

- la base de données du Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) qui rassemble les données des registres des cancers dans le monde²⁶. Les critères de validation du CIRC et d'acceptation des données sont moins stricts que ceux du Comité d'évaluation des registres français. Le Registre des cancers de Polynésie française a alimenté les rapports « *Cancer Incidence in Five Continents (CI5)* » du CIRC : le volume VII pour la période 1988-1992 et le volume IX pour la période 1998-2002. Les données de la période 2003-2007 avaient été envoyées mais n'ont pas été retenues pour alimenter le volume X en raison de leur qualité insuffisante. Aucune donnée n'a été transmise pour le volume XI pour la période 2008-2012. Le registre de Polynésie française procède actuellement à une mise à jour des données pour la période 2010-2014 ;

- les données sur les facteurs de risque des maladies non transmissibles proviennent principalement de l'enquête santé en Polynésie française effectuée en 2010 (Bertrand et coll., 2012 ; Bertrand et Berry, 2013). Il s'agit d'une enquête transversale descriptive réalisée selon le modèle STEPwise de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) auprès d'un échantillon représentatif de la population polynésienne de 3 469 personnes âgées de 18 à 64 ans, réparties sur l'ensemble des archipels. Les données de l'enquête Podium, effectuée en

23. Caisse de prévoyance sociale : www.cps.pf

24. Suppression du Comité national des registres par décret du 23 mai 2013 ; remplacé par le Comité d'évaluation des registres (CER).

25. https://www.service-public.pf/dsp/wp-content/uploads/sites/12/2017/07/Plan-cancer-polyn%C3%A9sien-2018_2022_21juin.pdf

26. <https://gco.iarc.fr/>

2007-2008 dans quatre territoires d'Outre-mer (Guadeloupe, Martinique, Guyane et Polynésie française) sur environ 600 adultes et 300 enfants dans chaque territoire, ont estimé la prévalence du surpoids et de l'obésité avec prise en compte de mesures anthropométriques (Inamo, 2011 ; Daigre et coll., 2012) ;

- le volet polynésien de l'enquête ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) a été réalisé en février 2000 sur une population de 4 300 adolescents de 13-14 ans de Polynésie française (Foliaki et coll., 2007) ;
- les données de plusieurs études sur les conduites addictives, telle que l'enquête ECAAP (Enquête sur les Conduites Addictives des Adolescents Polynésiens) (Beck et coll., 2012) ou l'enquête sur les substances psychoactives utilisées parmi les patients des centres d'addiction des DOM, de la Polynésie française et de la Nouvelle-Calédonie (étude OPPIDUM²⁷) (Daveluy et coll., 2017) ;
- la plupart des données sur les pathologies infectieuses proviennent des systèmes de surveillance mis en place et/ou gérés par le Bureau de veille sanitaire de la Direction de la santé de Polynésie française²⁸ ;
- l'impact de l'environnement est abordé dans le rapport de la Direction de l'environnement (2015)²⁹.

Éléments de démographie

Situation démographique actuelle et évolution depuis les années 1960

Au 31 décembre 2015, 272 800 personnes résidaient en Polynésie française³⁰, avec une densité de 80 habitants par km², soit un peu au-dessus de la Nouvelle-Calédonie, mais nettement en dessous des Antilles et de La Réunion où elle est de l'ordre de 200 à 300. Cependant, cette densité moyenne est peu informative car la population est inégalement répartie entre les archipels et quelques-unes des îles sont situées à plus de 1 500 km de Papeete. Le tableau 2.I montre que cette répartition a beaucoup changé depuis les années 1960. Les îles du Vent rassemblent maintenant 75 % des habitants et les communes de l'agglomération urbaine de Papeete concentrent plus de 40 % de la population totale de Polynésie française.

27. OPPIDUM : Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse.

28. Direction de la santé de Polynésie : www.service-public.pf/dsp/ ; <http://www.hygiene-publique.gov.pf/>

29. Diren (Direction de l'environnement). L'état de l'environnement en Polynésie française. Direction de l'environnement, Polynésie française, Tahiti, 2015 : 381 p. <http://creocean.fr/sites/default/files/Diren-etat-environnement-integral.pdf>

30. www.ispf.fr

Tableau 2.1 : Répartition géographique de la population de Polynésie française entre 1962 et 2015 (Source : Institut de statistique de Polynésie française [ISPF] – recensement)

Archipel	Répartition de la population par subdivision (%)	
	1962	2015
Îles du Vent	59	75
Îles Sous-le-Vent	19	12
Îles Marquises	6	4
Îles Australes	5	3
Îles Tuamotu-Gambier	11	7
Polynésie française	100	100

Les figures 2.1A à 2.1G décrivent l'évolution démographique de la Polynésie française depuis les années 1960, et la compare aux situations et évolutions de métropole, Nouvelle-Calédonie, Guadeloupe, Réunion. Les évolutions démographiques des îles Tonga, royaume indépendant membre du Commonwealth, sont également ajoutées afin d'avoir une comparaison avec une autre nation du Pacifique. Ces données sont extraites du site internet des Nations Unies (*United Nations*, 2017³¹). La figure 2.1A montre que la population de la Polynésie française a plus que triplé depuis les années 1960, avec une tendance parallèle à celle de la Nouvelle-Calédonie, même si un léger décrochage est observé à partir des années 1980. La figure 2.1B montre que la population a beaucoup vieilli entre 1960 et 2015 passant d'un âge médian de 18 à 31 ans. Cette population reste pourtant jeune par rapport à celle de la métropole et de la Guadeloupe, alors qu'elle est nettement plus âgée qu'à Tonga. Le taux de natalité a nettement baissé (figure 2.1C), et le nombre d'enfants par femme est passé de 5,5 dans les années 1960 à 2 en 2015 (figure 2.1D). L'espérance de vie à la naissance a fortement augmenté sur l'ensemble de la période, de presque 4 mois par an, pour atteindre 76 ans en 2015 (figure 2.1E) mais reste en dessous de celle de la métropole, de la Réunion et de la Guadeloupe. La mortalité a beaucoup baissé jusque dans les années 1990, pour stagner ensuite (figure 2.1F), en raison de l'augmentation de l'espérance de vie et du vieillissement de la population. Alors qu'elle était très élevée dans les années 1960, la mortalité infantile a fortement baissé, avec un décrochage notable entre les années 1975 et 1995, qui ne s'observe pas de façon aussi brusque pour les autres territoires d'Outre-mer (figure 2.1G).

31. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, custom data acquired via website (<https://population.un.org/wpp/>).

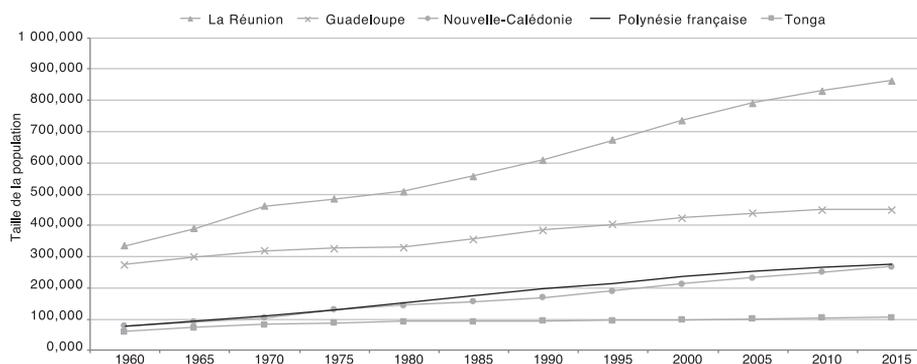


Figure 2.1A : Évolution de la taille de la population depuis les années 1960 (données extraites du site internet des Nations Unies ; United Nations, 2017*)

* United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, custom data acquired via website (<https://population.un.org/wpp/>).

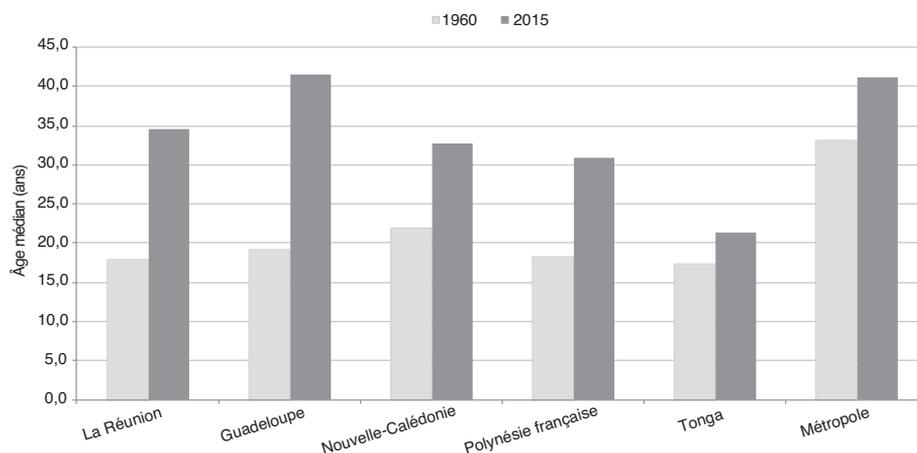


Figure 2.1B : Évolution de l'âge médian de la population depuis les années 1960 (données extraites du site internet des Nations Unies ; United Nations, 2017*)

* United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, custom data acquired via website (<https://population.un.org/wpp/>).

La répartition ethnique des polynésiens a été collectée dans le recensement de 1988, mais cela n'a plus été autorisé par la CNIL dans les recensements suivants. En 1988, la répartition de la population était la suivante : 83 % de Polynésiens (origine Maori) ; 12 % d'Européens et 5 % d'Asiatiques (Merceron, 2005). Il convient de noter qu'un solde migratoire particulièrement déficitaire est apparu depuis la fin des années 1990, avec près de 1 500 départs

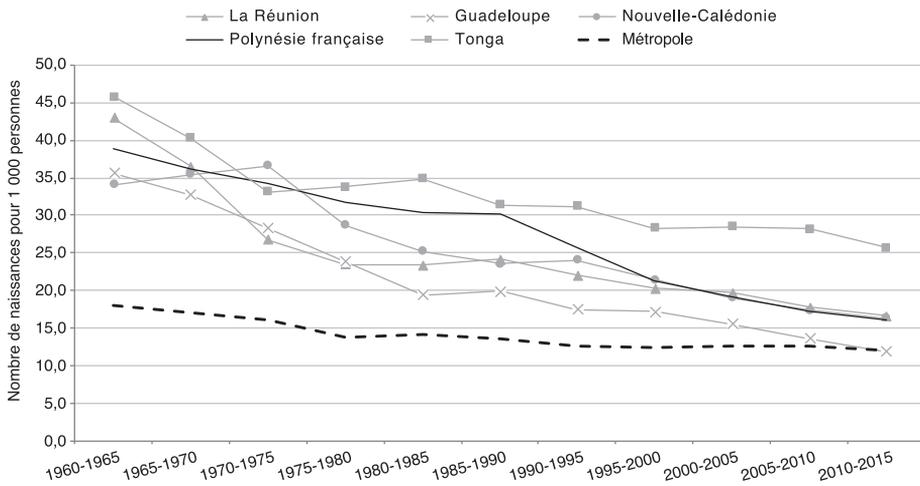


Figure 2.1C : Évolution du nombre de naissances pour 1000 personnes depuis les années 1960 (données extraites du site internet des Nations Unies ; United Nations, 2017*)

* United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, custom data acquired via website (<https://population.un.org/wpp/>).

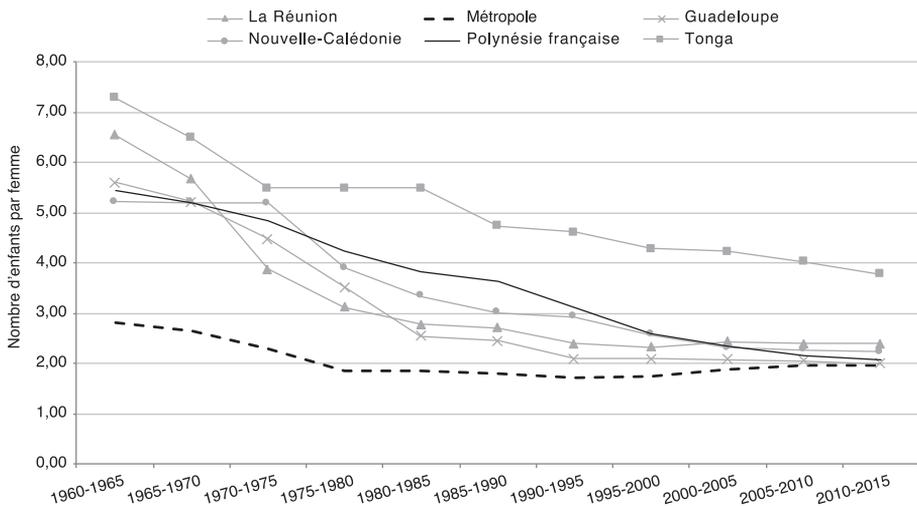


Figure 2.1D : Évolution du nombre d'enfants par femme depuis les années 1960 (données extraites du site internet des Nations Unies ; United Nations, 2017*)

* United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, custom data acquired via website (<https://population.un.org/wpp/>).

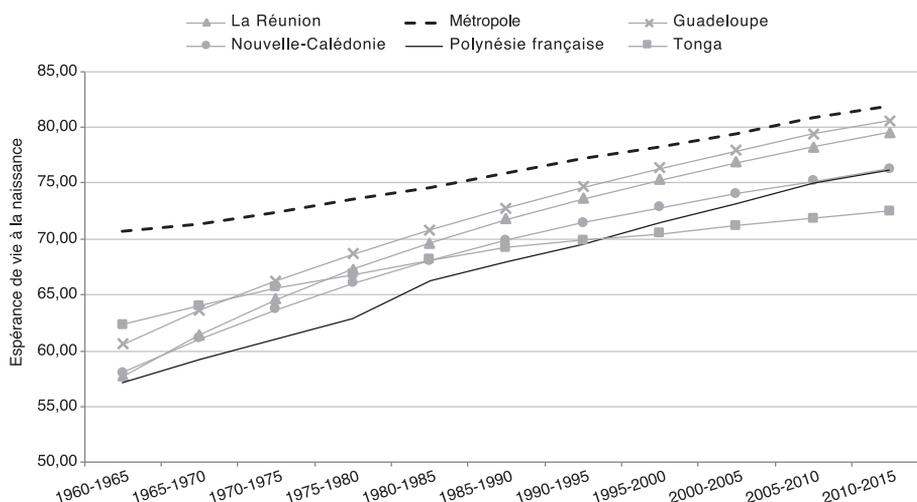


Figure 2.1E : Évolution de l'espérance de vie à la naissance depuis les années 1960 (données extraites du site internet des Nations Unies ; United Nations, 2017*)

* United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, custom data acquired via website (<https://population.un.org/wpp/>).

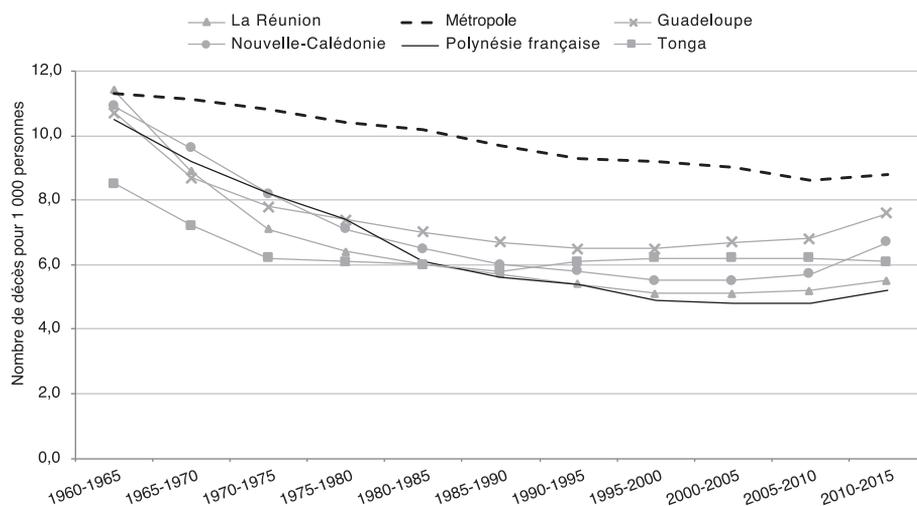


Figure 2.1F : Évolution du nombre de décès pour 1 000 personnes depuis les années 1960 (données extraites du site internet des Nations Unies ; United Nations, 2017*)

* United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, custom data acquired via website (<https://population.un.org/wpp/>).

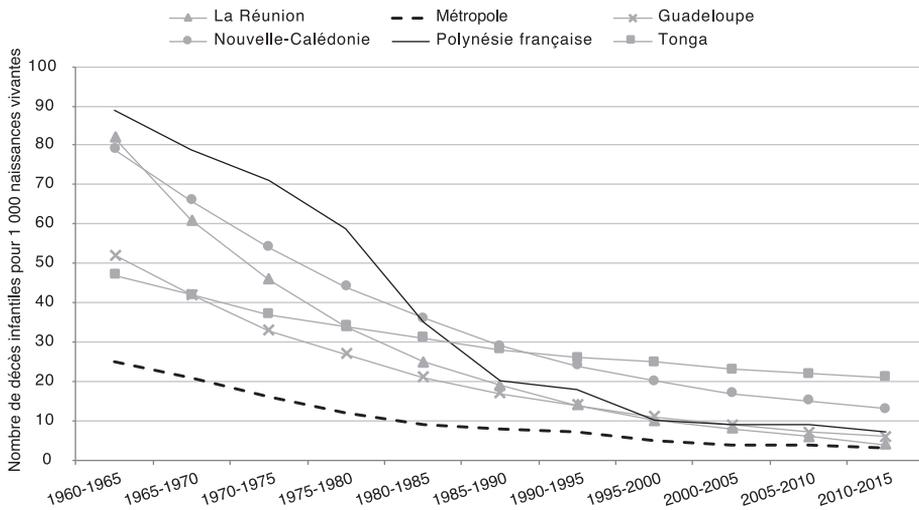


Figure 2.1G : Évolution du nombre de décès infantiles pour 1 000 naissances vivantes depuis les années 1960 (données extraites du site internet des Nations Unies ; United Nations, 2017*)

* United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2017). World Population Prospects: The 2017 Revision, custom data acquired via website (<https://population.un.org/wpp/>).

nets chaque année entre 2007 et 2012³². Il faut également souligner que le chômage a récemment beaucoup augmenté. Le taux de chômage a presque doublé en cinq ans, passant, selon l'ISPF, de 11,7 % en 2007 à 21,8 % en 2012. Il est particulièrement élevé aux Australes (29,3 %) et aux Marquises (30,6 %). Il a aussi beaucoup augmenté aux îles Sous-le-Vent (25,2 % en 2012, contre 11,4 % en 2007). Le taux de chômage polynésien dépasse largement celui de la France métropolitaine mais se situe encore légèrement en dessous de celui des départements d'Outre-mer³³.

Impact démographique et sanitaire de l'installation du Centre d'Expérimentation du Pacifique (1962-1995)

Même si la situation et les évolutions démographiques de la Polynésie française sont relativement parallèles à celles de la Nouvelle-Calédonie, plusieurs auteurs notent des changements brusques qui résultent de l'installation du Centre d'Expérimentation du Pacifique (CEP) en 1962, puis de son démantèlement en 1995 (Blanchet, 1995 ; Regnault, 1997 ; Merceron, 2005 ; Barthe, 2017). Ces changements sont d'abord d'ordre économique, on parle

32. www.ispf.pf
 33. www.ispf.fr

d'un « boom économique » exceptionnel. Il y a eu la mise en place très rapide de lourds travaux et infrastructures utiles à la construction et au fonctionnement du CEP puis nécessaires pour renforcer les services publics d'éducation, de santé et de transports. Les transferts financiers massifs depuis la métropole et la politique d'importation qui les a accompagnés ont bouleversé la société en profondeur. Mais ce boom, s'il a augmenté le niveau de vie global, est souvent qualifié d'artificiel par les auteurs, et il a accru la dépendance économique vis-à-vis du monde extérieur, et principalement de la métropole (Vigneron, 1989b et 1993).

La répartition sectorielle de la population active a été bouleversée, avec une baisse massive du secteur primaire (de 56 % à 17 %) et une augmentation massive du secteur tertiaire (de 23 % à 64 %) entre les recensements de 1956 et 1977. En 1965, on estime que l'exode rural touche 85 % des travailleurs agricoles. Au milieu des années 1960, la main d'œuvre employée par le CEP représente près du quart de la population active et les populations des archipels éloignés se sont aussi déplacées vers Tahiti qui a beaucoup bénéficié de ce « boom économique » et des créations d'emplois principalement dans les administrations et dans la bureaucratie. La proportion des européens résidant à Tahiti dans la population active passe de 7 % en 1962 à 22 % en 1970 (Blanchet, 1995). Pendant cette période, « La Polynésie française présente une répartition de ses actifs comparable à celle d'une société post-industrielle, sans que le territoire ait été véritablement industrialisé, parce qu'elle bénéficie d'une manne comparable à celle d'un État pétrolier » (Merceron, 2005). Mais une fois les infrastructures mises en place, le nombre de travailleurs locaux sur les sites se réduit tout aussi rapidement. En fait, les effectifs des employés par le CEP fluctuent en fonction de l'irrégularité des tirs et de la présence militaire constituée pour la circonstance (Blanchet, 1995). Puis ensuite, « l'abandon de Hao et de Mururoa par le CEP a plongé les Tuamotu du Centre dans une certaine léthargie économique » (Merceron, 2005). Mais les retombées des activités du CEP et les participations de l'État ont mis à la disposition des autorités territoriales et municipales des fonds considérables qui n'ont pas été investis dans des activités productives, et il n'y a pas vraiment eu d'activité de substitution mise en place suite à la fermeture du CEP (Regnault, 1997).

Dans ce contexte, les modes de vie ont été modifiés de façon brusque mais durable. La mise en place d'infrastructures sanitaires a contribué à réduire le risque de maladies infectieuses et parasitaires, et certainement aussi la mortalité infantile. De ce point de vue, le renforcement de l'influence du système de santé français a sans doute été bénéfique ; on observe globalement un meilleur état sanitaire de ce territoire lorsqu'on le compare à celui des autres îles du Pacifique. Mais les comportements et modes de vie propices à l'induction à

long terme de maladies chroniques non transmissibles se sont développés, bouleversant en profondeur la société polynésienne. La consommation de tabac à la fin des années 1960 en Polynésie française est devenue une des plus élevées au monde, sans doute en lien avec la présence militaire importante (Vigneron, 1989a). La consommation d'alcool y a toujours été importante, mais elle semble avoir été particulièrement importante entre 1965 et 1975 (Vigneron, 1989a ; FAO, 2003³⁴). Par ailleurs, l'alimentation a également été complètement bouleversée, passant d'une autoproduction alimentaire à une monétisation des aliments, et à une importation massive de produits importés et transformés, consolidant la dépendance vis-à-vis de l'extérieur.

Les inégalités territoriales et sociales au sein de la Polynésie française ont été aggravées (Vigneron, 1993), avec l'exode rural massif, l'urbanisation accélérée et la création de bidonvilles dans l'agglomération tahitienne, ainsi que la généralisation du salariat. Le secteur tertiaire s'est développé au détriment du secteur primaire, précipitant l'abandon des structures traditionnelles mises en place au long du XIX^e siècle (Serra-Mallol, 2013). Un niveau exceptionnellement élevé de décès liés aux accidents de la route, tel qu'il est estimé dans les années 1980, est d'ailleurs l'illustration d'une urbanisation trop rapide et mal maîtrisée (Vigneron, 1993).

Causes de décès et principales pathologies associées

Comme évoqué précédemment, jusqu'à la fin des années 1950, les pathologies et la mortalité élevée étaient principalement dues à des maladies infectieuses ou parasitaires. Par la suite, la situation a évolué et les maladies non transmissibles, en particulier celles du système circulatoire et les cancers, sont devenues prépondérantes, comme c'est le cas dans les pays industrialisés (Vigneron, 1989a).

Le recueil et la validation des causes de décès sont en vigueur depuis 1984 mais le recueil n'était pas tout à fait exhaustif au départ car environ 25 % des causes étaient non déclarées ou inconnues sur la période antérieure à 1990 (Vigneron, 1993). Yen Kai Sun et coll. ont publié en 2016 une étude sur les causes de décès en Polynésie française de 1984 à 2010, dont les principaux résultats sont résumés dans le tableau 2.II (Yen Kai Sun et coll., 2016). Les causes principales de décès sur l'ensemble de la période étaient liées à des maladies circulatoires, avec une baisse importante entre 1984 et 2010 malgré la persistance des facteurs de risque. Viennent ensuite les décès par cancers, avec une légère augmentation sur la période d'étude. Ensuite,

Tableau 2.II : Mortalité par causes principales en Polynésie française en 1984 et 2010 (d'après Yen Kai Sun et coll., 2016)

	Taux standardisés de mortalité pour 100 000 habitants, hommes et femmes*	
	1984	2010
Maladies de l'appareil circulatoire	260,0	154,5
Cancers	125,4	132,0
Maladie de l'appareil respiratoire	70,1	38,7
Causes externes de blessure	60,8	40,1
Maladies infectieuses et parasitaires	26,1	27,9
Maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques	16,2	24,0

* Standardisation sur la population mondiale.

les décès étaient liés aux maladies du système respiratoire et aux causes externes, qui ont également baissé. Enfin, les décès liés aux maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques ont augmenté sur cette même période. L'étude souligne une nette amélioration de la qualité du codage des données sur la période avec une baisse constante des codages inconnus ou mal définis. Ces évolutions sont donc à prendre avec prudence. En raison de la faible taille de la population dans certains archipels, aucune analyse précise des évolutions géographiques des causes de décès n'est effectuée (Yen Kai Sun et coll., 2016).

L'étude détaille par ailleurs les résultats par sexe et par type de tumeurs pour la période 2005-2010 durant laquelle les données sont de meilleure qualité. Le taux standardisé de mortalité toutes causes confondues était 1,5 fois plus élevé chez les hommes par rapport aux femmes. Les taux de décès étaient plus élevés chez les hommes pour les maladies du système circulatoire, les tumeurs et les causes externes. La surmortalité masculine était particulièrement importante pour les causes externes violentes, pour les cirrhoses du foie, l'infarctus du myocarde et les cardiopathies ischémiques. Parmi les tumeurs, les décès par cancers liés à l'alcool et au tabac étaient également plus importants chez les hommes (Yen Kai Sun et coll., 2016). La mortalité prématurée a été estimée à partir des causes de mortalité les plus fréquentes avant 65 ans. Pour les hommes, il s'agissait des causes externes pour 23 %, des maladies de l'appareil circulatoire pour 22 % et des cancers pour 21 %. Pour les femmes, il s'agissait des cancers pour 31 %, des maladies de l'appareil circulatoire pour 21 % et des causes externes pour 12 %. Les cancers à l'origine des décès prématurés étaient principalement, chez les hommes les cancers broncho-pulmonaires, et chez les femmes le cancer du sein et cancers broncho-pulmonaires. Enfin, l'étude compare ces principales causes de décès

à celles de la métropole et à celles des départements d'Outre-mer (Guadeloupe, Martinique, Guyane et Réunion). Pour les hommes et pour les femmes, les taux de mortalité par maladies de l'appareil circulatoire sont nettement plus élevés qu'en métropole et que dans les DOM. Les taux de mortalité par cancer sont similaires à ceux de la métropole pour les hommes, et supérieurs aux DOM. Pour les femmes, ces taux sont plus élevés qu'en métropole et que dans les DOM (Yen Kai Sun et coll., 2016).

Le tableau 2.III résume l'ensemble des études publiées portant sur des estimations de la mortalité par cancer, à partir des certificats de décès. La mortalité par cancer a légèrement augmenté entre 1984 et 2010, passant de 125,4 décès pour 100 000 habitants en 1984 à 132 en 2010 (Yen Kai Sun et coll., 2016). Sur l'ensemble de la période, ces taux étaient assez similaires à ceux de la métropole pour les hommes et bien supérieurs pour les femmes. La mortalité par cancer du poumon chez les femmes était nettement supérieure à celle de la métropole (Binder-Foucard et coll., 2013). La mortalité par cancer du sein est assez proche de celle de la métropole. Sur la période 1984-1992, la mortalité par cancer de la thyroïde, bien que faible, était plus élevée que celle des Maoris et Hawaïens, l'excès étant uniquement significatif pour les femmes polynésiennes comparées aux femmes hawaïennes (de Vathaire et Le Vu, 1996).

Pathologies non transmissibles

Les chiffres de la Caisse de prévoyance sociale (CPS) de Polynésie française, disponibles depuis 1995, permettent d'évaluer le fardeau des grandes pathologies notamment par la description des causes de longue maladie. En 1995, 72 % de la population étaient couverts et environ 1 habitant sur 6 était en longue maladie. En 2017, c'est 98 % de la population qui étaient couverts et environ 1 habitant sur 6 était en longue maladie (Caisse de prévoyance sociale, 2018³⁵). La figure 2.2 montre la répartition de la prévalence des longues maladies en fonction des pathologies et leur évolution entre 1995 et 2017. Ces chiffres ne doivent pas être interprétés en termes d'incidence de pathologies (nombre de nouveaux cas par année) et par ailleurs, des patients peuvent être affectés par une pathologie sans demander la longue durée. Néanmoins, ces chiffres permettent de voir de façon grossière l'augmentation de la part des patients affectés par des pathologies cardiovasculaires, principalement l'hypertension artérielle et les affections pulmonaires. On note

35. Caisse de prévoyance sociale. Chiffres clés 2017 de la Protection Sociale Généralisée. <http://www.cps.pf/la-cps-et-la-psg/chiffres/chiffres-cles-2017>.

Tableau 2.III : Publications produisant des estimations de la mortalité par cancer en Polynésie française

Référence	Objectif	Sources de données	Période de recueil	Taux standardisé (Monde) tous cancers, pour 100 000 habitants	Principaux résultats par focalisation	Autres résultats	Commentaires
de Vathaire et Le Vu, 1996	Estimation de la mortalité par cancer en Polynésie française et comparaison avec celle de Maoris de Nouvelle-Zélande et Hawaïens	Institut territorial de la Statistique	1984-1992	Hommes : 167 (154-181) Femmes : 131 (120-142)	- Mortalité par cancer du poumon : 59,1 (51,2-67,1) chez les hommes et 21,7 (17,1-26,4) chez les femmes, inférieure à celle des Maoris et Hawaïens - Mortalité par cancer de la thyroïde plus élevée que chez les Maoris et Hawaïens, elle-même parmi les plus élevées		- 25 % de causes de décès mal ou indéterminées - Etude de la mortalité par archipel non fiable
Yen Kai Sun et coll., 2016	Description des causes de décès (dont cancers) en Polynésie française et comparaison avec la métropole et les DOM	Institut de la Statistique de Polynésie française	2005-2010	Hommes : 156 Femmes : 111	Mortalité chez les hommes : - Poumon : 47,8 - Prostate : 18,9 - Tissus lymphatiques et hématopoïétiques : 14,6 - Foie et voies biliaires : 10,6 Mortalité chez les femmes : - Sein : 24,9 - Poumon : 22,1 - Utérus : 11,5	Chez les hommes : - Mortalité tous cancers similaire à la métropole, et supérieure aux DOM - Mortalité par cancer du poumon similaire à celle de métropole, mais nettement plus élevée que celle des DOM - Mortalité par cancer du côlon nettement inférieure à celle de métropole Chez les femmes : - Mortalité tous cancers nettement plus élevée qu'en métropole et que dans les DOM - Mortalité par cancer du poumon plus élevée qu'en métropole et que dans les DOM - Mortalité par cancer du sein similaire à celle de métropole mais supérieure à celle des DOM	- Pourcentage de causes de décès manquantes faible - Pas d'analyse géographique des décès par cancer - Pas d'intervalle de confiance

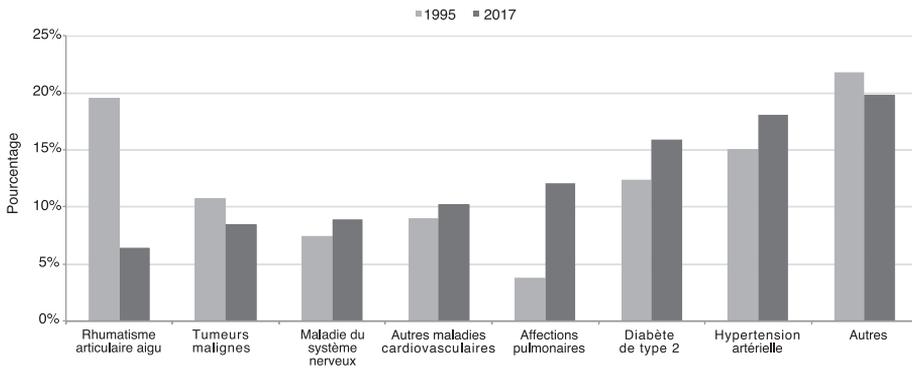


Figure 2.2 : Part des principales causes de longue maladie en 1995 et 2017 en Polynésie (Source : Caisse de prévoyance sociale)

Protection Sociale Généralisée, Chiffres clés 2017. <http://www.cps.pf/la-cps-et-la-psg/chiffres/chiffres-cles-2017>.

également l'augmentation de la part du diabète et des affections pulmonaires, et la baisse importante de la part du rhumatisme articulaire aigu.

Principaux facteurs de risque

Concernant les facteurs de risque des pathologies non transmissibles, une enquête santé a été réalisée en 1995 (Direction de la santé, 1998) et estimait la prévalence du surpoids, du tabagisme, de la consommation d'alcool, du diabète et de l'hypertension artérielle au sein de la population adulte. Des informations plus récentes proviennent d'une enquête santé réalisée en 2010 (Bertrand et coll., 2012 ; Bertrand et Berry, 2013). Cette enquête ayant été réalisée suivant des *guidelines* de l'OMS, il est possible de comparer ses résultats à ceux d'autres territoires, notamment du Pacifique (Kessaram et coll., 2015a, b et c, 2016) et ceux de métropole issus des différentes enquêtes santé.

Tabac et alcool

L'enquête santé réalisée en 1995 estimait la prévalence du tabagisme à 36 %. Dans l'enquête santé de 2010, parmi les personnes interrogées, 41 % déclaraient être fumeurs, et 34 % quotidiennement. Les femmes fumaient plus que les hommes (44 % *versus* 39 %), et les jeunes (18-24 ans) davantage que les plus âgés (Bertrand et Berry, 2013). La prévalence du tabagisme a augmenté depuis 1995, notamment chez les femmes, passant de 37 % en 1995 à 44 % en 2010, ce qui est un niveau particulièrement élevé (Direction de la santé, 1998). Il convient de noter qu'une autre étude plus ancienne avait observé que les jeunes fumaient de plus en plus tôt (Beck, 2010). La prévalence du

tabagisme en Polynésie française est au-dessus de celle enregistrée en métropole qui était d'environ 30 % en 2010 (Pasquereau et coll., 2018). Comparée aux autres pays du Pacifique, la Polynésie française avait un taux de fumeurs plutôt parmi les plus bas pour les hommes, mais parmi les plus élevés pour les femmes (Kessaram, 2015a et b).

La consommation d'alcool en Polynésie française a longtemps été parmi les plus élevées au monde, tout comme en France métropolitaine (WHO, 2003), même si elle a nettement baissé depuis la période 1965-1975 où elle était plus particulièrement élevée³⁶ (Vigneron, 1989a ; FAO, 2003³⁷). L'enquête santé réalisée en 1995 estimait la prévalence de la consommation excessive d'alcool à 30 %. Dans l'enquête santé de 2010, 67 % des personnes déclaraient avoir consommé de l'alcool au cours des 12 derniers mois dont un quart déclaraient être des consommateurs quotidiens ou réguliers. La prévalence était plus élevée chez les hommes que chez les femmes et diminuait avec l'âge (Bertrand et Berry, 2013). La quantité moyenne d'alcool consommée par occasion au cours des 30 derniers jours était de 10,8 verres standards, ce qui est évocateur d'une consommation de type « *binge-drinking* »³⁸. Par rapport aux autres territoires du Pacifique, les polynésiens ont une consommation d'alcool parmi les plus élevées, avec une consommation très importante chez les femmes, même si elle est inférieure à celle de la Nouvelle-Calédonie (Kessaram et coll., 2015a).

L'enquête ECAAP menée en milieu scolaire sur les conduites addictives chez des élèves de la 6^e à la Terminale en 2009 a montré que, bien qu'ayant une bonne connaissance sur les risques, les adolescents polynésiens avaient un niveau de consommation globale de produits psychotropes important, en augmentation, et à un âge de plus en plus jeune. Les niveaux ne sont cependant pas plus élevés qu'en métropole. La consommation d'alcool et de tabac était importante chez les filles (65 % des 15-16 ans avaient expérimenté le tabac) et la consommation de cannabis était très fréquente car elle concernait environ un tiers des adolescents enquêtés (Beck et coll., 2009 ; Brugiroux et coll., 2011 ; Beck et coll., 2012). Par ailleurs, l'enquête OPPIDUM menée auprès des centres d'addiction en Outre-mer en 2012-2013 montrait que parmi les patients qui consultaient dans ces centres en Polynésie française, 87 % consommaient du cannabis, 52 % du tabac et 23 % de l'alcool. En métropole en 2013, ces chiffres étaient respectivement de 36 %, 92 % et 23 % (Daveluy et coll., 2017).

36. Cf. la partie « Impact démographique et sanitaire de l'installation du Centre d'Expérimentation du Pacifique (1962-1995) ».

37. FAO World Drink trends 2003.

38. Consommation d'alcool excessive et ponctuelle sur un temps très court, qui n'a d'autre but que l'ivresse.

Alimentation, activité physique et surpoids

La culture polynésienne valorise les fortes corpulences, avec l'existence ancienne de rituels d'engraissement et de rites d'abondance (Poulain, 2006 ; Serra-Mallol, 2008). Malgré une prise de conscience récente sur les conséquences sanitaires de ce mode de vie, beaucoup manger, de façon compulsive et irrégulière, reste une constante du comportement alimentaire, en particulier à Tahiti (Serra-Mallol, 2008).

La tradition alimentaire polynésienne était surtout basée sur les produits de l'océan. Mais la transition socioéconomique amplifiée par la construction de l'aéroport dans les années 1960 a créé une très rapide monétarisation de l'alimentation en même temps qu'une réduction considérable de l'autoproduction alimentaire, à Tahiti d'abord, puis jusque dans les îles reculées (Poulain, 2006 ; Serra-Mallol, 2013). L'alimentation traditionnelle a donc été remplacée par une alimentation importée et transformée qui représentait 80 % de la nourriture disponible en 1995 et 90 % en 2009 (Gatti et coll., 2015). Cette dépendance à la nourriture importée est maintenant commune à presque toutes les îles du Pacifique (Curtis, 2009). Par ailleurs, comme dans l'ensemble des territoires d'Outre-mer, malgré des réglementations, les aliments et boissons sont plus sucrés qu'en métropole (Cour des comptes, 2014). La consommation en aliments gras et en protéines a également beaucoup augmenté, comme cela est rapporté dans les travaux de Ulijaszek (2005) entre 1960 et 2000 : par exemple, la consommation moyenne de viande par jour par habitant est passée de 74 g en 1961 à 270 g en 2000. Dans l'enquête santé de 2010, les personnes interrogées consommaient en moyenne 2,6 portions de fruits et légumes par jour, sans différence entre hommes et femmes, ce qui est loin des recommandations internationales de cinq fruits et légumes par jour. Le contexte géographique du territoire rend difficile l'accessibilité aux fruits et légumes et les conditions géologiques ne permettent pas de développer des productions maraîchères. Par ailleurs, ces denrées restent à un prix élevé (Bertrand et Berry, 2013).

D'après l'enquête santé de 2010, 59 % des polynésiens ont un niveau élevé d'activité physique. Le niveau d'activité « limité » est de 27 % chez les femmes et 18 % chez les hommes (Bertrand et Berry, 2013), proche du niveau en métropole, qui est de 25 % chez les femmes et 21 % chez les hommes dans l'Étude nationale nutrition santé (ENNS) de 2006 (Usen, 2007). Par ailleurs, parmi les autres territoires du Pacifique, la Polynésie française a un taux d'activité physique « limité » parmi les plus bas (Kessaram et coll., 2015a).

Le surpoids et l'obésité sont un problème actuel de santé publique majeur dans toutes les îles du Pacifique (Curtis, 2009). C'est le cas également en Polynésie

française. L'enquête santé réalisée en 1995 estimait la prévalence du surpoids dans la population à 71 % environ et 37 % au stade d'obésité (Direction de la santé, 1998). D'après l'enquête santé de 2010, l'indice de masse corporelle (IMC) moyen de la population était de 29,3 kg/m², sans différence entre les hommes et les femmes. La prévalence de l'excès de poids était de 70 % et celle de l'obésité de 40 % (Bertrand et Berry, 2013), ce qui montre une stabilité depuis 1995. La Polynésie française est bien au-dessus du niveau d'obésité en France métropolitaine qui est de l'ordre de 17 % (Verdot et coll., 2017 ; Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle Esen, 2017), mais se situe en dessous de la moyenne régionale du Pacifique (Kessaram et coll., 2015a). Il faut noter que c'est dans l'ensemble de la Polynésie et Micronésie que la prévalence du surpoids et de l'obésité est la plus élevée au monde (NCD Risk Factor Collaboration, 2016a). L'enquête Podium avait pour objectif de comparer les prévalences de surpoids et d'obésité chez les adultes et les enfants de 4 territoires d'Outre-mer en 2007-2008 (Guadeloupe, Martinique, Guyane et Polynésie française) (Daigre et coll., 2012). Chez les enfants comme chez les adultes, il n'y avait pas de différences majeures en fonction des territoires dans les prévalences de surpoids, mais un niveau nettement plus élevé d'obésité en Polynésie française, aussi bien chez les hommes que chez les femmes. Chez les 5-14 ans, le niveau d'obésité estimé dans cette étude était de 16 %. Par ailleurs, plusieurs enquêtes en milieu scolaire réalisées au cours de ces 10 dernières années ont révélé des taux alarmants de surpoids et d'obésité chez les enfants (Chant et coll., 2010 ; Fonteneau, 2013 ; Gauthier, 2014).

Cancers

Le tableau 2.IV résume l'ensemble des études publiées portant sur des estimations de l'incidence des cancers à partir des données du Registre des cancers de Polynésie française et il en indique les principales limites. À ces publications s'ajoute la mise à disposition des données des registres de cancer du monde entier dans le cadre du projet « *Cancer Incidence in Five Continents (CI5)* » du CIRC³⁹. Le tableau 2.V résume les taux d'incidence standardisés (Monde) tous cancers et pour quelques localisations par période entre 1985 et 2011, issus de ces publications. L'incidence tous cancers semble être en légère augmentation chez les hommes, principalement en raison d'une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate, et stable chez les femmes. L'incidence pour l'année 2011 est à prendre avec une grande prudence en raison d'une part des fluctuations annuelles probables dans une population de petite taille et parce qu'il est possible que des problèmes d'exhaustivité

39. Pour le détail des périodes, cf. la partie « Sources et qualité des données sanitaires ».

Tableau 2.IV : Publications produisant des estimations de l'incidence des cancers en Polynésie française

Référence	Objectif	Sources de données	Période de recueil	Taux standardisé (Monde) tous cancers, pour 100 000 habitants	Principaux résultats par localisation	Autres résultats	Commentaires
Roda et coll., 1999	Estimation de l'incidence des hémopathies malignes en Polynésie française et comparaison avec celle de Maoris de Nouvelle-Zélande et Hawaïens	Registre des cancers de Polynésie française, complété par les évacuations sanitaires et les données des laboratoires d'histopathologie et biologie clinique	1990-1995		Incidence de la plupart des hémopathies malignes inférieures à celle des Maoris et des Hawaïens		L'étude porte sur 106 cas, ce qui donne des effectifs très faibles lorsqu'ils sont répartis par sexe et sous-catégorie d'hémopathies malignes.
Le Vu et coll., 2000	Estimation de l'incidence des cancers en Polynésie française et comparaison avec celle de Maoris de Nouvelle-Zélande et Hawaïens	Registre des cancers de Polynésie française, complété par les évacuations sanitaires, les données médico-administratives et les données des laboratoires	1985-1995	- Hommes : 244,1 - Femmes : 246,2	- Incidence du cancer de la thyroïde : 5,7 (hommes) et 16,8 (femmes). Deux à 3 fois plus élevée que chez les Maoris et Hawaïens - Incidence des cancers digestifs, cancers du poumon, cancers du sein, cancers du corps de l'utérus et cancers de la prostate inférieure à celle des Maoris et des Hawaïens - Incidence des cancers du pharynx, pharynx et de la plèvre supérieure	Incidence tous cancers plus faible que celle des Maoris et similaire à celle des Hawaïens	L'étude détaille les résultats de chaque localisation et chaque sexe par archipel mais l'analyse de ces chiffres est difficile en raison des faibles effectifs.

Tableau 2.IV (suite) : Publications produisant des estimations de l'incidence des cancers en Polynésie française

Référence	Objectif	Sources de données	Période de recueil	Taux standardisé (Monde) tous cancers, pour 100 000 habitants	Principaux résultats par localisation	Autres résultats	Commentaires
Gleize et coll., 2000	Estimation de l'incidence des cancers chez les natifs et les migrants, résidant en Polynésie française	Registre des cancers de Polynésie française, complété par les évacuations sanitaires, les données médico-administratives et les données des laboratoires	1990-1995	- Natifs Hommes : 185,8 Femmes : 208,6 - Immigrés Hommes : 240,5 Femmes : 190,9	Incidence chez les hommes : - Thyroïde : 5,0 (natifs) ; 0,7 (immigrés) - Colorectal : 10,0 (natifs) ; 28,3 (immigrés) - Poumon : 54,3 (natifs) ; 41,4 (immigrés) Incidence chez les femmes : - Thyroïde : 17,9 (natifs) ; 6,5 (immigrés) - Sein : 55,8 (natifs) ; 74,8 (immigrés) - Poumon : 25,5 (natifs) et 11,1 (immigrés)	Chez les hommes, l'incidence tous cancers est nettement plus élevée dans la population des immigrants.	Les natifs sont constitués de 93 % de Polynésiens, et les immigrants de 78 % d'Européens, d'après le recensement de 1988. Les résultats de cette étude représentent les différences d'incidence de cancer entre Polynésiens et Européens vivant en Polynésie française.
Challeton-de Vathaire et coll., 2004	Estimation de l'incidence des cancers chez les enfants nés en Polynésie française et comparaison avec celle de Maoris de Nouvelle-Zélande et Hawaïens	Registre des cancers de Polynésie française, complété	1985-1995	Chez les 0-14 ans : - Garçons : 12,3 - Filles : 12,6	Types les plus fréquents : leucémies, tumeurs du système nerveux central, neuroblastome et lymphome non hodgkinien	Incidence tous cancers chez l'enfant inférieure à celle des Maoris et des Hawaïens	Possibilité d'une légère sous-estimation des cas

Tableau 2.IV (fin) : Publications produisant des estimations de l'incidence des cancers en Polynésie française

Référence	Objectif	Sources de données	Période de recueil	Taux standardisé (Monde) tous cancers, pour 100 000 habitants	Principaux résultats par localisation	Autres résultats	Commentaires
Yen Kai Sun et coll., 2010	Estimation de l'incidence des cancers en Polynésie française et comparaison avec la métropole	Registre des cancers de Polynésie française	1997-2006	- Hommes : 272,4 - Femmes : 243,9	Incidence chez les hommes : - Prostate : 75,1 - Poupon : 58,6 - Côlon : 9,1 - Thyroïde : 6,0 Incidence chez les femmes : - Sein : 74,4 - Uterus : 30,9 - Thyroïde : 32,3 - Poupon : 21,1	Chez les hommes : - Incidence tous cancers nettement inférieure à celle de métropole. Chez les femmes : - Incidence du cancer de la thyroïde parmi les plus élevées au monde, mais comparable à celle de Nouvelle-Calédonie - Incidence du cancer du sein inférieure à celle de la métropole, mais celle du cancer du poupon est deux fois plus élevée	Les années pour lesquelles le registre a eu sa qualification sont 1998-2002. Un manque d'exhaustivité du registre sur les autres périodes est possible.
Bouchardy et coll., 2011	Comparaison de l'incidence du cancer de la thyroïde et de la leucémie myéloïde avec celles des autres pays	Registre des cancers, <i>Cancer Incidence in Five Continents</i> , vol. IX	1998-2002		Incidence chez les hommes : - Thyroïde : 5,4 - Leucémie myéloïde : 4,7 Incidence chez les femmes : - Thyroïde : 37,4 - Leucémie myéloïde : 6,0	Chez les femmes et sur cette période, l'incidence de ces deux cancers est parmi les plus élevées au monde.	
Rio et coll., 2012	Comparaison de l'incidence des leucémies parmi les natifs de Polynésie française à celle des Maoris de Nouvelle-Zélande et Hawaïens	Données des laboratoires de biologie publics et privés de Polynésie française	1996-2001		Incidence toutes leucémies : - Hommes : 6,9 - Femmes : 5,6	- Incidence toutes leucémies similaire à celle de Hawaï - Incidence de leucémies aiguës myéloïdes plus élevée dans les îles Marquises	Pas d'analyse temporelle possible en raison du faible effectif (n = 106 cas sur l'ensemble de la période)

Tableau 2.V : Taux d'incidence standardisés (Monde) estimés par période, tous cancers et pour quelques localisations, à partir des données du Registre des cancers de Polynésie française

Localisation	Sexe	Sources, Période					
		Le Yu et coll., 2000 1985-1995	CI5, vol. VII 1988-1992	CI5, vol. VIII 1998-2002	Yen Kai Sun et coll., 2010 1997-2006	CI5, Vol. XI Année 2011 #	
Tous cancers	Hommes	244,1	248,9	284,3	272,4	234,2	
	Femmes	246,2	252,6	260,4	243,9	211,8	
Poumon	Hommes	68,1	73,7	62,3	58,6	32,6	
	Femmes	27,2	28,1	23,6	21,1	12,6	
Prostate	Hommes	28,9	23,2	67,9	75,1	99,3	
	Femmes	62,8	65,7	75,1	74,4	93,3	
Côlon	Hommes	12,9*	9,5	9,6	9,1	4,5	
	Femmes	9,9*	4,8	5,8	5,5	6,9	
Thyroïde	Hommes	5,7	2,9	5,4	6,0	2,4	
	Femmes	16,8	15,9	37,4	32,3	18,9	

Données à prendre avec prudence car basées sur une seule année, dont l'exhaustivité n'est pas évaluée.

* Inclus rectum et canal anal.

liés à l'accès aux sources de données existent à partir des années 2008 (P. Grosclaude, communication⁴⁰). Sur les périodes étudiées, l'incidence du cancer en Polynésie française est nettement inférieure à celle de la métropole, en particulier chez les hommes. Elle est également inférieure, dans une moindre mesure, à celle des Maoris de Nouvelle-Zélande, population la plus proche de celle de Polynésie française, et à celle des Hawaïens de Hawaï (Gleize et coll., 2000 ; Le Vu et coll., 2000 ; Yen Kai Sun et coll., 2010).

Les localisations principales de cancer en Polynésie française pour les hommes sont le cancer du poumon, de la prostate, du côlon et du foie. Pour les femmes, il s'agit du cancer du sein, de la thyroïde, du poumon et de l'utérus, en particulier le cancer du col de l'utérus en début de période et celui du corps de l'utérus en fin de période. Le tableau 2.IV présente les évolutions temporelles des taux d'incidence standardisés (Monde) de quelques-unes de ces localisations. Le cancer du poumon est en nette baisse chez les hommes et en baisse plus modérée chez les femmes. Il était plus élevé qu'en métropole, et était particulièrement élevé chez les femmes dans les années 1980, mais inférieur aux Maoris de Nouvelle-Zélande. Ce taux élevé de cancer du poumon chez les femmes est lié au tabagisme important chez les femmes en Polynésie française. Le cancer de la prostate chez les hommes, bien qu'inférieur au taux de métropole, est en constante augmentation, de 28,9 pour 100 000 en 1985-1995 à 75,1 en 1997-2006 (Le Vu et coll., 2000 ; Yen Kai Sun et coll., 2010). Le vieillissement de la population et, comme en métropole, des pratiques de diagnostic précoce peuvent en partie expliquer cette augmentation rapide. Avec un niveau qui reste plus faible qu'en métropole, le cancer du sein chez la femme augmente également mais de façon plus progressive. Un programme de dépistage du cancer du sein a été mis en place en 2003 en Polynésie française. Le cancer du côlon, qui était plutôt élevé chez les hommes, reste stable sur la période et nettement inférieur à la métropole. Il convient de noter également que les publications relèvent un taux de cancer de l'utérus, qu'il s'agisse du col ou du corps, assez élevé. Il a été observé une incidence élevée de leucémies myéloïdes pour les femmes sur la période 1998-2002, incidence parmi la plus élevée au monde (Bouchardy et coll., 2011). Une incidence plus particulièrement élevée a été observée pour les leucémies myéloïdes aiguës chez les natifs des Marquises (Rio et coll., 2012).

Le cancer de la thyroïde, en particulier chez les femmes, est, sur l'ensemble de la période, beaucoup plus fréquent en Polynésie française qu'en métropole ou dans les autres territoires du Pacifique, à l'exception de la Nouvelle-Calédonie

40. Communication de Pascale Grosclaude (Directrice du Registre des cancers du Tarn), au titre de membre scientifique de la Commission Erom.

qui présente des taux aussi importants (Moore et coll., 2010). Sur la période 1998-2002, il est même le plus élevé au monde, avec celui de la Nouvelle-Calédonie (Bouchardy et coll., 2011 ; Yen Kai Sun et coll., 2016). Une étude cas-témoins a été mise en place sur cette période afin de comprendre le rôle des nombreux facteurs de risque connus de ce cancer dans la population polynésienne. Le détail et les résultats de ces études sont présentés dans le chapitre 5 « Données épidémiologiques sur la santé des populations exposées aux essais nucléaires : Polynésie française et autres populations du Pacifique ». La tendance temporelle de l'incidence de ce cancer en Polynésie française est cependant difficile à étudier à partir des données disponibles car leur exhaustivité est variable au cours du temps. Il semble que pour les femmes, une incidence particulièrement élevée a été observée entre 1999 et 2002, et qui semble baisser ensuite (Yen Kai Sun et coll., 2016). Chez les hommes, les effectifs sont trop faibles pour dégager une tendance. Des données issues du Registre des cancers de Polynésie française, plus récentes et validées, sont indispensables pour analyser ces tendances temporelles. En France et dans de nombreux pays du monde, les pratiques de diagnostic précoce semblent avoir une influence majeure dans les tendances de l'incidence de ce cancer (Vacca-rella et coll., 2015 ; Lortet-Tieulent et coll., 2019).

Une étude a détaillé l'estimation de l'incidence des cancers de l'enfant pour la période 1985-1995 à partir des données du Registre des cancers de Polynésie française (Challeton-de Vathaire et coll., 2004). Elle a conclu à une incidence légèrement inférieure à celle des Maoris de Nouvelle-Zélande et des Hawaïens, mais a émis des limites liées à une possible sous-estimation des cas.

Enfin, il faut noter que des « projections » d'incidence et de la mortalité par cancer pour la Polynésie française sont régulièrement produites par le CIRC dans le cadre du projet Globocan⁴¹ et permettent des comparaisons internationales. Des publications ont présenté des comparaisons de l'incidence et de la mortalité dans la zone Pacifique à partir de ces « projections » (Shin et coll., 2012 ; Tervonen et coll., 2017). Dans le cadre d'un bilan sur l'état de santé de la population polynésienne, nous ne recommandons pas d'utiliser ces projections entachées de beaucoup d'incertitudes pour les années récentes, car elles proviennent de données trop anciennes. Par exemple, les données d'incidence utilisées dans Globocan 2012 pour la Polynésie française sont celles issues du registre pour la période 1988-2002, projetées sur la période 2008-2012 et appliquées à la population de 2012. Les données de mortalité sont celles de la période 2002-2005 appliquées à la population de 2012 (Ferlay et coll., 2013 ; Tervonen et coll., 2017). La version la plus

41. <https://gco.iarc.fr/>

récente de ces projections, Globocan 2018, utilise les données d'incidence de 2003-2007 et de mortalité de 2003-2005 (Ferlay, communication personnelle). Par ailleurs, la comparaison qui est faite avec les autres pays de la région du Pacifique pose également des problèmes, car bon nombre de ces territoires ont soit des problèmes d'enregistrement des cas et d'exhaustivité soit des données également anciennes.

Autres pathologies non transmissibles

En conséquence des niveaux élevés de facteurs de risque, parfois combinés, la prévalence et l'incidence de certaines maladies chroniques sont également élevées. Dans l'enquête santé de 2010, 45 % de la population avaient un risque majoré de maladie non transmissible en raison d'une combinaison d'au moins trois facteurs de risque majeurs (59 % chez les 45-64 ans et 40 % chez les 18-44 ans) et seulement 2 % de la population ne présentaient aucun facteur de risque parmi ceux étudiés (Bertrand et Berry, 2013).

Globalement, le poids des maladies du système circulatoire dans les décès et dans les arrêts de travail pour longue maladie est massif. Dans l'enquête santé de 2010, la prévalence de l'hypertension artérielle chez les 18-74 ans était de 27 %. L'hypertension concernait davantage les hommes que les femmes et augmentait avec l'âge. Ce niveau élevé était en augmentation, car il était estimé à 18 % en 1995⁴². Par ailleurs, 74 % des personnes hypertendues n'étaient pas traitées (Bertrand et Berry, 2013). Cette prévalence de l'hypertension artérielle était parmi les plus élevées des territoires du Pacifique (Kessaram et coll., 2015a). Dans l'étude Podium, la prévalence de l'hypertension a également été estimée, autour de 25 %, avec un taux de patients traités extrêmement bas lié en partie à un défaut de connaissance de sa propre maladie (Inamo et coll., 2011). Cette étude avait estimé que la part de l'hypertension attribuable à l'obésité en Polynésie française était de l'ordre de 36 % (Inamo et coll., 2011).

Dans l'enquête santé de 1995, la prévalence du diabète était estimée à 18 % (Direction de la santé, 1998) alors qu'elle était de 4 % en métropole (Fagot-Campagna et Fontbonne, 2007). La prévalence augmentait avec l'âge pour atteindre près de la moitié des femmes et un tiers des hommes. Seule la moitié des personnes atteintes de diabète en avait connaissance et parmi elles, la moitié avait un traitement (Direction de la santé, 1998 ; Fagot-Campagna et Fontbonne, 2007). Dans l'enquête santé de 2010, les données

42. Enquête sur les maladies non transmissibles en Polynésie française, septembre-novembre 1995. Papeete : Direction de la santé. *BISES (Bulletin d'informations sanitaires, épidémiologiques et statistiques)* 1997 ; n° 4.

biologiques concernant le diabète n'ont pas pu être exploitées (Bertrand et Berry, 2013). Les données déclaratives indiquaient que 10 % des personnes interrogées déclaraient être diabétiques, et parmi elles 68 % déclaraient prendre un traitement (Bertrand et Berry, 2013). La figure 2.2 montre le poids, en augmentation entre 1995 et 2017, du diabète de type 2 traité et reconnu au titre de la longue maladie. Par ailleurs, c'est dans l'ensemble de la Polynésie que la prévalence du diabète est la plus élevée au monde (NCD Risk Factor Collaboration, 2016b).

Enfin, la figure 2.2 montre la part importante des longues maladies pour affections pulmonaires, qui est en augmentation entre 1995 et 2017. Par ailleurs, une augmentation régulière de la prévalence de l'asthme chez les adolescents est observée en Polynésie française : 11,5 % en 1979, 14,3 % en 1984 et 20,3 % en 2000 (Liard et coll., 1988 ; Parrat, 2000). Le volet polynésien d'une étude internationale sur l'asthme chez les enfants a estimé que la Polynésie française se situait dans la fourchette des territoires du Pacifique (Foliaki et coll., 2007).

Pathologies transmissibles

Alors que c'était la cause principale des décès et d'une espérance de vie réduite dans les années 1950, le risque infectieux et parasitaire a beaucoup diminué depuis les années 1960 (Vigneron, 1989a). Toutefois, de nombreuses maladies transmissibles persistent en Polynésie française, en raison d'un climat tropical favorable (Musso, 2019). Par ailleurs, ces dernières décennies, l'inconstance et le manque de maintien des mesures de prévention ont pu rendre le territoire fragile à certaines épidémies.

La figure 2.2 montre qu'en 1995, près de 20 % des longues maladies étaient pour rhumatisme articulaire aigu. Il s'agit d'une complication inflammatoire d'une infection à streptocoque des voies aériennes supérieures qui touche essentiellement les enfants, les adolescents et les adultes jeunes. La gravité de la maladie est liée au degré d'atteinte de l'appareil cardiovasculaire, les atteintes articulaires évoluant favorablement et sans séquelles sous traitement. Le rhumatisme articulaire aigu a été déclaré « endémie de gravité majeure à caractère prioritaire en Polynésie française » en 1988 et des mesures ont été mises en place. L'incidence de la maladie a diminué progressivement ces dernières décennies, de plus de 100 à 40 cas pour 100 000 habitants par an et en 2017, la part des longues maladies était descendue à 6 %.

Les principales maladies infectieuses en Polynésie française sont liées à des arbovirus (Musso, 2019). La dengue, transmise par le moustique, est présente

dans pratiquement toutes les régions tropicales. Elle circule en Polynésie française de manière permanente tout au long de l'année et constitue une préoccupation majeure de santé publique (Daudens et coll., 2009). Elle est à l'origine de milliers de cas à chaque épidémie, entraînant une forte morbidité et pouvant occasionner des complications sévères voire des décès (Diren, 2015). Par ailleurs, la Polynésie française est très sensible aux épidémies nouvelles, avec un système d'alerte sanitaire encore fragile et en cours d'élaboration (Jones et coll., 2011). Une épidémie liée à l'infection par le virus Chikungunya a eu lieu en 2014-2015 (Aubry et coll., 2018), ce qui a conduit 64 personnes en soins intensifs dont 18 sont décédées (Koeltz et coll., 2018). La Polynésie française a également connu en 2013 l'émergence d'un arbovirus rare, celui du Zika, transmis comme celui de la dengue. Le virus a probablement touché la moitié de la population (Aubry et coll., 2017). Cette épidémie, concomitante à celle de la dengue, a provoqué la survenue de formes neurologiques compliquées, dont 42 cas de syndrome de Guillain-Barré ayant nécessité de nombreuses semaines d'hospitalisation et de rééducation et certaines microcéphalies liées à l'infection de femmes enceintes (Diren, 2015 ; Mallet et coll., 2016 ; Baud et coll., 2017).

Parmi les pathologies transmissibles qui perdurent en Polynésie française, la filariose lymphatique est due à un parasite mais est également transmise par des moustiques. En 1950, de 30 à 50 % de la population étaient infectés par le parasite avec une incidence de 10 % de l'éléphantiasis. Depuis les années 1960, grâce à une prévention massive, la prévalence parasitaire a régulièrement régressé. Mais elle est remontée avec l'arrêt des campagnes de prévention dans les années 1990. Cette maladie a alors été déclarée priorité de santé publique en 1999 et la Polynésie française a adhéré à un programme coordonné par l'OMS sur son élimination dans la zone Pacifique (Diren, 2015). En 2008, une enquête montrait que la maladie était encore très présente en Polynésie française⁴³ (Mou et coll., 2009) mais une autre étude menée de 2014 à 2016 a ensuite montré qu'elle avait à nouveau beaucoup baissé dans la plupart des îles de Polynésie française (Diren, 2015).

La leptospirose est une zoonose largement répandue dans le monde, due à une bactérie véhiculée soit par contact avec des animaux infectés, soit par la baignade dans des eaux souillées par ces animaux, comme les rats ou les porcs. L'incidence annuelle de la leptospirose reste très élevée, entre 30 et 55 cas confirmés pour 100 000 habitants par an selon les îles, et probablement beaucoup de cas non déclarés. Elle entraîne entre 50 et 80 hospitalisations et 1 à 4 décès par an (Daudens et coll., 2011 ; Mallet, 2014 ; Diren, 2015).

La tuberculose, qui peut conduire aussi au décès si elle n'est pas traitée par un traitement antibiotique efficace, est une maladie contagieuse favorisée par la promiscuité et les habitats mal aérés. Avec environ 55 nouveaux cas déclarés principalement sur l'île de Tahiti, l'incidence de la tuberculose en Polynésie française était de l'ordre de 19,2 pour 100 000 habitants en 2016, soit environ 53 nouveaux cas par an (Giard et Pescheux, 2018). Ce niveau reste élevé (2,7 fois plus élevé qu'en Métropole) mais similaire à celui de l'Île-de-France.

La ciguatera est également toujours très présente en Polynésie française. Il s'agit d'une intoxication alimentaire grave due à la consommation de poissons ayant accumulé une micro-algue toxique, provoquant des troubles digestifs, cardiovasculaires et neurologiques. L'incidence annuelle est en baisse depuis les années 1970 ; elle était de l'ordre de 150 cas pour 100 000 habitants en 2008, avec une incidence plus élevée aux Tuamotu et Gambier (Château-Degat et coll., 2009). Mais cette incidence est sûrement sous-estimée car une partie de la population ne déclare pas la maladie ou ne consulte en cas d'intoxication peu sévère.

Expositions environnementales et impact sur la santé

Un chapitre du rapport sur l'état de l'environnement en Polynésie française (2015) fait état des principales expositions environnementales et leurs conséquences sanitaires potentielles (Diren, 2015).

Les pathologies liées à la qualité de l'eau de consommation sont encore nombreuses. La transmission de germes environnementaux ou communautaires (streptocoques en particulier) est favorisée par l'habitat confiné et la promiscuité. La distribution d'eau est quasiment inexistante dans la majorité des atolls des Tuamotu et l'eau n'est pas toujours potable car 80 % des habitations sont dotées de citernes individuelles alimentées par de l'eau de pluie avec des conditions de collecte et de stockage peu satisfaisantes. Dans les îles hautes, l'accès à l'eau courante est plus fréquent mais au total, seulement 55 % de la population de Polynésie française peuvent disposer d'eau potable. Cependant, grâce à l'offre de soin, la lutte contre l'insalubrité des habitats, et les obligations réglementaires liées au contrôle des eaux de boisson, l'incidence et la gravité de ces maladies ont régressé durant ces dernières décennies.

L'impact sanitaire de la qualité de l'air à Papeete n'est pas connu (Diren, 2015), malgré une prévalence élevée de l'asthme. Selon les mesures effectuées, l'exposition aux pesticides est faible, mais elle est en augmentation et

l'utilisation des pesticides est estimée à 2,5 fois celle de la métropole. L'application de pesticides interdits en métropole est justifiée par la lutte contre la dengue. L'utilisation d'amiante a été seulement interdite en 2008, avec des modalités de protection mises en place à partir de 2011. Il n'y a pas de mesures de radon en Polynésie française mais une cartographie du « potentiel radon » à partir des cartes géologiques a classé quelques îles de Polynésie française avec un potentiel moyen ou élevé⁴⁴.

Une consommation importante de poissons « pélagiques » peut conduire à une exposition au mercure conséquente. Chez les polynésiens, un niveau de concentration en mercure très élevé a été rapporté lors d'une étude réalisée entre 2001 et 2004. La concentration était comparable à celle des Inuits et les bébés naissent avec un niveau d'exposition prénatal élevé. Il faut noter cependant que les niveaux observés de sélénium et d'omega-3 sont également élevés, ce qui peut, dans une certaine mesure, contrebalancer la toxicité du mercure (Dewailly et coll., 2008a et b).

Une étude transversale visant à comparer l'imprégnation aux polluants industriels de la population de l'atoll de Hao à celle de l'atoll de Makemo a été réalisée en 2016. L'atoll de Hao, situé dans l'archipel des Tuamotu en Polynésie française, a accueilli la base avancée du CEP et a servi de pont aérien et maritime pour le personnel et le matériel à destination des atolls de Moruroa pendant la période des essais nucléaires (Suhās et coll., 2017). L'atoll de Makemo était utilisé comme site témoin, car très comparable mais n'ayant jamais connu d'activité industrielle. Des concentrations sanguines de plusieurs polluants ont été mesurées : mercure, plomb, cadmium, composés organochlorés dont polychlorobiphényles (PCB), polychlorodibenzodioxines (PCDD), polychlorodibenzofuranes (PCDF) et hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP). Les résultats suggèrent que le seul polluant présent de façon significativement plus importante dans la population de Hao est représenté par les PCB. L'étude a mis également en exergue une imprégnation au plomb et au mercure au niveau des deux populations, légèrement plus importante pour le plomb à Hao, et identique pour le mercure. Concernant le plomb, les auteurs estiment que l'activité industrielle antérieure de Hao ne permet pas d'expliquer ces observations. Concernant l'imprégnation au mercure, les auteurs suggèrent que son origine provient de la consommation importante de poissons pélagiques (Suhās et coll., 2017).

44. https://www.irsn.fr/FR/connaissances/Environnement/expertises-radioactivite-naturelle/radon/Pages/4-cartographie-potentiel-radon-formations-geologiques.aspx#.W8B12_kyWUk

Rayonnements ionisants

L'exposition de la population polynésienne aux rayonnements ionisants est, d'une part, d'origine naturelle (exposition externe aux rayonnements tellurique et cosmique, exposition interne au radon et autres radioéléments [^{40}K , ^{14}C , etc.]), médicale (examens par imagerie radiologique ou nucléaire à visée diagnostique, radiothérapie externe ou interne) et, d'autre part, d'origine artificielle (retombées des essais nucléaires, désintégration d'un satellite en 1964 et accidents nucléaires [^{137}Cs , ^{90}Sr]). L'exposition due aux retombées des essais nucléaires réalisés par la France en Polynésie française est traitée dans le chapitre 3 « Reconstructions dosimétriques dans les études sur les essais nucléaires menés en Polynésie française ».

L'exposition externe due au rayonnement cosmique au niveau du sol est de l'ordre de 0,3 mSv⁴⁵ auquel s'ajoutent les doses reçues lors de trajets en avion de l'ordre de quelques dizaines de nSv à une centaine de μSv par vol selon la destination. L'exposition externe annuelle du fait de la radioactivité présente naturellement dans les sols (rayonnement tellurique) est estimée à quelques centaines de μSv . Les niveaux sont très variables et dépendent de la nature des sols et du type d'habitation⁴⁶. L'exposition interne naturelle est due à l'inhalation ou ingestion de radioéléments issus des sols (radon pour l'inhalation et ^{40}K aux descendants des chaînes U-Th pour l'ingestion) ou produits dans l'atmosphère par le rayonnement cosmique (^{14}C , ^7Be et ^{22}Na par exemple pour l'ingestion). Les doses annuelles moyennes liées à l'ingestion des descendants des chaînes U-Th, du ^{40}K et du ^{14}C par l'alimentation sont respectivement de l'ordre de 0,3 mSv, 0,2 mSv et de 0,01 mSv⁴⁷. La dose due au ^{40}K est dépendante du régime alimentaire (consommation de produits marins). L'eau de boisson peut contribuer jusqu'à 0,3 mSv par an (principalement par le ^{40}K) et le tabac jusqu'à 0,3 mSv par an pour un gros fumeur. Pour le radon, l'exposition est très variable. L'IRSN a publié une cartographie du potentiel radon à partir des formations géologiques de la Polynésie française⁴⁸. Le potentiel radon est faible pour les atolls, faible à moyen pour les îles hautes avec quelques zones très limitées en catégorie plus élevée sur Tahiti, Moorea et Nuku Hiva (l'île de Makatea reste un cas particulier avec des gisements de phosphate riches en uranium et en thorium). Cependant, ces zones classées à potentiel radon ne présentent en rien des concentrations présentes dans les bâtiments, en raison du contexte climatique et du type d'habitat. En effet, compte tenu du mode de vie des habitants,

45. Sv : Sievert

46. IRSN. Bilan de la surveillance de la radioactivité en Polynésie française en 2016 – Synthèse des résultats du réseau de surveillance de l'IRSN. Rapport de Mission 2018.

47. IRSN/2015-00001. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants.

48. <https://www.irsn.fr/carte-radon>.

principalement à l'extérieur des habitations, et avec des maisons largement ouvertes, donc bien aérées, favorable à une faible accumulation de radon, l'exposition à ce gaz radioactif est limitée en Polynésie française.

L'exposition médicale est très variable (diagnostique ou thérapie). Pour le diagnostic, les doses efficaces estimées sont de l'ordre d'une cinquantaine de μSv pour un cliché du thorax à une quinzaine de mSv pour un scanner abdomino-pelvien.

D'après l'IRSN, les doses totales annuelles liés à la radioactivité artificielle⁴⁹, sommes des doses d'exposition externe, d'inhalation et d'ingestion, durant les vingt dernières années pour l'ensemble des cinq archipels sont comparables. On peut retenir une moyenne globale sur cette période de $3,5 \mu\text{Sv}\cdot\text{an}^{-1}$ pour les enfants et de $4,1 \mu\text{Sv}\cdot\text{an}^{-1}$ pour les adultes.

Conclusion

Les indicateurs les plus récents montrent que l'état de santé de la population de Polynésie française est bon lorsqu'on le compare aux autres États de Polynésie et de Mélanésie, mais moins bon qu'en métropole et aux Antilles. Les pathologies chroniques comme le diabète, l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires, qui sont principalement liées à des consommations importantes de tabac, d'alcool, ainsi qu'à une alimentation riche et sucrée, sont à des niveaux préoccupants par rapport à la métropole. La mortalité tous cancers chez les femmes est supérieure à celle de la métropole alors qu'elle est comparable chez les hommes, avec une incidence inférieure. Certaines localisations de cancer présentent des niveaux élevés, en particulier chez les femmes, comme c'est le cas pour la thyroïde, l'utérus et certaines formes de leucémies. Il est très difficile d'étudier précisément l'évolution de l'état de santé de la population polynésienne depuis les années 1960, en raison du manque de données fiables avant les années 1980. Par ailleurs, plusieurs études et tentatives d'enregistrements exhaustifs ont été mises en place, mais leur qualité reste inégale et inconstante au cours du temps. La qualité insuffisante du registre des cancers est l'exemple le plus marquant.

49. IRSN. Bilan de la surveillance de la radioactivité en Polynésie française en 2016 – Synthèse des résultats du réseau de surveillance de l'IRSN.

RÉFÉRENCES

- Aubry M, Teissier A, Huart M, *et al.* Zika virus seroprevalence, French Polynesia, 2014-2015. *Emerg Infect Dis* 2017 ; 23 : 669-72.
- Aubry M, Teissier A, Huart M, *et al.* Seroprevalence of dengue and chikungunya virus antibodies, French Polynesia, 2014-2015. *Emerg Infect Dis* 2018 ; 24 : 558-61.
- Barthe Y. *Les retombées du passé. Le paradoxe de la victime.* Paris : Le Seuil, 2017.
- Baud D, Musso D, Vouga M, *et al.* Zika virus: a new threat to human reproduction. *Am J Reprod Immunol* 2017 ; 77. doi : 10.1111/aji.12614. Epub 2016 Dec 14.
- Beck F, Brugiroux MF, Cerf N. *Les conduites addictives des adolescents polynésiens. Enquête Ecaap 2009.* Inpes (Ed). Paris : Inpes, 2010 : 200 p.
- Beck F, Guignard R, Richard JB, Brugiroux MF. Paka, alcool, tabac et autres drogues : niveaux et contextes des usages des jeunes polynésiens. *Agora débats/jeunesses* 2012/2 n° 61 : 35-50.
- Bertrand S, Berry AL. Enquête santé 2010 en Polynésie Française : surveillance des facteurs de risque des maladies non transmissibles. *BEH* 2013 ; 326-32.
- Bertrand S, Chant L, Daudens E, *et al.* STEPS – Enquête santé 2010 en Polynésie française. *Surveillance des facteurs des maladies non transmissibles.* Polynésie Française : Ministère de la Santé, OMS (Eds), 2012.
- Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. *Partie 1 – Tumeurs solides.* Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2013 : 122 p.
- Blanchet G. Le centre d'expérimentation du Pacifique et son impact. In : Chesneaux J, ed. *Tahiti après la bombe. Quel avenir pour la Polynésie ?* Paris : L'Harmattan, 1995 : 53-76.
- Bouchardy C, Benhamou S, De Vathaire F, *et al.* Incidence rates of thyroid cancer and myeloid leukaemia in French Polynesia. *Int J Cancer* 2011 ; 128 : 2241-3.
- Brugiroux MF, Beck F, Cerf N, *et al.* Les pratiques addictives des jeunes Polynésiens. *BISES (Bulletin d'informations sanitaires, épidémiologiques et statistiques)* 2011 ; 4 : 1-4.
- Challenton-de Vathaire C, de Vathaire F, Vu BL, *et al.* Childhood malignancies in French Polynesia during the 1985-1995 period. *Trop Med Int Health* 2004 ; 9 : 1005-11.
- Chant L, Ynesta S, Didiergeorge I. Corpulence des enfants scolarisés en CP, CM2 et 3^e en Polynésie française, 2007-2008. *BISES (Bulletin d'informations sanitaires, épidémiologiques et statistiques)* 2010 ; 6-8.
- Château-Degat ML, Chinain M, Darius T, *et al.* Surveillance épidémiologique de la ciguatéra en Polynésie française. Numéro thématique. Polynésie française : une situation épidémiologique particulière. *BEH* 2009 ; 48-49-50.
- Cour des comptes. *La santé dans les Outre-mer, une responsabilité de la République.* Cour des comptes (Ed). Paris, 2014.

Curtis M. The obesity epidemic in the Pacific islands. *Journal of Development and Social Transformation* 2009 ; 1 : 37-42.

de Vathaire F, Le Vu B. Cancer mortality in French Polynesia between 1984 and 1992. *Br J Cancer* 1996 ; 74 : 1680-1.

Daigne JL, Atallah A, Boissin JL, *et al.* The prevalence of overweight and obesity, and distribution of waist circumference, in adults and children in the French Overseas Territories: the PODIUM survey. *Diabetes Metab* 2012 ; 38 : 404-11.

Daudens E, Lastère S, Hirschauer C, *et al.* Épidémiologie de la dengue et stratégies de lutte en Polynésie française, 2006-2008. *BEH* 2009 ; 48-49-50 : 499-503.

Daudens E, Mallet H-P, Buluc A, Frogier E. Situation épidémiologique de la leptospirose en Polynésie française (2006-2010). *BISES (Bulletin d'informations sanitaires, épidémiologiques et statistiques)* 2011 ; 6-8.

Daveluy A, Frauger E, Peyriere H, *et al.* Which psychoactive substances are used by patients seen in the health care system in French overseas territories? Results of the OPPIDUM survey. *Fundam Clin Pharmacol* 2017 ; 31 : 126-31.

Dewailly E, Château-Degat L, Suhas E. Fish consumption and health in French Polynesia. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008a ; 17 : 86-93.

Dewailly E, Suhas E, Mou Y, *et al.* High fish consumption in French Polynesia and prenatal exposure to metals and nutrients. *Asia Pac J Clin Nutr* 2008b ; 17 : 461-70.

Direction de la Santé en Polynésie Française. *Enquête sur les maladies non transmissibles en Polynésie Française. Étude de la prévalence de l'hypertension, du diabète, de la goutte et de l'obésité en relation avec les habitudes alimentaires.* Papeete, Tahiti, Polynésie Française : Direction de la Santé en Polynésie Française, Institut Territorial de Recherche Médicale Louis Malardé, 1998.

Diren (Direction de l'environnement). *L'état de l'environnement en Polynésie française.* Direction de l'environnement, Polynésie française, Tahiti, 2015 : 381 p.

Équipe de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle (Esen). *Étude de santé sur l'environnement, la biosurveillance, l'activité physique et la nutrition (Esteban) 2014-2016. Volet nutrition. Chapitre Activité physique et sédentarité.* Saint-Maurice : Santé publique France, 2017 : 58 p.

Fagot-Campagna A, Fontbonne A. *Expertise en surveillance des maladies liées au surpoids telles que le diabète, en Polynésie française. Rapport de mission du Dr Anne Fagot-Campagna et du Dr Annick Fontbonne.* Mission du 4 au 15 février 2007. 2007.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, *et al.* *GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer incidence and mortality worldwide.* Lyon : IARC, 2013.

Foliaki S, Annesi-Maesano I, Daniel R, *et al.* Prevalence of symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Allergy* 2007 ; 62 : 259-64.

Fonteneau A. *Facteurs environnementaux de l'obésité infantile (étude chez les élèves de 5^e de Raiatea en Polynésie Française).* Université de Renne 1, Université Européenne de Bretagne, 2013 : 101 p.

Gatti C, Suhas E, Cote S, *et al.* Obesity and metabolic parameters in adolescents: a school-based intervention program in French Polynesia. *J Adolesc Health* 2015 ; 56 : 174-80.

Gauthier N. *Étude des facteurs environnementaux de l'obésité infantile chez les élèves de CP de l'île de Raiatea*. Thèse de Médecine, Université de Nantes, Faculté de Médecine, 2014.

Giard M, Pescheux JP, Mapotoeke, *et al.* *La tuberculose en Polynésie française. Rapport annuel 2017*. Direction de la Santé. <https://www.service-public.pf/dsp/wp-content/uploads/sites/12/2018/02/Rapport-tuberculose-2017.pdf>

Gleize L, Laudon F, Sun Ly, *et al.* Cancer registry of French Polynesia: results for the 1990-1995 period among native and immigrant population. *Eur J Epidemiol* 2000 ; 16 : 661-7.

Inamo J, Daigre JL, Boissin JL, *et al.* High blood pressure and obesity: disparities among four French Overseas Territories. *J Hypertens* 2011 ; 29 : 1494-501.

Jones J, Gastellu-Etchegorry M, Stenz FK, *et al.* Epidemiology, surveillance and control of infectious diseases in the European overseas countries and territories, 2011. *Euro Surveill* 2011 ; 16.

Kessaram T, Mckenzie J, Girin N, *et al.* Noncommunicable diseases and risk factors in adult populations of several Pacific Islands: results from the WHO STEPwise approach to surveillance. *Aust NZ J Public Health* 2015a ; 39 : 336-43.

Kessaram T, Mckenzie J, Girin N, *et al.* Tobacco smoking in islands of the Pacific region, 2001-2013. *Prev Chronic Dis* 2015b ; 12 : E212.

Kessaram T, Mckenzie J, Girin N, *et al.* Overweight, obesity, physical activity and sugar-sweetened beverage consumption in adolescents of Pacific islands: results from the Global School-Based Student Health Survey and the Youth Risk Behavior Surveillance System. *BMC Obes* 2015c ; 2 : 34.

Kessaram T, Mckenzie J, Girin N, *et al.* Alcohol use in the Pacific region: results from the STEPwise approach to surveillance, Global School-Based Student Health Survey and Youth Risk Behavior Surveillance System. *Drug Alcohol Rev* 2016 ; 35 : 412-23.

Koeltz A, Lastere S, Jean-Baptiste S. Intensive care admissions for severe chikungunya virus infection, French Polynesia. *Emerg Infect Dis* 2018 ; 4 : 794-6.

Le Vu B, de Vathaire F, de Vathaire CC, *et al.* Cancer incidence in French Polynesia 1985-95. *Trop Med Int Health* 2000 ; 5 : 722-31.

Liard R, Chansin R, Neukirch F, *et al.* Prevalence of asthma among teenagers attending school in Tahiti. *J Epidemiol Community Health* 1988 ; 42 : 149-51.

Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal Maso L, Vaccarella S. Thyroid cancer "epidemic" also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer* 2019 ; 144 : 2082-87.

Mallet HP, Vial AL, Musso D. Bilan de l'épidémie à virus Zika survenue en Polynésie française entre octobre 2013 et mars 2014. De la description de l'épidémie aux connaissances acquises après l'évènement. *BEH* 2016 ; 20-21 : 367-73.

- Mallet H-P. Le point sur la leptospirose en Polynésie française en 2013. *BISES (Bulletin d'informations sanitaires, épidémiologiques et statistiques)* 2014 ; 3-4.
- Merceron F. Dynamiques démographiques contemporaines de la Polynésie française : héritage colonial, pluri ethnisme et macrocéphalie urbaine. *Les Cahiers d'Outre-mer* 2005 (avril-juin) ; 230.
- Moore MA, Baumann F, Foliaki S, *et al.* Cancer epidemiology in the pacific islands – past, present and future. *Asian Pac J Cancer Prev* 2010 ; 11 (suppl 2) : 99-106.
- Mou Y, Plichart C, Legrand AM, *et al.* Évaluation de la prévalence de la filariose lymphatique en 2008 en Polynésie française. *BEH* 2009 ; 48-50 : 504-7.
- Musso D. Infections in French Polynesia. *New Microbes New Infect* 2019 ; 27 : 27-8.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014 : a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet* 2016a ; 387 : 1377-96.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4.4 million participants. *Lancet* 2016b ; 387 : 1513-30.
- Parrat E. L'asthme en Polynésie française. *Bulletin Médical Polynésien et Calédonien* n° 18, nov-déc 2000.
- Pasquereau A, Andler A, Guignard G, *et al.* La consommation de tabac en France : premiers résultats du Baromètre santé 2017. *BEH* 2018 ; 14-15 : 265-73.
- Poulain JP. Combien de repas par jour ? Normes culturelles et normes médicales en Polynésie Française. *Journal des Anthropologues* 2006 ; 106-7.
- Regnault JM. Tahiti, avec et sans la bombe. *Rev Histoire* 1997 ; 55-57.
- Rio B, Heuberger L, Soubiran G, *et al.* Incidence rates of leukemia in French Polynesia. *Int J Cancer* 2012 ; 131 : 1486-7.
- Roda L, De Vathaire F, Rio B, *et al.* Incidence of haematological malignancies in French Polynesia between 1990 and 1995. *Leuk Res* 1999 ; 23 : 349-55.
- Serra-Mallol C. Entre local et global : l'alimentation polynésienne. Le cas de Tahiti et de Rapa. *Anthropologie et Sociétés* 2013 ; 37 : 137-53.
- Serra-Mallol C. Bien manger, c'est manger beaucoup : comportements alimentaires et représentations corporelles à Tahiti. *Sciences Sociales et Santé* 2008 ; 26 : 81-112.
- Shin Hr, Carlos Mc, Varghese C. Cancer control in the Asia Pacific region: current status and concerns. *Jpn J Clin Oncol* 2012 ; 42 : 867-81.
- Suhas E, Lucas M, Ayotte P, *et al.* Étude transversale comparant l'imprégnation aux polluants industriels de la population de l'atoll de Hao à celle de l'atoll de Makemo. Assemblée de la Polynésie française, 2017 : 138 p.
- Tervonen H, Foliaki S, Bray F, Roder D. Cancer epidemiology in the small nations of Pacific Islands. *Cancer Epidemiol* 2017 ; 50 : 184-92.
- Ulijaszek S. Modernisation, migration and nutritional health of Pacific island populations. *Environmental Sciences* 2005 ; 12 : 167-76.

- Usen (Unité de surveillance et d'épidémiologie nutritionnelle). *Étude nationale nutrition santé (ENNS, 2006). Situation nutritionnelle en France en 2006 selon les indicateurs d'objectif et les repères du Programme national nutrition santé (PNNS)*. Institut de veille sanitaire, Université de Paris 13, Conservatoire national des arts et métiers, 2007 : 74 p.
- Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, *et al.* The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid* 2015 ; 25 : 1127-36.
- Verdot C, Torres M, Salanave B, Deschamps V. Corpulence des enfants et des adultes en France métropolitaine en 2015. Résultats de l'étude Esteban et évolution depuis 2006. *BEH* 2017 ; 13 : 234-41.
- Vigneron E. The epidemiological transition in an overseas territory: disease mapping in French Polynesia. *Soc Sci Med* 1989a ; 29 : 913-22.
- Vigneron E. Relations between health levels, services and demand in French Polynesia. *Soc Sci Med* 1989b ; 29 : 943-51.
- Vigneron E. Epidemiological transition and geographical discontinuities: the case of cardiovascular mortality in French Polynesia. *Soc Sci Med* 1993 ; 37 : 779-90.
- WHO (World Health Organization). *Diet, food, supply and obesity in the Pacific*. Geneva : World Health Organization (WHO) (Ed). 2003 : 63 p.
- Yen Kai Sun L, Ghosn W, Rey G. Les causes de décès en Polynésie française : analyse de la période 2005-2010 et tendances évolutives de 1984-2010. *BEH* 2016 ; 10 : 183-95.
- Yen Kai Sun L, Manuel C, Liao-Toiroro M, *et al.* Registre des Cancers de Polynésie française, bilan de 10 années de surveillance, 1997-2006. *BISES (Bulletin d'informations sanitaires, épidémiologiques et statistiques)* 2010 ; 1 : 2-5.

3

Reconstructions dosimétriques dans les études sur les essais nucléaires menés en Polynésie française

La reconstruction des doses reçues par la population suite aux essais nucléaires s'intéresse à l'ensemble des voies d'exposition et vise à estimer les doses absorbées par les différents organes. Les reconstructions de doses peuvent être réalisées dans différents contextes. Il peut s'agir d'estimer les doses dans le cadre d'un programme de compensation qui vise à l'indemnisation des personnes exposées. Dans ce cas, les méthodes tendent à la surestimation. Les reconstructions de doses sont également nécessaires dans le cadre des études épidémiologiques qui visent, quant à elles, à estimer les risques associés à l'exposition aux rayonnements ionisants. Dans ce contexte, l'objectif est d'estimer les doses le plus précisément possible en mettant en œuvre des méthodes qui permettent de quantifier les incertitudes sur ces estimations pour pouvoir les prendre en considération dans les analyses de risque. La dose efficace (en Sievert, Sv) est un concept dosimétrique de radioprotection qui permet de prendre en compte, pour l'ensemble des types de rayonnements impliqués, les doses absorbées par les organes sensibles à l'induction des effets stochastiques, pondérées par un facteur représentant la contribution respective de ces organes au détriment global associé aux effets stochastiques radio-induits (ICRP, 2007). Dans ce chapitre, les doses d'intérêt sont la dose efficace (en Sv) ainsi que la dose absorbée par la thyroïde (en Gray, Gy). Dans les études publiées par les autorités françaises en 2006 (DSND, 2006a et b ; DSND et CEA, 2006a et b ; ministère de la Défense, 2006), les doses à la thyroïde sont données en termes de doses équivalentes qui intègrent les facteurs de pondération par type de rayonnement et sont exprimées en Sv. Dans le cas des rayonnements β , prédominants dans les contaminations par l'iode-131 (^{131}I), le facteur de pondération étant égal à 1, les doses absorbées et équivalentes sont numériquement comparables.

Les voies d'exposition considérées lors de contaminations environnementales suite aux explosions d'armes nucléaires dans l'atmosphère sont (figure 3.1) :

- les expositions externes liées à l'immersion dans le panache et au dépôt sur le sol (associé aux retombées suite au passage du panache radioactif) ;
- les contaminations internes liées à l'inhalation dans le panache et à l'ingestion d'eau et de produits alimentaires.

Les études considérées dans ce chapitre évaluent les doses issues des essais nucléaires atmosphériques avec un intérêt particulier porté aux estimations de doses reçues par la population locale de Polynésie française. Les données dont on dispose sont les estimations des doses réalisées par les autorités françaises et celles réalisées dans le cadre de l'étude épidémiologique de l'Inserm (Drozdovitch et coll., 2008 ; de Vathaire et coll., 2010). Cette analyse est basée sur les rapports publiés par les autorités françaises (DSND⁵⁰, 2006a et b ; DSND et CEA, 2006a et b ; Ministère de la Défense, 2006) et sur l'évaluation qui en a été faite par l'*International Atomic Energy Agency* (IAEA) (IAEA et CEA, 2010). En effet, en 2009 les autorités françaises ont demandé

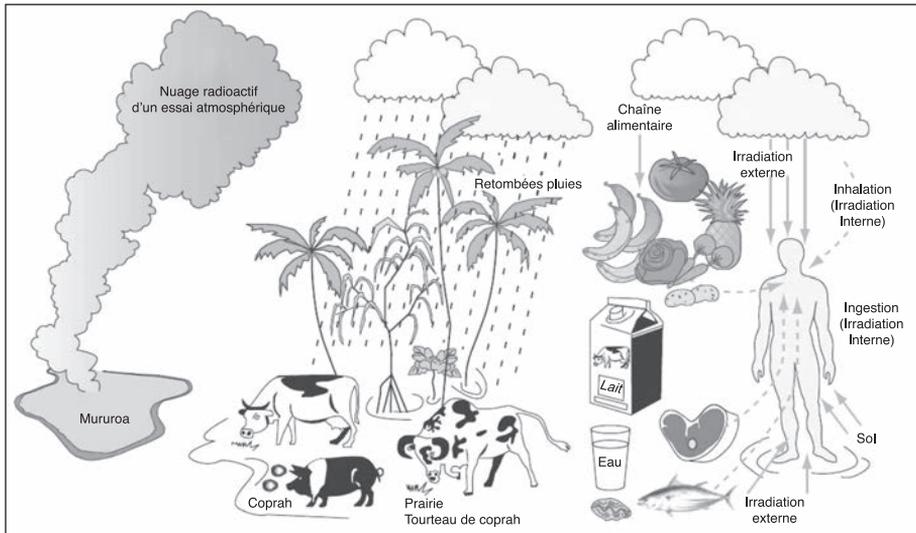


Figure 3.1 : Voies de transfert simplifiées des radionucléides dans l'environnement depuis leur libération lors d'une explosion nucléaire jusqu'aux produits des chaînes alimentaires conduisant à l'Homme (Ministère de la Défense, 2006)

50. DSND : Délégué à la Sûreté Nucléaire et à la radioprotection pour les activités et installations intéressant la Défense.

à l'IAEA de réaliser une évaluation indépendante sur les estimations rétrospectives publiées en 2006. Cette évaluation a été réalisée par un groupe de quatre experts internationaux en concertation avec le personnel de l'IAEA. Le rapport du Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives (CEA) en 2014 (CEA, 2014), écrit en réponse à l'étude de l'IAEA, a également été considéré dans cette analyse. Dans ce chapitre, les doses publiées par les autorités françaises sont comparées à celles de l'étude réalisée par l'Inserm (Drozdovitch et coll., 2008) ; le détail de la reconstruction de doses pouvant être trouvé dans la communication des docteurs Bouville et Drozdovitch, présentée dans ce rapport (voir la communication « *Dose assessment methods used to evaluate the radiation exposures from nuclear testing in the atmosphere, with emphasis on the tests conducted in French Polynesia* »).

Les reconstructions de doses dans le contexte des essais nucléaires suivent une méthodologie considérant les différentes voies d'exposition. Les différents modèles et hypothèses suivis dans chaque reconstruction sont basés sur les données disponibles. Le contexte d'exposition le plus proche des essais nucléaires menés par la France en Polynésie française étant celui des autres essais nucléaires du Pacifique, une rapide comparaison avec les doses associées aux essais américains dans les îles Marshall (les plus documentés en termes de reconstruction de dose) sera également proposée. La reconstruction des doses reçues par le personnel impliqué dans les essais nucléaires sera abordée sur la base des études publiées sur les personnels américains et australiens (Crouch et coll., 2009 ; Till et coll., 2014 ; Beck et coll., 2017).

Reconstruction dosimétrique en Polynésie française par les autorités françaises

Transfert des radionucléides dans l'environnement

Les radionucléides libérés lors des essais nucléaires sont les matières nucléaires non consommées (environ 10 % de la matière fissible sont en général consommés), les traceurs de réaction, les produits des réactions de fission, les produits des réactions d'activation des composants technologiques (engins, structures) et les produits d'activation des composants naturels de l'environnement : air, eau et sol. Tous ces éléments se retrouvent dans l'environnement dans des proportions qui dépendent du mélange initial et des conditions de l'explosion (Ministère de la Défense, 2006).

La probabilité de formation des produits de fission est variable et dépend de leur nombre de masse. Ces produits de fission, radioactifs, vont se transformer

à la suite de désintégrations en de nouveaux éléments. Ces désintégrations successives donnent naissance, par filiation isobarique, à une cascade de radionucléides dont les proportions relatives sont caractéristiques de l'essai réalisé. La désintégration radioactive des matières non consommées et des produits de fission, essentiellement par décroissance bêta, est souvent accompagnée de rayonnements gamma. Les produits de fission initiaux ainsi que leurs descendants évoluent dans le temps en fonction de leurs périodes radioactives respectives. En ayant connaissance du mélange initial non fractionné des produits de fission, l'évolution de la contribution relative de chaque radionucléide émetteur bêta à l'activité bêta globale peut être calculée en fonction du temps après l'explosion. La taille des particules est un facteur prépondérant à la répartition et à l'évolution de la radioactivité du mélange ; le dépôt de particules les plus lourdes s'effectuant plus rapidement.

La plupart des neutrons de fission associés au rayonnement initial sont des neutrons rapides. Ils sont essentiellement capturés par les noyaux des atomes de la matière nucléaire de l'engin testé, des matériaux du dispositif nécessaire à l'essai et des composantes naturelles de l'environnement proche. Ces réactions induisent la formation d'un cortège caractéristique de produits d'activation. L'évolution de la radioactivité issue des produits d'activation dépend des composantes de l'environnement (Ministère de la Défense, 2006).

Surveillance radiologique⁵¹

Le programme français de surveillance radiologique a mené des campagnes de mesures gamma et bêta global dans les biotopes (atmosphère, géosphère, hydrosphère) et la biocénose (échantillons terrestres et marins de produits de consommation, de sédiments, coraux, plancton, etc.). Entre 1966 et 1996, 30 000 échantillons biologiques ont été collectés et analysés (Ministère de la Défense, 2006). La participation aux essais d'intercomparaison impliquant plusieurs laboratoires internationaux a permis de valider les procédures et les résultats des mesures sur ces échantillons. Toutefois, la portée, la pertinence des mesures et la représentativité des échantillons peuvent être discutées (IAEA et CEA, 2010).

51. Les données de surveillance radiologique de l'environnement en Polynésie française ont fait l'objet de l'audition par le groupe d'experts d'un intervenant de l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire). Ces données sont détaillées dans la communication intitulée « Éléments de connaissance de l'IRSN concernant les retombées des essais nucléaires atmosphériques français sur la Polynésie », présentée dans ce rapport.

Calcul des doses de 2006

Les estimations des doses efficaces et à la thyroïde réalisées par les autorités françaises ont porté dans un premier temps sur les populations des îles Gambier, de Tureia et de Tahiti lors des essais nucléaires d'Aldébaran (2 juillet 1966), Encelade (12 juin 1971) et Centaure (17 juillet 1974), respectivement (DSND et CEA, 2006a). Une deuxième phase de cette évaluation a porté sur les populations des îles Gambier et de Tureia lors des essais de Rigel (24 septembre 1966), Arcturus (2 juillet 1967) et Phoebe (8 août 1971) (DSND et CEA, 2006b).

La méthode de calcul (figure 3.2) porte sur une estimation des doses associées aux principales voies d'exposition : les expositions externes liées au dépôt sur le sol et à l'immersion dans le panache ainsi que les contaminations internes liées à l'inhalation dans le panache et à l'ingestion d'eau et de produits alimentaires.

Le processus de reconstruction de doses choisi par les autorités françaises est fondé sur les mesures de dépôt au sol ($\text{Bq}\cdot\text{m}^{-2}$) en bêta global⁵², à partir desquelles l'activité volumétrique intégrée sur le temps ($\text{Bq}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-3}$) des aérosols présents dans le panache est estimée, par isotope, en fonction de sa vitesse de dépôt (V_d) en $\text{m}\cdot\text{s}^{-1}$:

$$\text{Activité volumétrique intégrée} = \text{Dépôt} / V_d$$

La répartition des radionucléides dans le dépôt au sol est déduite du calcul du terme source (en considérant décroissance et filiation). Environ 1 000 radioisotopes sont présents dans le terme source et les 70 qui contribuent majoritairement à l'activité globale sont considérés au moment du passage du panache (la liste des isotopes majoritaires en termes d'activité est donnée en annexe de chacun des rapports pour chaque test considéré) (DSND et CEA, 2006a et b). L'activité de chacun des 70 radioisotopes ainsi que leur variation dans le temps après la détonation sont obtenues à partir de la base JEFF (*Joint Evaluation Fission and Fusion File*) (Agence pour l'Énergie Nucléaire, 2005)⁵³.

52. L'utilisation de l'activité bêta globale est en soi peu satisfaisante pour les calculs de doses car elle nécessite de faire un certain nombre d'hypothèses. Disposer de l'activité par isotope permet une estimation plus fiable.

53. Agence pour l'Énergie Nucléaire. Base de données JEFF. *Joint Evaluation Fission and Fusion File*. 2005.

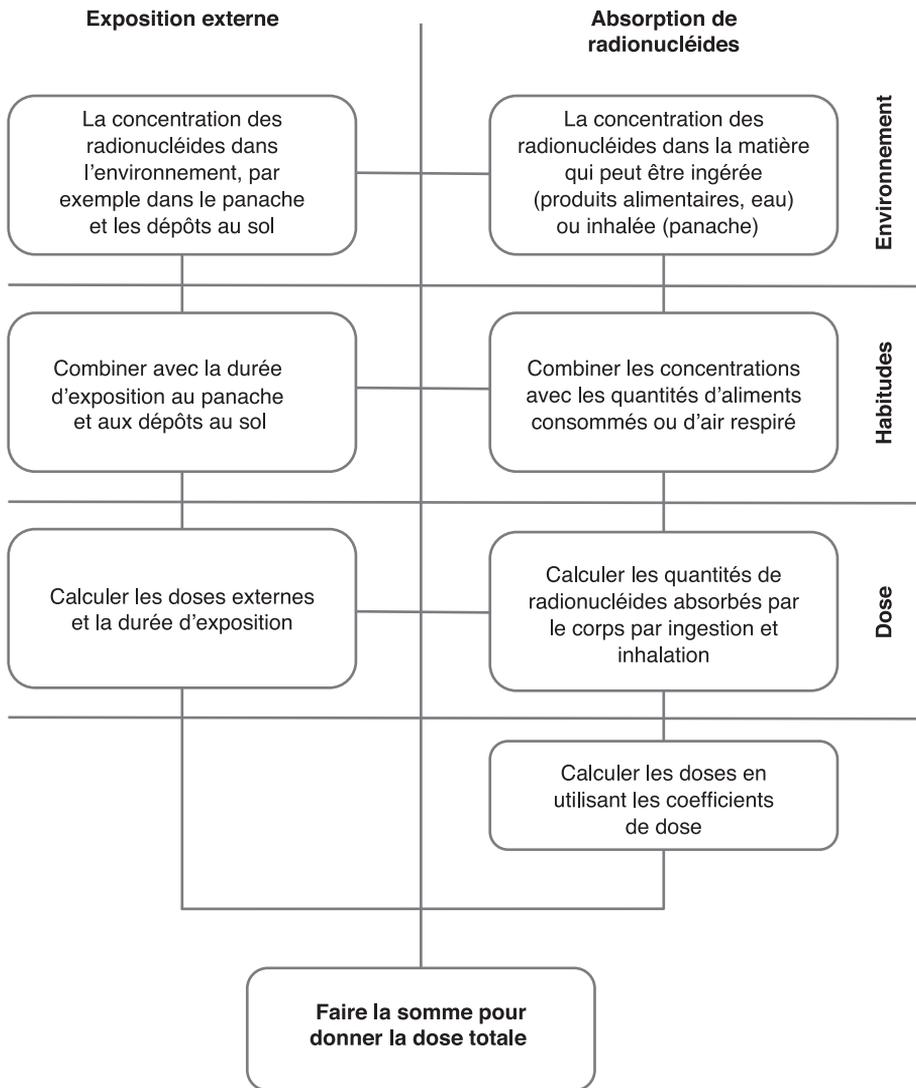


Figure 3.2 : Mode de calcul des doses (d'après IAEA et CEA, 2010)

Les hypothèses suivantes sont discutées dans le rapport de l'IAEA (IAEA et CEA, 2010) comme suit :

- « Le transport atmosphérique n'a pas provoqué de modification du spectre initial ». En pratique, des évolutions dans la répartition des radionucléides contribuant à l'activité bêta globale se produisent avec le temps : les radionucléides forment des particules de plus grande taille ou y sont rattachés, le dépôt des particules les plus grosses est plus rapide, la pluie peut également

affecter la répartition des radionucléides en éliminant préférentiellement les matières les plus solubles. L'incertitude associée à cette hypothèse est difficile à quantifier. Toutefois, une comparaison entre le pourcentage d'iode-131 contribuant à l'activité bêta globale calculée après le test Centaure et celui mesuré dans l'herbe de Pirae fait apparaître une bonne correspondance. L'hypothèse d'une répartition identique n'est donc *a priori* pas dénuée de fondement pour le dépôt d'iode ;

- l'incertitude sur la vitesse de dépôt est importante et dépend des conditions météorologiques. Les valeurs varient de 5×10^{-3} à $3 \times 10^{-1} \text{ m.s}^{-1}$, les plus élevées étant retenues dans le cas d'un transfert rapide et de pluie.

Irradiation externe par le panache

La dose efficace due à l'irradiation externe par le panache est égale à la somme des produits de l'activité volumétrique intégrée de chaque isotope présent dans le panache (voir ci-dessus) par les coefficients de dose efficace (pour la voie d'exposition externe par le panache, CD_{pch_i} en $\text{Sv}/(\text{Bq.s.m}^{-3})$) disponibles dans la littérature (Bellamy et coll., 2019) :

$$\text{Dose externe panache} = \sum_i (\text{Activité volumétrique intégrée}_i \times CD_{pch_i})$$

La durée du passage du panache au-dessus des îles était relativement courte (entre quelques dizaines et quelques centaines de minutes). La dose due à l'irradiation externe par le panache contribue, en général, de façon mineure à la dose totale, d'autant plus quand les habitants étaient confinés sous abris.

Irradiation externe par le dépôt

À partir de l'activité déposée estimée pour chacun des radionucléides à la suite des mesures en bêta global (voir ci-dessus), le débit de dose dû au dépôt en Sv.h^{-1} peut être déterminé, pour chaque isotope, à partir des coefficients de dose efficace (pour la voie d'exposition externe par le dépôt, $CD_{\text{Dépôt}_i}$ en $(\text{Sv.h}^{-1})/(\text{Bq.m}^{-2})$) disponibles dans la littérature (Bellamy et coll., 2019) :

$$\text{Débit de dose externe dépôt} = \sum_i (\text{Dépôt}_i \times CD_{\text{Dépôt}_i})$$

La dose due au dépôt est ensuite déterminée par intégration dans le temps en considérant la décroissance radioactive (constante radioactive $\lambda_{rad,i}$) de chacun des isotopes et en évaluant la durée d'exposition des individus :

$$\text{Dose externe dépôt} = \sum_i \frac{\text{débit dose dépôt}_i \times [1 - \exp(-\lambda_{rad,i} T)]}{\lambda_{rad,i}}$$

Les hypothèses suivantes ont été considérées quant à la durée d'exposition des individus :

- les habitants passent deux tiers de leur temps à l'extérieur des habitations et un tiers à l'intérieur ;
- si le panache arrive pendant la nuit, la dose externe due au dépôt est considérée comme négligeable pendant les 6 premières heures. L'hypothèse d'une protection à 100 % contre les rayonnements gamma surestime certainement la capacité des maisons tropicales légères à servir d'abri (IAEA et CEA, 2010).

Contamination interne par inhalation dans le panache

La dose par inhalation due à l'ensemble des isotopes est égale à la somme des produits de l'activité volumétrique intégrée sur le temps de passage pour chaque isotope présent dans le panache par le débit respiratoire (QR_j en $m^3.s^{-1}$) et le coefficient de dose efficace ou de dose à la thyroïde (pour la voie d'inhalation, $CD\ inhal_{i,j}$ en $Sv.Bq^{-1}$) :

$$Dose\ inhalation = \sum_i (Activité\ volumétrique\ intégrée_i \times QR_j \times CD\ inhal_{i,j})$$

La dose à la thyroïde est essentiellement due à l'iode radioactif et aux tellures (tels que ^{131}I , ^{132}I , ^{133}I , ^{135}I , ^{132}Te) :

- si une vitesse de dépôt moyenne est appliquée à tous les radionucléides, cela peut entraîner une surestimation de l'activité volumétrique intégrée de l'iode radioactif dans l'air et par conséquent une surestimation de la dose à la thyroïde car l'iode et ses composés se déposent plus rapidement que les autres radionucléides (IAEA et CEA, 2010) ;
- dans la plupart des cas, la contribution de la dose due à l'inhalation à la dose efficace totale ou à la dose à la thyroïde totale n'est pas majeure. Toutefois, là où la consommation d'eau et d'aliments produits localement est faible, l'inhalation peut devenir la voie prédominante contribuant à la dose interne ou contribuant significativement à la dose totale (IAEA et CEA, 2010).

La figure 3.3 propose une représentation schématique du calcul des doses réalisé par les autorités françaises pour les voies d'exposition associées au dépôt et au panache.

Contamination interne par ingestion

La contamination par ingestion regroupe l'incorporation de radionucléides via l'eau de boisson, les produits agricoles produits localement et les produits de la mer. La contribution relative de ces trois composantes dépend des conditions de vie locales et des habitudes alimentaires des populations. Les

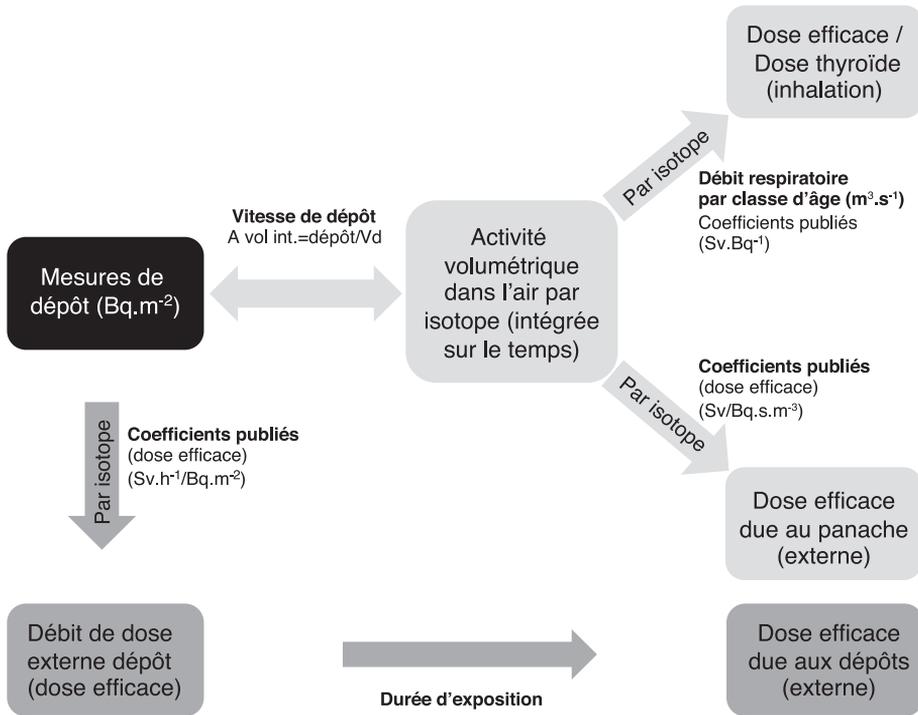


Figure 3.3 : Représentation schématique du calcul des doses efficaces et à la thyroïde pour les voies d'exposition interne et externe associées au dépôt et au panache

A vol int. : Activité volumétrique intégrée ; Vd : Vitesse de dépôt

doses dues à l'ingestion de produits contaminés par les retombées radioactives dépendent de la consommation et donc de l'âge des individus.

Les calculs des doses par ingestion se font à partir des activités mesurées dans les aliments, sauf pour les légumes feuilles (cf. *infra*). La répartition des activités des isotopes dans les aliments à la date considérée est supposée identique à la répartition des activités dans le dépôt, calculée à partir de l'évolution dans le temps du terme source. Cette approximation ne tient pas compte des facteurs d'interception par les plantes qui sont différents selon les formes chimiques des radioisotopes.

La dose par ingestion se calcule par la somme, pour les différents isotopes, des produits de l'activité (Bq.kg⁻¹) par la consommation (en kg) et le coefficient de dose par ingestion (soit en dose efficace, soit en dose à la thyroïde CD ing_{i,j} en Sv.Bq⁻¹) (comme schématisé dans la figure 3.4) :

$$Dose\ ingestion = \sum_i (Act\ aliment_i \times conso_j \times CDing_{i,j})$$



Figure 3.4 : Représentation schématique du calcul des doses efficaces et à la thyroïde dues à l'ingestion de produits de consommation

Pour les légumes feuilles, l'activité de chaque radionucléide due au dépôt direct lors du passage du panache est estimée à partir de l'activité déposée au sol, du rapport de captation (RC) et du rendement de culture (Rdt en kg.m^{-2}) :

$$\text{Activité aliment}_i = \text{Dépôt}_i \times \text{RC} / \text{Rdt}$$

L'activité intégrée en Bq.j.kg^{-1} est estimée pour prendre en compte les décroissances biologiques et radioactives en divisant l'activité par le facteur de décroissance efficace λ_{eff} (en jour^{-1}) :

$$\text{Activité intégrée aliment}_i = \text{Activité aliment}_i / \lambda_{\text{eff}i}$$

La dose par ingestion est estimée comme le produit de l'activité intégrée par la consommation journalière et le coefficient de dose (soit en dose efficace, soit en dose à la thyroïde, $\text{CD ing}_{i,j}$) :

$$\text{Dose ingestion} = \sum_i (\text{Act intégrée aliment}_i \times \text{conso}_i \times \text{CDing}_{i,j})$$

La consommation d'aliments issus de l'agriculture locale a contribué de manière significative à la dose efficace interne et à la dose à la thyroïde sur tous les sites de Polynésie française considérés. Sur les petites îles sans bétail, la contamination directe par les végétaux est prédominante. À Tahiti, l'incorporation de radionucléides due à la consommation de lait s'ajoute à celle issue des végétaux (la consommation d'œufs et de viande ne contribuant que de façon minoritaire).

Plusieurs points spécifiques peuvent être discutés comme suit (IAEA et CEA, 2010) :

- la dose interne a été estimée par intégration sur le temps de la concentration d'activité initiale dans l'eau de boisson sur une période allant jusqu'à un mois, ce qui semble suffisant pour les principaux contributeurs dont l'iode radioactif. Dans ce processus d'intégration, la dilution de l'eau contaminée par l'eau de source ou l'eau de pluie n'a pas été prise en compte, entraînant une surestimation de la dose provenant de la consommation d'eau de boisson ;

- la composition isotopique des radionucléides contenus dans les aliments varie énormément. Alors que la composition isotopique des radionucléides déposés sur les plantes est généralement similaire à celle des retombées, les radionucléides retrouvés dans les tissus animaux et dans le lait sont essentiellement des radionucléides solubles ayant en général des coefficients de dose par ingestion nettement plus élevés que les radionucléides insolubles. L'utilisation directe de l'activité bêta globale des échantillons de produits animaux entraîne une sous-estimation de la dose due à l'ingestion si on considère que la composition des radionucléides de l'activité bêta globale dans les aliments d'origine animale est la même que celle constatée dans le dépôt initial des retombées. L'estimation de la dose chez les habitants de Tahiti est basée sur l'activité volumétrique propre à l'iode radioactif (^{131}I) dans le lait, éliminant la possibilité de sous-estimation ;
- la composition isotopique des radionucléides dans les poissons et les mollusques étant considérée comme identique à celle observée dans les retombées, on peut s'attendre à une surévaluation des doses, en particulier à la thyroïde, car le facteur de transfert entre l'eau de mer et la chair des mollusques est en général plus faible pour l'iode que pour les autres éléments.

Calcul des doses de 2014

L'objectif principal du rapport publié par le CEA en 2014 est de compléter la première évaluation réalisée en 2006 en considérant non seulement les retombées immédiates mais également les retombées plus tardives ayant affecté la population polynésienne sur l'ensemble de la période de 1966 à 1974.

Le calcul des doses est basé sur les mesures de radioactivité effectuées dans les différents milieux (air, produits alimentaires) en considérant les spectres de six radionucléides contribuant à l'activité bêta globale selon le tableau 3.I.

Les retombées dites différées ont touché des zones habitées plusieurs jours ou semaines après les essais, permettant une dispersion des aérosols et une décroissance radioactive des radionucléides à vie courte. Les doses de contamination interne (inhalation et ingestion) issues de ces retombées ont été calculées pour l'ensemble des populations d'adultes et d'enfants répartis en cinq classes d'âges entre 1966 et 1974.

Les résultats finaux sont présentés sous forme de tableau dans lequel les doses moyennes annuelles efficaces sont présentées pour chaque île, par voie de contamination, de façon globale pour l'ensemble de la période pour le cas des retombées différées. Les doses issues des retombées immédiates sont

Tableau 3.I : Contribution relative des 6 radionucléides prédominants à l'activité bêta globale (d'après CEA, 2014)

Radionucléide	Spectre considéré (%)	
	Tuamotu, Gambier, Australes et Marquises	Îles de la Société
¹³⁷ Cs	26,6	6,6
⁹⁰ Sr	6,3	1,8
⁶⁵ Zn	43	66,5
⁹⁵ Zr	2	5,1
⁶⁰ Co	6,7	2
¹⁰⁶ Ru	15,4	17,9

également résumées dans le tableau par île et par essai. À partir de ces valeurs de doses, un individu peut reconstituer la dose qu'il a reçue en fonction de son âge, son lieu de résidence et le temps de séjour.

Doses reçues par la population polynésienne

Doses issues des retombées immédiates

Les tableaux 3.II et 3.III reproduisent les doses reçues par la population polynésienne telles qu'elles ont été publiées dans les derniers rapports (IAEA et CEA, 2010 ; CEA, 2014).

Les voies prédominantes d'exposition varient pour les différents tests et les doses considérées. Si la dose efficace chez l'adulte est considérée, la dose externe due au dépôt contribue largement à la dose totale pour les populations :

- de Tureia après les tests Arcturus et Encelade ;
- des îles Gambier après le test Aldébaran ;
- de Hitiaa et Taravao après le test Centaure.

La contamination par le panache est également une voie prédominante d'exposition à Taravao après le test Centaure. La dose due à la consommation de produits de la mer est prédominante pour les populations adultes de Tureia après les tests Arcturus et Rigel et les adultes de Pirae après le test Centaure (de façon comparable avec la consommation de légumes). La consommation d'eau est la voie prédominante d'exposition pour les adultes des Îles Gambier après les tests Rigel et Phoebe.

Tableau 3.II : Estimation de la dose efficace chez l'adulte (mSv) (d'après IAEA et CEA, 2010)

Test - Zone	Inhalation pendant le passage du panache (mSv)	Dose externe due au panache (mSv)	Dose externe due au dépôt au sol (mSv)	Légumes (mSv)	Lait (mSv)	V viande, etc. (mSv)	Produits de la mer (mSv)	Eau (mSv)	Total (mSv)
Rigel – Tureia	0,002	Négligeable	0,05	Absence de données	Absence de données	Absence de données	0,002-0,074	0,01-0,02	0,07-0,15
Arcturus – Tureia	0,012-0,07	0,002-0,01	0,7	0,013	Absence de données	Absence de données	0,03-2,4	0,03	0,8-3,2
Encélade – Tureia	0,004-0,024	Négligeable	1,1	0,004	Absence de données	Absence de données	0,06-0,3	0,06-0,45	1,2-1,9
Albébaran – Îles Gambier	0,12-1,2	0,02-0,2	2,9	0,09-1,4	Absence de données	Absence de données	0,001-0,8	0-0,12	3,1-6,6
Rigel – Îles Gambier	Négligeable	Négligeable	0,019	0,012	Absence de données	Absence de données	0,0006-0,026	0,1-0,17	0,1-0,2
Phoebe – Îles Gambier	0,0005-0,002	0,0005-0,002	0,11	0,025-0,64	Absence de données	Absence de données	0,006-0,019	0,1-1,8	0,24-2,6
Centaure – Piraé	0,046	0,002	0,053	0,15	0,03	0,046	0,11	0,016	0,5
– Hitiaa	0,52	0,025	1,2	0,41	0,2	0,025	0,18	0,03	2,6
– Taravao	1,9	0,09	1,1	0,23	0,03	0,025	0,18	0,0045	3,6

Tableau 3.III : Estimation de la dose équivalente à la thyroïde chez l'enfant de 1-2 ans (mSv) (d'après IAEA et CEA, 2010)

Test – Zone	Inhalation pendant le passage du panache (mSv)	Dose externe due au panache (mSv)	Dose externe due au dépôt au sol (mSv)	Légumes (mSv)	Lait (mSv)	Viande, etc. (mSv)	Produits de la mer (mSv)	Eau (mSv)	Total (mSv)
Rigel – Tureia	0,03	Négligeable	0,05	Absence de données	Absence de données	Absence de données	0,056-1,1	0,52-0,88	0,65-2,1
Arcturus – Tureia	0,2-1,4	Négligeable	0,7	0,2-0,22	Absence de données	Absence de données	0,56-34,6	1,24	2,2-38
Encélade – Tureia	0,14-0,82	Négligeable	1,1	0,04	Absence de données	0,007-0,056	0,67-4,5	3,0-21,1	4,9-27,6
Albébaran – Îles Gambier	3-30	0,02-0,2	2,9	1,3-19	Absence de données	Absence de données	0,02-22,8	0,0-6,0	7,2-81
Rigel – Îles Gambier	0,011	Négligeable	0,019	0,13	Absence de données	Absence de données	0,02-0,38	4,4-7,3	4,6-7,8
Phoebe – Îles Gambier	0,01-0,039	Négligeable	0,11	0,34-9	Absence de données	Absence de données	0,18-0,58	4,3-88,2	4,8-98
Centaure – Piraé	0,57	0,002	0,053	4,3	4,5	1,28	2,86	0,6	14
– Hitiaa	6,4	0,025	1,2	11,9	25	0,68	3,4	1,3	50
– Taravao	24	0,09	1,1	6,9	4,5	0,61	3,4	0,22	41

Chez l'adulte, les doses efficaces intégrées sur une période donnée varient de 0,07-0,15 mSv sur Tureai après le test Rigel à 3,1-6,6 mSv sur les îles Gambier après le test Aldébaran.

Si la dose à la thyroïde chez les jeunes enfants (1-2 ans) est considérée, les voies prédominantes de contamination sur Tureia suite à l'essai Rigel sont la consommation de produits de la mer et d'eau. La voie de contamination prédominante sur Tureia suite à l'essai Arcturus est la consommation de produits de la mer alors qu'il s'agit de la consommation d'eau suite à l'essai Encelade. Les voies de contamination prédominantes sur les îles Gambier sont l'inhalation dans le panache et la consommation de légumes et de produits de la mer après Aldébaran. La consommation d'eau est la voie prédominante sur les îles Gambier après Rigel et Phoebe. Suite à l'essai Centaure, les voies de contamination prédominantes sont :

- la consommation de légumes, lait, produits animaux, produits de la mer à Pirae ;
- l'inhalation dans le panache, la consommation de légumes et de lait à Hitiaa et Taravao.

Chez l'enfant, les doses équivalentes à la thyroïde varient de 0,6 mSv pour l'essai Rigel jusque potentiellement 98 mSv sur les îles Gambier après l'essai Phoebe.

Doses issues des retombées tardives

Les doses issues des retombées tardives qui ont été estimées ultérieurement pour l'ensemble de la Polynésie peuvent être ajoutées aux doses issues des retombées immédiates en fonction de l'âge et du lieu de résidence. Le tableau 3.IV présente les valeurs de doses efficaces annuelles pour les contaminations par inhalation et ingestion pour les 5 classes d'âge considérées et chez l'adulte.

On notera que toutes les doses efficaces issues des retombées tardives sont inférieures à 0,6 mSv.

Comparaison avec les doses estimées par ailleurs

Doses estimées dans le cadre de l'étude Inserm (Drozdovitch et coll., 2008)

Une estimation des doses a été réalisée de façon indépendante dans le cadre de l'étude cas-témoins de l'Inserm pour 229 cas de cancer de la thyroïde et 373 témoins (de Vathaire et coll., 2010). Le détail des calculs effectués dans

Tableau 3.IV : Dose efficace annuelle (mSv) issue des retombées tardives potentiellement reçues entre 1966 et 1974 (d'après CEA, 2014)

Localisation (essais de référence)	Période d'exposition	Voie d'exposition	Âge (années)						Adulte
			0-1	1-2	2-7	7-12	12-17	Adulte	
Tureia	1966-1974	Inhalation	0,12	0,05	0,05	0,07	0,08	0,07	0,07
	1966-1974	Ingestion	0	0,51	0,38	0,43	0,53	0,39	0,39
Rigel	Jan. à déc. 1966	Inhalation	0,018	0,0026	0,0024	0,0024	0,0023	0,002	0,002
Arcturus	Jan. à déc. 1967	Inhalation	0,013-0,08	0,019-0,11	0,017-0,1	0,016-0,1	0,015-0,09	0,012-0,07	0,012-0,07
Encelade	Jan. à déc. 1971	Inhalation	0,007-0,04	0,01-0,062	0,009-0,05	0,006-0,03	0,005-0,03	0,004-0,02	0,004-0,02
Rigel	Jan. à déc. 1966	Ingestion	0,04-0,06	0,05-0,18	0,02-0,12	0,02-0,12	0,02-0,13	0,01-0,09	0,01-0,09
Arcturus	Jan. à déc. 1967	Ingestion	0,08	3,2	2,67	2,95	3,34	2,4	2,4
Encelade	Jan. à déc. 1971	Ingestion	0,2-1,4	0,35-2,3	0,18-1,12	0,19-1,15	0,18-1	0,13-0,76	0,13-0,76
Rigel	Jan. à déc. 1966	Exposition externe	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
Arcturus	Jan. à déc. 1967	Exposition externe	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
Encelade	Jan. à déc. 1971	Exposition externe	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1	1,1
Réao		Inhalation	0,11	0,05	0,05	0,06	0,07	0,07	0,07
		Ingestion	0	0,21	0,14	0,17	0,24	0,16	0,16
Puka Rua		Inhalation	0,04	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
		Ingestion	0	0,22	0,15	0,18	0,26	0,18	0,18
Hao		Inhalation	0,02	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
		Ingestion	0	0,31	0,22	0,22	0,25	0,19	0,19

Tableau 3.IV (suite) : Dose efficace annuelle (mSv) issue des retombées tardives potentiellement reçues entre 1966 et 1974 (d'après CEA, 2014)

Localisation (essais de référence)	Période d'exposition	Voie d'exposition	Âge (années)						
			0-1	1-2	2-7	7-12	12-17	Adulte	
Tuamotu (hors Turai, Réao, Puka Rua, Hao)		Inhalation	0,13	0,06	0,06	0,07	0,08	0,08	0,08
		Ingestion	0	0,39	0,27	0,29	0,34	0,24	0,24
Îles Gambier		Inhalation	0,28	0,13	0,13	0,16	0,18	0,17	0,17
		Ingestion	0	0,1	0,08	0,1	0,12	0,08	0,08
Aldébaran	Juil. à déc. 1966	Inhalation	0,14-1,4	0,22-2,2	0,19-1,9	0,18-1,8	0,16-1,6	0,12-1,2	0,12-1,2
Rigel	Sept 66-Mar 67	Inhalation	0,00065	0,00094	0,00085	0,00088	0,00082	0,00071	0,00071
Phoebé	Août 71-Jan 72	Inhalation	0,002	0,0031	0,0027	0,0026	0,0024	0,0021	0,0021
Aldébaran	Juil. à déc. 1966	Ingestion	0,31	4,2	3,4	2,9	3,26	2,41	2,41
Rigel	Sept 66-Mar 67	Ingestion	0,25-0,42	0,39-0,65	0,25-0,42	0,18-0,3	0,15-0,23	0,11-0,18	0,11-0,18
Phoebé	Août 71-Jan 72	Ingestion	0,24-4,5	0,41-7,8	0,27-5,3	0,2-2,8	0,17-3,3	0,13-2,5	0,13-2,5
Aldébaran	Juil. à Déc. 1966	Exposition externe	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1	3,1
Rigel	Sept 66-Mar 67	Exposition externe	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
Phoebé	Août 71-Jan 72	Exposition externe	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11	0,11
Hitiāa/Taravao (Îles Société)		Inhalation	0,34	0,12	0,12	0,15	0,15	0,15	0,15
		Ingestion	0	0,32	0,15	0,13	0,13	0,10	0,10
Centaura	Juil. à déc. 1974	Inhalation	0,37	0,57	0,53	0,56	0,55	0,52	0,52
Centaura	Juil. à déc. 1974	Ingestion	4,28	3,47	1,83	1,4	1,1	0,84	0,84
Centaura	Juil. à déc. 1974	Exposition externe	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2

Tableau 3.IV (fin) : Dose efficace annuelle (mSv) issue des retombées tardives potentiellement reçues entre 1966 et 1974 (d'après CEA, 2014)

Localisation (essais de référence)	Période d'exposition	Voie d'exposition	Âge (années)					
			0-1	1-2	2-7	7-12	12-17	Adulte
Îles de la Société		Inhalation	0,38	0,14	0,14	0,17	0,18	0,17
Centaure	Juil. à déc. 1974	Ingestion	0	0,15	0,09	0,09	0,11	0,08
Centaure	Juil. à déc. 1974	Inhalation	0,032	0,05	0,046	0,049	0,048	0,046
Centaure	Juil. à déc. 1974	Ingestion	0,7	1,1	0,6	0,5	0,5	0,35
Archipel des Australes		Exposition externe	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05
		Inhalation	0,19	0,09	0,09	0,11	0,12	0,12
		Ingestion	0	0,13	0,08	0,11	0,16	0,1
Archipel des Marquises		Inhalation	0,4	0,18	0,19	0,23	0,26	0,25
		Ingestion	0	0,06	0,04	0,05	0,08	0,06

cette étude est présentée dans la communication des docteurs Bouville et Drozdovitch (voir la communication en fin du rapport : « *Dose assessment methods used to evaluate the radiation exposures from nuclear testing in the atmosphere, with emphasis on the tests conducted in French Polynesia* »). La reconstruction est basée sur les données envoyées à l'UNSCEAR : l'activité bêta globale dans l'air mesurée sur les filtres ; les mesures en ^{131}I et ^{137}Cs dans le lait (Tahiti) et les mesures en gamma total dans les produits alimentaires, combinées avec les données publiées dans le cadre des tests conduits dans le Nevada pour obtenir les activités dans le dépôt (Hicks, 1981). Les principales voies d'exposition considérées sont : les expositions externes liées au dépôt au sol, l'inhalation et l'ingestion d'I-131 et les contaminations par les iodes à vie courte (^{132}I , ^{133}I , ^{135}I), le ^{132}Te et le ^{137}Cs .

En complément des données mesurées, la reconstruction est basée sur l'information collectée au niveau individuel par questionnaire : l'âge, les lieux de résidence, le type de construction de chaque résidence, les habitudes alimentaires à l'âge de 15 ans, les sources de consommation d'eau et la durée d'allaitement.

Les données présentées dans ce chapitre sont celles publiées en 2008⁵⁴.

Les doses absorbées à la thyroïde estimées pour les 602 individus participant à l'étude sont présentées par voie d'exposition dans le tableau 3.V.

Tableau 3.V : Doses absorbées à la thyroïde estimées pour les cas et les témoins participant à l'étude, selon les voies d'exposition (d'après Drozdovitch et coll., 2008).

Voie d'exposition	Dose à la thyroïde (mGy)		
	Min	Moyenne	Max
Contamination en ^{131}I	0,003	2,0	28
Contamination en ^{132}I , ^{133}I , ^{135}I et ^{132}Te	0,0008	0,4	10
Exposition externe	0,004	0,2	2,6
Ingestion de $^{134,137}\text{Cs}$	0,0006	0,1	0,8
Total	0,03	2,7	37

54. En février 2020, Drozdovitch et coll. ont publié une étude portant sur le dépôt au sol des radionucléides en Polynésie française, à partir de données de rapports déclassifiés en 2013 (Drozdovitch V, de Vathaire F, Bouville A. *Ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests at Mururoa and Fangataufa atolls. J Environ Radioact 2020 ; 214-215 : 106176*). Dans cette étude, Drozdovitch et coll. font référence à leur publication portant sur de nouvelles estimations des doses à la thyroïde dans la population de Polynésie française (Drozdovitch V, Bouville A, Taquet M, et al. *Thyroid doses to french polynesians resulting from atmospheric nuclear weapons tests : estimates based on radiation measurements and population lifestyle data. Health Phys 2020, sous presse*). Les résultats de ces deux études sont présentés dans la communication « *Dose assessment methods used to evaluate the radiation exposures from nuclear testing in the atmosphere, with emphasis on the tests conducted in French Polynesia* », en fin du rapport.

Les valeurs rapportées dans le tableau 3.VI permettent une comparaison en termes de dose efficace. En général, les doses sont du même ordre de grandeur dans les deux études.

Doses estimées pour la population des îles Marshall

Soixante-sept essais nucléaires américains ont été réalisés sur les îles Marshall dans le Pacifique sur la période 1946-1958 résultant pour 20 d'entre eux en l'exposition des populations civiles. L'essai Castle Bravo (1^{er} mars 1954) a produit, du fait des conditions météorologiques, des retombées sur l'est de l'atoll de Bikini, ayant conduit à l'exposition des populations. Dans les 19 jours qui ont suivi ce test, des mesures d'iode-131 dans les urines ont été réalisées pour un groupe d'adultes de Rongelap, Ailinginae et Rongerik. Des anthroporadiométries⁵⁵ et des évaluations biologiques supplémentaires ont également pu être réalisées dans les mois et les années qui ont suivi les tests. Ces mesures représentent une source majeure d'information pour l'estimation des doses de contamination interne (Simon et coll., 2010a).

Les doses ont été estimées pour 26 groupes d'individus habitant sur 23 atolls et îles (Simon et coll., 2010a et b ; Beck et coll., 2010 ; Bouville et coll., 2010 ; Harris et coll., 2010 ; Ibrahim et coll., 2010 ; Moroz et coll., 2010). Les doses ont également été estimées pour les habitants de Rongelap qui se trouvaient à Ailinginae ou sur les atolls du Sud au moment du test Castle Bravo et pour les militaires se trouvant sur Rongerik. Les doses absorbées à la thyroïde, à la moelle osseuse, à la paroi de l'estomac et du côlon ont été estimées par catégories d'âge : 1 an, 1-2 ans, 3-7 ans, 8-12 ans, 13-17 ans et adultes (tableau 3.VII). Les estimations de doses annuelles entre 1948 et 1970 ont été dérivées pour des personnes représentatives de chaque groupe, c'est-à-dire des personnes ayant des habitudes de vie, une alimentation et des caractéristiques anthropomorphiques considérées comme représentatives de leur âge et genre. Les doses ont été estimées pour 3 voies d'exposition :

- expositions externes dues au dépôt au sol ;
- contamination interne aiguë issue des retombées immédiates (63 radionucléides considérés) ;
- contamination interne chronique issue de la présence continue des radionucléides à vie longue (⁵⁵Fe, ⁶⁰Co, ⁶⁵Zn, ⁹⁰Sr et ¹³⁷Cs).

55. L'anthroporadiométrie consiste à mesurer l'activité des rayonnements X et gamma directement émis à l'extérieur de l'organisme par les radionucléides répartis soit de façon homogène au niveau du corps entier, soit de façon spécifique au sein d'un tissu ou organe (par ex. la thyroïde) (Source : IRSN).

Tableau 3.VI : Comparaison entre les doses efficaces (mSv) estimées par les autorités françaises (CEA) (IAEA et CEA, 2010) et celles estimées par Drozdovitch et coll. (Drozdovitch et coll., 2008)

Test	Zone	Inhalation (mSv)		Dose Externe Dépôt (mSv)		Ingestion Légumes (mSv)		Ingestion Eau (mSv)		Ingestion Lait (mSv)	
		CEA	Drozdovitch	CEA	Drozdovitch	CEA	Drozdovitch	CEA	Drozdovitch	CEA	Drozdovitch
Rigel	Tureia	0,002		0,05				0,01-0,02			
Arcturus	Tureia	0,012-0,07	0,035	0,7	0,4	0,013		0,03			
Encelade	Tureia	0,004-0,024	0,03	1,1	1	0,004		0,06-0,46			
Albébaran	Gambier	0,12-1,2	0,4	2,9	3,9	0,09-1,4	1,9	0-0,12	0,13		
Rigel	Gambier	Négligeable		0,019		0,012		0,1-0,17			
Phoebe	Gambier	0,0005-0,002	0,04	0,11	0,4	0,025-0,64	0,3	0,1-1,8	0,013		
Centaure	Tahiti		0,01		0,4		0,08				0,4
Centaure	Pirae	0,046		0,053		0,15		0,016		0,03	
Centaure	Hitiia	0,52		1,2		0,41		0,03		0,2	
Centaure	Taravao	1,9		1,1		0,23		0,0045		0,03	

Tableau 3.VII : Doses totales (interne et externe) pondérées par la taille de la population pour les adultes de 4 groupes d'atolls et/ou communautés, regroupés par niveau de dépôt en ¹³⁷Cs – Îles Marshall (Simon et coll., 2010a)

Atoll ou population	Lieu d'exposition	Dose totale à la moelle mGy (gamme)*	Dose totale à la thyroïde mGy (gamme)*
Southern latitude	Ailinglaplap, Arno, Aur, Ebon, Jaluit, Île Kili, Lae, Île Lib, Majuro, Maloelap, Mili, Namorik, Namu, Ujae	10 (6,1-43)	30 (17-75)
Mid-latitude	Ailuk, Kwajalein, Likiep, Île Mejit, Ujelang, Wotho, Wotje	37 (24-65)	130 (89-220)
Utrik	Utrik et atoll de transfert	160	890
Île Rongelap / Ailinginae/Évacués de Rongerik	Rongelap, Ailinginae, Rongerik, atoll de transfert	1 000 (500-1 600)	5 900 (3 000-9 200)
Tous	Tous	29 (6,1-1 600)	124 (17-9 200)

* Entre parenthèses sont données les doses totales minimales et maximales dans chacun des groupes.

Les doses totales absorbées par les différents organes sur l'ensemble de la période 1948-1970 varient en fonction de l'année de naissance. Les personnes adultes au moment des tests ont reçu des doses beaucoup plus faibles que les jeunes enfants. Les doses absorbées à la thyroïde varient de 33 mGy pour les adultes de Majuro à 23 000 mGy pour les enfants de Rongelap (Simon et coll., 2010a). Il semble important de noter que les doses estimées pour la population des îles Marshall, du fait de son degré d'exposition, sont en moyenne très largement supérieures aux doses estimées pour la population polynésienne.

Estimation des doses reçues par le personnel lors des essais nucléaires

Surveillance des personnels en Polynésie française (Ministère de la Défense, 2006)

Les personnels impliqués dans les essais nucléaires français étaient soit du personnel relevant du ministère de la Défense, soit du personnel du CEA ou des sous-traitants.

Expositions externes

Le suivi dosimétrique des travailleurs susceptibles d'être exposés était effectué à partir de la mesure de la dose individuelle et du contrôle des niveaux d'irradiation des zones où évoluait le personnel :

- durant la période des essais atmosphériques des dosimètres photographiques étaient utilisés pour effectuer la dosimétrie individuelle réglementaire du personnel. Compte tenu des techniques de mesure, le seuil d'enregistrement des doses était fixé à 0,2 mSv, les doses inférieures à ce seuil étant considérées comme nulles ;
- pendant la dernière décennie des essais souterrains, le dosimètre photographique a été remplacé par des dosimètres thermoluminescents pour les personnels de catégorie B susceptibles d'être les moins exposés parmi les personnels surveillés.

D'autres moyens de mesure comme le stylo électromètre (stylodosimètre) et le débitmètre intégrateur ont été utilisés pour permettre un accès plus rapide à la dose reçue. Ils avaient un rôle d'alerte et de redondance de la mesure. Au moment d'un essai atmosphérique et pour toutes les missions qui pouvaient entraîner un risque d'exposition, trois moyens dosimétriques pouvaient, selon les groupes de travailleurs concernés, être simultanément mis en œuvre : le dosimètre photographique réglementaire, le dosimètre thermoluminescent et le stylo électromètre.

Entre 1966 et 1974, lors des essais atmosphériques, 52 750 personnes ont bénéficié d'une surveillance dosimétrique. L'analyse des résultats de la surveillance de ces travailleurs montre que 3 425 d'entre eux ont été exposés. Des doses annuelles supérieures à 5 mSv ont été enregistrées dans 291 cas. Le dépassement de la limite réglementaire annuelle de dose (50 mSv) est rapporté pour 3 cas. En général, les expositions les plus fortes ont été reçues par les équipages des avions chargés d'effectuer des prélèvements d'aérosols atmosphériques au travers ou à proximité du nuage radioactif. Ces prélèvements étaient effectués soit en pénétrant le nuage afin de recueillir le dépôt des aérosols sur des filtres montés sur l'avion, soit en tirant des fusées munies de filtres à travers le nuage.

Entre 1975 et 1996, lors des essais souterrains, plus de 5 200 travailleurs ont fait l'objet d'une surveillance dosimétrique ; 2 124 doses annuelles supérieures à 0,2 mSv ont été enregistrées dont 10 comprises entre 5 et 15 mSv et une seule comprise entre 15 et 30 mSv.

Exposition interne

Pendant toute la période des essais nucléaires, la recherche d'une éventuelle exposition interne consécutive à l'inhalation ou à l'ingestion d'éléments radioactifs s'est appuyée sur les résultats des mesures anthroporadiométriques qui permettent de déterminer le spectre et l'activité des radionucléides émetteurs gamma incorporés dans l'organisme, et des mesures de l'activité des

radionucléides présents dans les urines, les fèces et les prélèvements nasaux.

Les essais Pégase et Melpomène effectués respectivement les 27 juillet 1970 et 28 juillet 1973 ont entraîné l'exposition interne de travailleurs. Les examens anthroporadiométriques et radiotoxicologiques réalisés sur le personnel ayant exécuté des travaux d'assainissement d'une étroite bande corallienne touchée par une retombée de plutonium ont révélé des doses efficaces internes comprises entre 20 et 320 μSv avec une moyenne de 170 μSv . Les doses mesurées à l'aide des dosimètres individuels (exposition externe) pour ces personnels étaient comprises entre 0,5 et 5 mSv avec une moyenne de 2 mSv. D'autres opérations d'assainissement ont été réalisées sur la zone où ont eu lieu les essais de sécurité entre 1981 et 1988. La dose maximale reçue lors de ces opérations a été estimée à 3,9 mSv.

Les résultats des anthroporadiométries ont également permis d'estimer les doses équivalentes à la thyroïde du personnel engagé dans les travaux d'assainissement suite à l'essai Pégase entre 0,6 et 1,5 mSv. Lors des essais souterrains, une fraction de l'iode présent dans l'eau de la cavité créée par l'essai pouvait remonter en surface lors des opérations de post-forage et se déposer sur les outils utilisés. Un risque d'exposition pour les équipes de forage et de radioprotection présentes sur la plateforme des post-forages justifiait une surveillance spécifique.

Les chantiers d'assainissement ouverts après les essais de sécurité et les expériences réalisées dans l'installation Meknès ainsi que durant les opérations de post-forage ont provoqué l'exposition de personnel dont les doses reçues n'ont pas dépassé 30 mSv.

Estimation des doses du personnel australien dans les essais nucléaires britanniques

Entre 1952 et 1957, 16 000 Australiens (civils et militaires) ont été impliqués dans la série de 12 tests britanniques réalisés sur le sol australien. La reconstruction de doses publiée par Crouch et coll. (2009) est plus complète que celle publiée sur le personnel britannique (Muirhead et coll., 2003a et b) car elle inclut aussi bien les doses issues des expositions externes qu'internes. Les sources d'exposition considérées sont :

- l'exposition externe due aux rayonnements initiaux à l'instant de la détonation, aux produits d'activation et aux retombées radioactives ;
- la contamination interne par inhalation des produits d'activation et des retombées.

La majorité des participants (79 %) ont reçu une dose inférieure à 1 mSv et moins de 4 % ont reçu une dose supérieure à 20 mSv. La plus forte dose (133 mSv) a été reçue par les pilotes réalisant les mesures dans le nuage radioactif juste après l'explosion (Crouch et coll., 2009).

Estimation des doses du personnel américain dans les essais nucléaires américains

Une cohorte de 114 270 militaires ayant participé aux essais nucléaires américains entre 1945 et 1962 a fait l'objet d'une étude de mortalité. Pour cela, la reconstruction des doses absorbées à la moelle osseuse et au sein reçues par un sous-groupe de 1 982 individus a été publiée (Till et coll., 2014 ; Beck et coll., 2017). L'estimation des doses pour l'étude épidémiologique vient compléter les estimations du programme américain de compensation pour corriger les surévaluations éventuelles. La reconstruction de doses est basée sur les mesures réalisées au moment des tests et sur les données des films dosimétriques enregistrées pour 25 % de la cohorte. Pour les 75 % restant, les doses ont été obtenues par la reconstitution d'un scénario d'exposition sur la base des documents militaires, notamment ceux définissant les postes de travail des personnels et par contact direct avec les vétérans ou leurs conjoints.

La principale voie d'exposition pour les deux organes considérés est l'exposition externe (Beck et coll., 2017). Si la dose à l'un des deux organes pour un individu est inférieure à 5 mGy dans le calcul du programme de compensation et tandis que la reconstruction semble être basée sur un scénario bien établi, alors la dose du programme est convertie pour les organes d'intérêt. Si la dose du programme est supérieure à 5 mGy, la dose est alors ajustée. Des corrections sont apportées, par exemple :

- dans les cas où les cohortes n'étaient pas bien constituées (large variabilité dans les doses entre les travailleurs d'une même cohorte) ;
- si les doses enregistrées se trouvaient être sous le seuil alors qu'il y avait un potentiel d'exposition important ;
- une reclassification des personnels dans différentes parties des bateaux a été réalisée ;
- les estimations des doses provenant des retombées ont été corrigées.

Chaque source d'incertitude est caractérisée qualitativement en catégorie (faible, moyenne, forte) : incertitudes sur le scénario (lieu d'affectation, responsabilités, activités), la variabilité de la dose pour un individu spécifique (*versus* la dose moyenne du groupe) et sur la probabilité de participer à des activités à plus fort potentiel de contamination.

La dose absorbée moyenne à la moelle osseuse s'élève à 5,9 mGy (tableau 3.VIII) et les doses au sein sont approximativement 20 % supérieures (Beck et coll., 2017).

Conclusion

Les doses reçues par la population polynésienne ont été estimées par les autorités françaises et dans une étude menée par l'Inserm. Il faut noter que les doses à la thyroïde estimées dans ces deux évaluations sont du même ordre de grandeur et restent inférieures à 100 mSv, les doses estimées suite aux essais américains dans les îles Marshall étant jusqu'à 100 fois supérieures.

Les doses reçues par le personnel civil et militaire sont issues d'expositions externes et internes, les premières étant déterminées principalement par les dosimètres individuels et les secondes étant estimées par anthroporadiométrie ou par analyses d'échantillons biologiques. Les doses d'exposition externe les plus élevées (supérieures à 50 mSv) ont été enregistrées pour le personnel de l'aviation et elles sont comparables avec les doses publiées dans le contexte des essais britanniques en Australie. Les doses efficaces de contamination interne varient entre quelques dizaines de μ Sv et 30 mSv.

Il est important de souligner que la qualité de la reconstruction dosimétrique rétrospective dépend des données disponibles, des méthodes et modèles utilisés. Les mesures, les hypothèses et les modèles génèrent des incertitudes qu'il est important de prendre en compte dans les études épidémiologiques quantitatives visant à caractériser les effets des rayonnements ionisants. Dans ce cas, il convient d'évaluer si les différentes sources d'incertitudes sont communes à un groupe d'individus et peuvent générer un biais dans l'estimation des coefficients de risque, ou si elles affectent les individus indépendamment les uns des autres ; ces erreurs aléatoires pouvant alors réduire la puissance statistique, augmenter l'incertitude et générer une sous-estimation du risque (Gilbert, 2009). Des stratégies de reconstruction de doses qui incluent l'analyse et la quantification des différents types de sources d'erreurs contribuent à produire des évaluations plus précises ; parmi elles figure la méthode Monte-Carlo à deux dimensions (2DMC) (Simon et coll., 2015).

Tableau 3.VIII : Dose à la moelle osseuse estimée par site – Essais nucléaires américains (d'après Beck et coll., 2017)

Séries d'essais nucléaires	Année	Moyenne des doses individuelles (mGy)	Médiane des doses individuelles (mGy)	Écart des doses individuelles (mGy)	Moyenne CV* (écart)	Individus (N)	Pourcentage des 1 982 doses calculées
Crossroads (PPG)	1946	2,4	2,3	0-20	0,46 (0,23-2,1)	669	33,8
Greenhouse (PPG)	1951	8,0	4,8	0-28	0,50 (0,29-1,0)	123	6,2
Upshot-knothole (NTS)	1953	8,5	5,1	0-35	0,49 (0,23-3,4)	303	15,3
Castle (PPG)	1954	9,2	8,0	0-56	0,50 (0,24-1,0)	261	13,2
Redwing (PPG)	1956	8,4	5,6	0-46	0,35 (0,20-0,86)	164	8,3
Plumbbob (NTS)	1957	2,5	1,5	0-28	0,37 (0,19-2,1)	198	10,0
Hardtack I (PPG)	1958	3,8	3,0	0-44	0,35 (0,22-1,15)	141	7,1
Participants à plusieurs séries**	1946-1962	13,8	9,2	0-108	0,40 (0,19-0,78)	119	6,0
Trinity (NM)	1945	3,7	~ 0,9	0-13	0,46 (0,4-0,65)	4	0,2
Toutes doses calculées	1946-1962	5,9	2,8	0-108	0,44 (0,19-3,4)	1 982	100

* Moyenne du coefficient de variation (moyenne de l'incertitude) ; ** Vétérans ayant reçu plus de 1 % de leur exposition par leur participation à plus d'une série de tests.
 Abréviations : NM : Alamogordo (Nouveau-Mexique) ; NTS : The Nevada Test Site ; PPG : The Pacific Proving Grounds.

RÉFÉRENCES

- Beck HL, Bouville A, Moroz BE, *et al.* Fallout deposition in the Marshall Islands from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests. *Health Phys* 2010 ; 99 : 124-42.
- Beck HL, Till JE, Grogan HA, *et al.* Red bone marrow and male breast doses for a cohort of atomic veterans. *Radiat Res* 2017 ; 187 : 221-8.
- Bellamy MB, Dewji SA, Leggett RW, *et al.* External exposure to radionuclides in air, water, and soil. External dose rate coefficients for general application. Federal Guidance Report No. 15. EPA 402-R-19-002. Washington DC : US Environmental Protection Agency, 2019.
- Bouville A, Beck HL, Simon SL. Doses from external irradiation to Marshall Islanders from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests. *Health Phys* 2010 ; 99 : 143-56.
- CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives). Bilan des doses délivrées aux populations polynésiennes pendant la période des essais nucléaires atmosphériques. Calcul des doses. Rapport CEA, 2014.
- Crouch P, Robotham FR, Williams G, *et al.* Assessment of radiation doses to Australian participants in British nuclear tests. *Radiat Prot Dosimetry* 2009 ; 136 : 158-67.
- de Vathaire F, Drozdovitch V, Brindel P, *et al.* Thyroid cancer following nuclear tests in French Polynesia. *Br J Cancer* 2010 ; 103 : 1115-21.
- Drozdovitch V, Bouville A, Doyon F, *et al.* Reconstruction of individual radiation doses for a case-control study of thyroid cancer in French Polynesia. *Health Phys* 2008 ; 94 : 418-33.
- Drozdovitch V, de Vathaire F, Bouville A. Ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests at Mururoa and Fangataufa atolls. *J Environ Radioact* 2020 ; 214-215 : 106176.
- Drozdovitch V, Bouville A, Taquet M, *et al.* Thyroid doses to french polynesians resulting from atmospheric nuclear weapons tests: estimates based on radiation measurements and population lifestyle data. *Health Phys* 2020, sous presse.
- DSND. Les essais nucléaires français dans le Pacifique (vol. 1) – Mission du Délégué à la sûreté nucléaire et à la radioprotection pour les activités et installations intéressant la Défense (DSND). 2006a : 36 p.
- DSND. Les essais nucléaires français dans le Pacifique (vol. 2) – Mission du Délégué à la sûreté nucléaire et à la radioprotection pour les activités et installations intéressant la Défense (DSND). 2006b : 20 p.
- DSND, CEA. Calculs d'impacts dosimétriques des retombées des essais : Aldebaran (2 juillet 1966), Encelade (12 juin 1971), Centaure (17 juillet 1974). 2006a.
- DSND, CEA. Calculs d'impacts dosimétriques des retombées des essais : Rigel (24 septembre 1966), Arcturus (2 juillet 1967), Phoebe (8 août 1971). 2006b.
- Gilbert ES. The impact of dosimetry uncertainties on dose-response analyses. *Health Phys* 2009 ; 97 : 487-92.

Harris PS, Simon SL, Ibrahim SA. Urinary excretion of radionuclides from Marshallese exposed to fallout from the 1954 Bravo nuclear test. *Health Phys* 2010 ; 99 : 217-32.

Hicks HG. *Results of calculations of external radiation exposure rates from fallout and the related radionuclides composition*. No. LLNL Report UCRL-53152, Parts 3-4, 6-8. Livermore CA: Lawrence Livermore National Laboratory, 1981.

IAEA (International Atomic Energy Agency), CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives). *Rapport sur l'examen par des experts internationaux de l'exposition du public aux radiations en Polynésie française suite aux essais atmosphériques nucléaires français*. Septembre 2009 – Juillet 2010. IAEA, 2010.

Ibrahim SA, Simon SL, Bouville A, *et al.* Alimentary tract absorption (f1 values) for radionuclides in local and regional fallout from nuclear tests. *Health Phys* 2010 ; 99 : 233-51.

ICRP (International Commission on Radiological Protection). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP publication 103. *Annals of the ICRP* 2007 ; 37 : 1-332.

Ministère de la Défense. *La dimension radiologique des essais nucléaires français en Polynésie*. À l'épreuve des faits. Ministère de la Défense, 2006.

Moroz BE, Beck HL, Bouville A, *et al.* Predictions of dispersion and deposition of fallout from nuclear testing using the NOAA-HYSPLIT meteorological model. *Health Phys* 2010 ; 99 : 252-69.

Muirhead CR, Bingham D, Haylock RG, *et al.* Follow up of mortality and incidence of cancer 1952-98 in men from the UK who participated in the UK's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Occup Environ Med* 2003a ; 60 : 165-72.

Muirhead CR, Bingham D, Haylock RG, *et al.* *Mortality and cancer incidence 1952-1998 in UK participants in the UK atmospheric Nuclear Weapons tests and experimental programme*. NRPB, 2003b.

Simon SL, Bouville A, Land CE, *et al.* Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests: summary. *Health Phys* 2010a ; 99 : 105-23.

Simon SL, Bouville A, Melo D, *et al.* Acute and chronic intakes of fallout radionuclides by Marshallese from nuclear weapons testing at Bikini and Enewetak and related internal radiation doses. *Health Phys* 2010b ; 99 : 157-200.

Simon SL, Hoffman F, Hofer E. The two-dimensional Monte Carlo: a new methodologic paradigm for dose reconstruction for epidemiological studies. *Radiat Res* 2015 ; 183 : 27-41.

Till JE, Beck HL, Aanenson JW, *et al.* Military participants at U.S. Atmospheric nuclear weapons testing-methodology for estimating dose and uncertainty. *Radiat Res* 2014 ; 181 : 471-84.

II

Conséquences sanitaires
d'une exposition aux radiations
ionisantes : approche
épidémiologique générale
et études épidémiologiques
en Polynésie française
et dans différents pays

4

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

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

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



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

Pathologies radio-induites

Les effets sur la santé des rayonnements ionisants sont très largement connus et pour certains, indiscutables. Dans ce chapitre, il sera fait abstraction des effets survenant à fortes ou très fortes doses et forts ou très forts débits de dose (brûlures, cataracte...), *a priori* non pertinents dans l'étude des conséquences sanitaires des essais nucléaires en Polynésie française, les doses reçues étant peu élevées (voir le chapitre 3 « Reconstructions dosimétriques dans les études sur les essais nucléaires menés en Polynésie française » concernant les doses reçues localement). À l'inverse, il s'agit de présenter l'état des connaissances sur les effets pathologiques observés à des doses relativement faibles, pour ce qui concerne à la fois le lien de causalité et les impacts attendus en population. La littérature étant d'ampleur très considérable, nous avons choisi, compte tenu de la question posée par la situation polynésienne (caractérisée par de faibles doses à la population) et donc de l'objectif de la présente expertise, d'examiner les publications *a priori* utiles. Ce sont les études de cohortes (suivi d'une population indemne des maladies étudiées et observation de la survenue des événements pathologiques d'intérêt au fil du temps) qui sont méthodologiquement les plus solides. Parmi celles-ci, nous avons examiné les observations faites à faibles doses et leur modélisation. Il s'agit du suivi des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, celui des travailleurs de l'industrie nucléaire et celui des « liquidateurs » de Tchernobyl, c'est-à-dire les personnes qui sont intervenues lors de l'accident. Les populations riveraines de la rivière Techa dans l'Oural, habitant en aval du complexe nucléaire « Mayak » ont également fait l'objet d'études pertinentes⁵⁶.

Cancer

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

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

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

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

Maladies cardiovasculaires

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

Cataracte

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

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

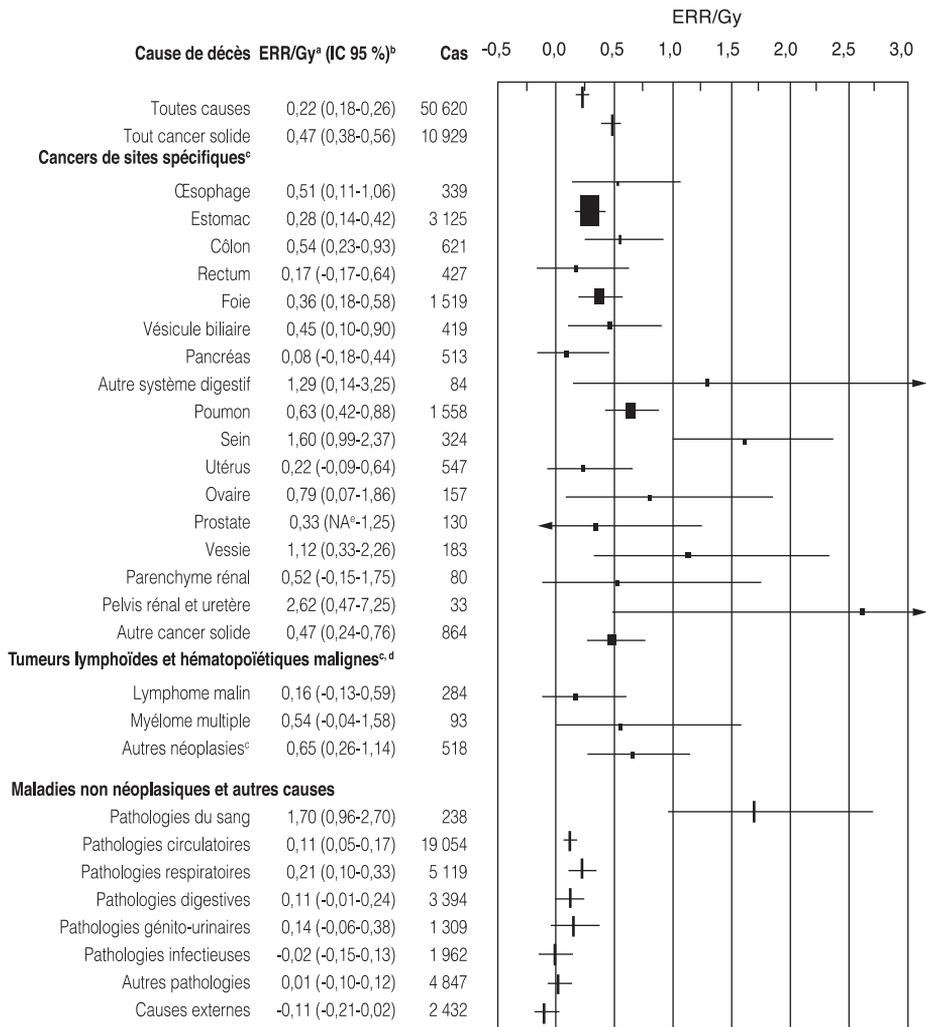


Figure 4.2 : Estimations de l'excès de risque relatif (ERR) par Gy et intervalles de confiance à 95 % pour les causes principales de décès par cancer solide dans la cohorte *Life Span Study* (LSS) (d'après Ozasa et coll., 2012)

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

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

On retient en conséquence les cancers, les maladies cardiovasculaires et les cataractes comme pathologies à considérer dans le contexte polynésien. Il est à noter que seuls les cancers sont considérés pathologies radio-induites ouvrant droit à compensation aux États-Unis comme en France (voir le chapitre 1 « Contexte socio-politique de la question des conséquences sanitaires des essais nucléaires en Polynésie française » concernant les dispositifs d'indemnisation, en particulier la loi Morin). Le tableau 4.I, adapté de la note de l'IRSN du 6 octobre 2017⁵⁸ et mis à jour (ajout pour la France des

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

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

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

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

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

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

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

Relation dose-réponse

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

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

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

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

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

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

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

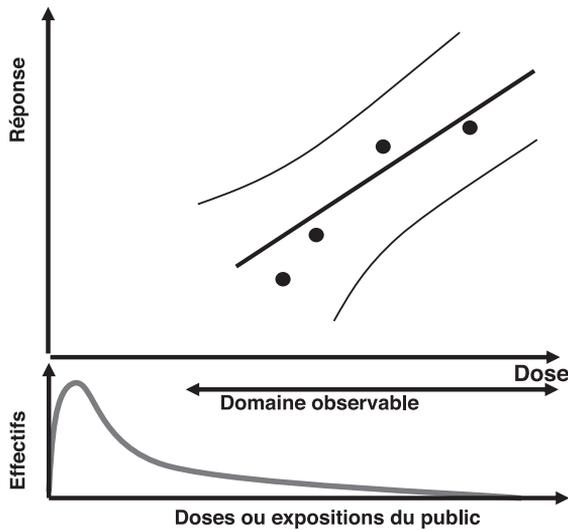


Figure 4.3 : Domaine observable et situation fréquente de distribution des expositions du public (Inserm, 2005)

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

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

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

Tableau 4.II : Populations étudiées et leurs caractéristiques

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

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

Risque de cancer

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

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

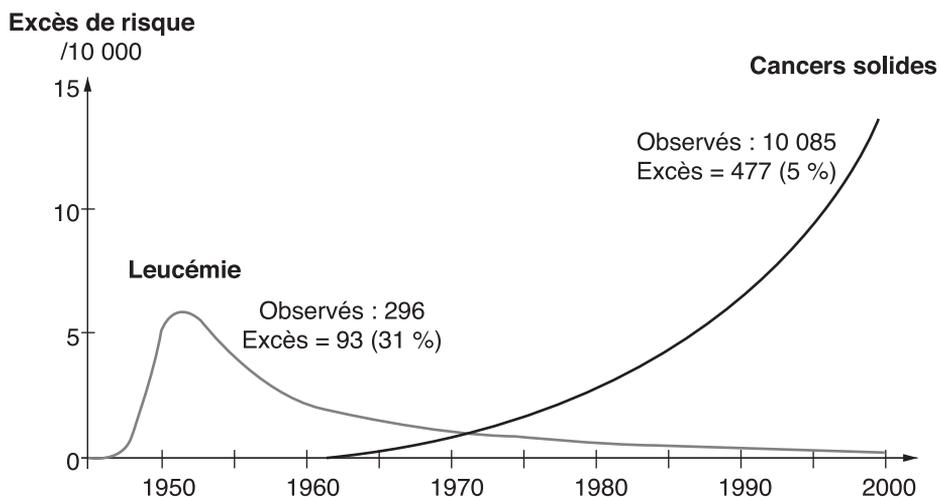


Figure 4.4 : Mortalité par cancer chez les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki (d'après Preston et coll., 2004)

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

Risque de maladie cardiovasculaire

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

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

Modélisation du risque à faible dose

Cancer

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

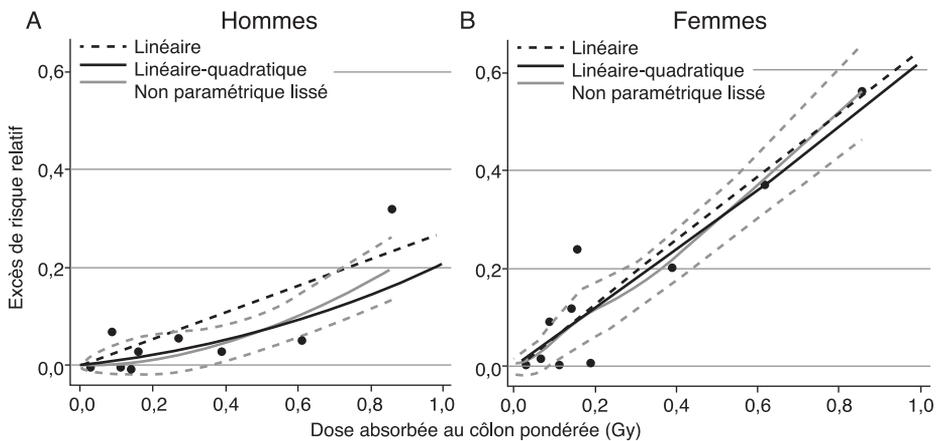


Figure 4.5 : Étude d'incidence des cancers solides chez les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki (d'après Grant et coll., 2017)

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

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

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

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

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

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

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

* IC 90 %.

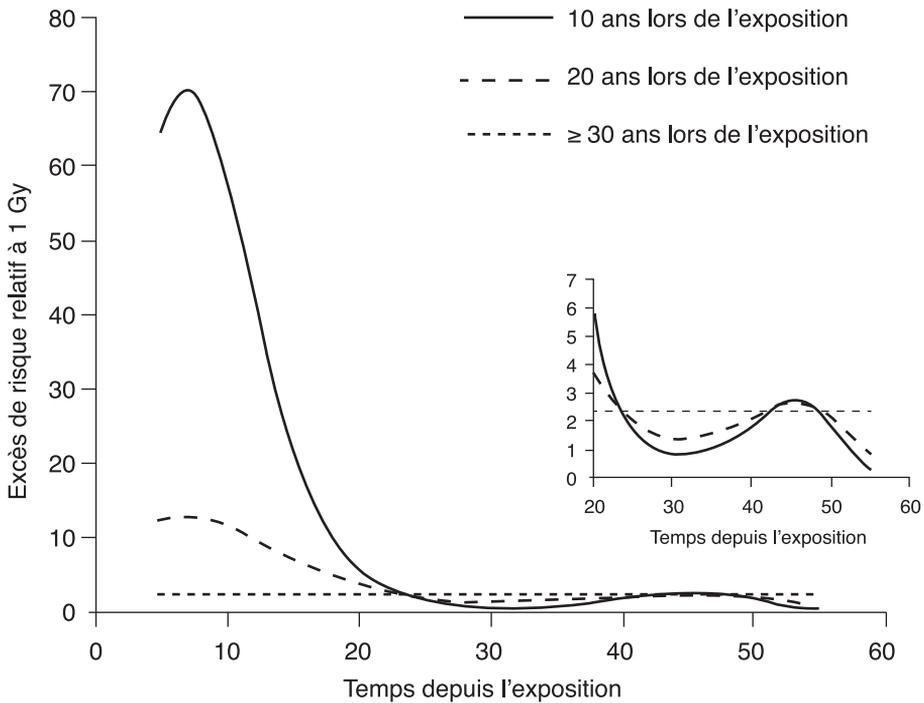


Figure 4.6 : Excès de risque relatif prédit de leucémie (tous types) à 1 Gy dans la LSS (moyenne des deux villes) en fonction de l'âge à l'exposition et du temps écoulé depuis l'exposition (d'après Richardson et coll., 2009)

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

Maladies cardiovasculaires

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

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

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

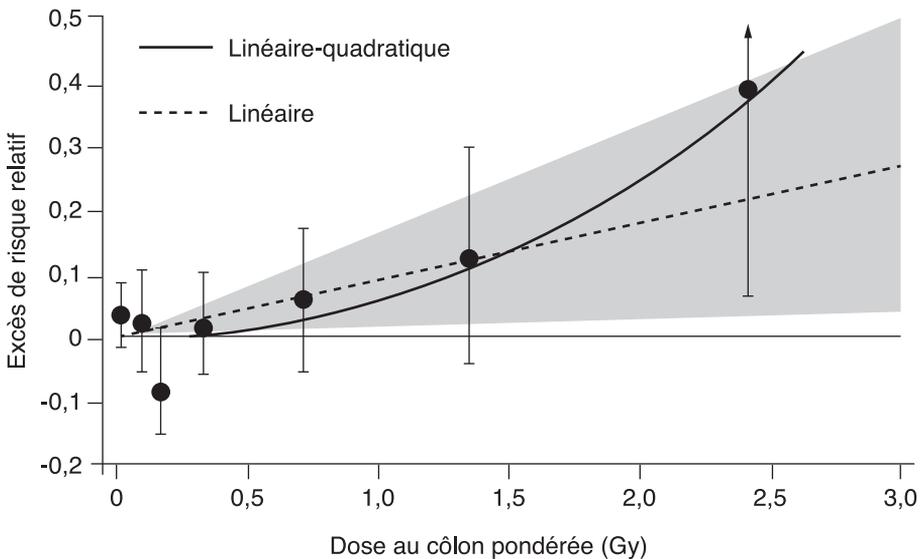


Figure 4.7 : Relation dose-réponse (excès de risque relatif par Gy) pour les décès par accident vasculaire cérébral (d'après Shimizu et coll., 2010)

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

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

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

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

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

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

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

Cataracte

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

Impact des expositions

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

Risque absolu

Cancer

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

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

Maladies cardiovasculaires

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

Cataracte

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

Risque attribuable⁵⁹

Cancer

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

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

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

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

Maladies cardiovasculaires

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

Cataracte

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

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

Années de vie perdues en fonction de la dose

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

Conclusion

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

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

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

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

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

RÉFÉRENCES

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5

Données épidémiologiques sur la santé des populations exposées aux essais nucléaires : Polynésie française et autres populations du Pacifique

Parmi plus de 500 essais nucléaires atmosphériques réalisés dans le monde, plus de 160 ont eu lieu dans la région du Pacifique (UNSCEAR, 2000). Le plus grand nombre de tests a été effectué par les États-Unis aux îles Marshall (65 essais) suivi par les tests français en Polynésie française (41 essais).

Polynésie française

Population générale

Plusieurs études épidémiologiques sur la santé des populations exposées aux essais nucléaires ont été menées en Polynésie française⁶⁰. Elles peuvent être réparties en deux catégories principales :

- les études descriptives sur la mortalité, l'incidence du cancer de la thyroïde et d'autres tumeurs malignes (au total 5 études) ;
- les études analytiques telles que l'étude cas-témoins du cancer de la thyroïde ; il s'agit d'une seule étude cas-témoins portant sur plusieurs facteurs de risque potentiellement liés au cancer de la thyroïde.

Les études descriptives, en raison de leurs limitations méthodologiques, ne peuvent fournir de réponse quant à l'attribution d'une variation de

60. Études principalement initiées par le groupe dirigé par le Dr F. de Vathaire (Inserm U 1018, Centre de recherche en épidémiologie et santé des populations (CESP), Équipe « Épidémiologie des radiations »).

l'incidence d'une maladie ou de la mortalité associée à une exposition aux rayonnements. Elles peuvent cependant permettre d'émettre des hypothèses. Les études analytiques bien conçues qui utilisent des informations quantitatives individuelles sur divers facteurs d'exposition, y compris la dose de rayonnement reçue, peuvent apporter une réponse plus certaine sur l'association entre la survenue d'une maladie et une exposition spécifique, à condition qu'elles possèdent suffisamment de puissance statistique pour l'explorer.

Études descriptives

La première étude descriptive porte sur l'analyse des causes de décès entre 1984 et 1992 (de Vathaire et Le Vu, 1996). Depuis 1984, les causes de décès étaient disponibles sur toutes les îles et permettaient donc d'étudier la mortalité globale et, plus spécifiquement, la mortalité par cancer. L'étude de la mortalité par cancer en Polynésie française n'a pas mis en évidence d'excès de mortalité dans la population franco-polynésienne par rapport aux populations autochtones maories (Nouvelle-Zélande) et hawaïennes. Ces deux dernières sont des populations indigènes d'autres îles du Pacifique qui sont considérées génétiquement et culturellement similaires aux Polynésiens. L'étude a révélé que la mortalité globale par cancer était de 4 à 17 % inférieure chez les Polynésiens français par rapport à celle des Maoris et des Hawaïens, respectivement. Elle a également analysé la mortalité par cancer de la thyroïde et a montré qu'elle était plus élevée chez les Polynésiens que chez les Maoris et les Hawaïens, en particulier chez les femmes. L'étude présente toutefois des limites en raison du très petit nombre de décès observés sur la période (1984-1992) et des incertitudes sur les causes de mortalité, notamment pour le début de la période (25 % d'incertitudes en moyenne). Concernant le cancer de la thyroïde, les études de mortalité sont peu informatives, car le pronostic de ce cancer est généralement très bon et d'autres causes sont à l'origine du décès des patients.

À la suite de cette étude sur la mortalité, quatre autres études descriptives ont visé à évaluer l'incidence des cancers en Polynésie française afin de fournir des hypothèses sur l'influence des essais de la bombe nucléaire. Ces études portent sur l'incidence du cancer de la thyroïde, des leucémies et des tumeurs malignes chez les enfants (de Vathaire et coll., 2000 ; Le Vu et coll., 2000 ; Challeton-de Vathaire et coll., 2004 ; Bouchardy et coll., 2011), car ces types de cancer sont les plus sensibles à l'exposition aux radiations et la radiosensibilité est d'autant plus forte que l'âge d'exposition est bas. Les études ont utilisé des données issues du Registre des cancers, créé en Polynésie française en 1981 (avec déclaration obligatoire à partir de 1985). Un total de 2 863 cas de cancer ont été enregistrés entre 1985 et 1995 parmi

des habitants nés en Polynésie française (Le Vu et coll., 2000). L'incidence globale du cancer en Polynésie française était similaire à celle observée chez les Hawaïens, mais 25 % moins élevée que chez les Maoris. L'incidence des cancers du tube digestif, du poumon, de l'utérus et de la prostate était plus faible chez les Polynésiens par rapport à celles des Maoris de Nouvelle-Zélande et des Hawaïens de Hawaï. En revanche, l'incidence du cancer de la thyroïde était plus élevée.

L'étude menée par de Vathaire et coll. (2000) sur le cancer de la thyroïde spécifiquement rapporte une incidence significativement plus élevée de ce cancer en Polynésie française, avec 153 cas pour l'ensemble de la période étudiée (1985-1995). Le taux d'incidence standardisé par rapport aux deux populations de référence (Maoris de Nouvelle-Zélande et Hawaïens) s'établit à 2,4 pour l'ensemble des personnes (les deux sexes) du premier groupe nées avant 1950 (qui n'ont donc pas été exposées à d'éventuelles retombées pendant leur enfance ou leur adolescence) et à 2,2 pour le deuxième groupe de personnes nées après 1950 (et par conséquent susceptibles d'avoir subi des retombées pendant leur jeune âge). Les auteurs concluent que les taux élevés de cancer de la thyroïde sont difficilement attribuables à l'exposition à l'iode radioactif provoquée par les retombées.

L'étude de l'incidence de cancers chez les enfants au cours de la période 1985-1995 (87 cas) a montré une incidence légèrement inférieure à celle des autres populations d'origine ethnique similaire : SIR⁶¹ = 0,8 (IC 95 % [0,7-1,0]) par rapport aux Maoris de Nouvelle-Zélande ; SIR = 0,8 (IC 95 % [0,6-1,0]) par rapport aux autochtones d'Hawaï (Challeton-de Vathaire et coll., 2004). Le cancer le plus fréquent était la leucémie lorsque les deux sexes étaient considérés ensemble. Sur la période de l'étude (1985-1995), l'incidence des différents types de leucémie était comparable à celle des Maoris de Nouvelle-Zélande et des Hawaïens. Sur la période 1990-1995, l'analyse de l'incidence des hémopathies malignes (leucémies) infantiles en Polynésie française n'a pas mis en évidence d'incidence accrue des leucémies (tous types à l'exception des leucémies lymphoïdes chroniques) par rapport à celle observée chez les Maoris de Nouvelle-Zélande ou chez les Hawaïens. L'incidence de la leucémie aiguë non lymphocytaire était plus élevée entre 1985 et 1989 qu'entre 1990 et 1995 ; toutefois, cette observation est basée sur un petit nombre de cas (13 seulement) pendant toute la période d'étude.

Des observations plus récentes sur la période 1998-2002 ont confirmé que l'incidence du cancer de la thyroïde en Polynésie française demeurait parmi les plus élevées au monde (Bouchardy et coll., 2011) : le taux pour les femmes

61. SIR : *Standardized Incidence Ratio*.

en Polynésie française était de 37,4/100 000 (IC 95 % [31,8-43,03]), le plus élevé au monde pour cette période. Le taux de leucémie myéloïde était également élevé : 6,0/100 000 (IC 95 % [3,7-8,3]).

Les comparaisons d'incidence entre les populations de différents pays sont rendues difficiles en raison des différences d'accès aux soins médicaux, de la variabilité de l'exhaustivité et de l'exactitude des Registres, souvent basés sur quelques cas, avec une durée d'observation parfois trop courte. Néanmoins, le Pacifique est reconnu comme étant une zone à haut risque pour les cancers de la thyroïde. Plusieurs facteurs de risque suspectés, tels que la consommation alimentaire d'iode, une prédisposition génétique, ou l'excès de poids peuvent rendre compte des différences d'incidence de ce cancer. Plus récemment, on considère que la surveillance diagnostique du cancer de la thyroïde (dépistage opportuniste) a largement contribué aux augmentations observées de l'incidence dans le monde (Vaccarella et coll., 2015 ; Lortet-Tieulent et coll., 2019). Il est estimé que le surdiagnostic représenterait 50 % à 90 % des cas de cancer de la thyroïde diagnostiqués chez les femmes et 25 % à 70 % chez les hommes. Il est probable que l'amélioration de la surveillance diagnostique du cancer de la thyroïde ait eu également un impact sur l'incidence du cancer de la thyroïde en Polynésie française.

Les études descriptives ne comportent pas d'informations individuelles sur divers facteurs de risque présumés, y compris une possible exposition aux rayonnements ionisants, et ne peuvent donc pas aider à établir la ou les raisons de l'augmentation rapportée de l'incidence du cancer de la thyroïde dans cette région.

Études analytiques

Les études analytiques bien conçues disposent d'informations individuelles sur divers facteurs de risque potentiels et permettent d'évaluer plus précisément leur influence sur les associations entre maladies et expositions. Ces études peuvent aider à mieux appréhender l'étiologie de l'incidence du cancer de la thyroïde observée en Polynésie française.

Une seule étude cas-témoins sur le cancer de la thyroïde a été initiée non seulement pour examiner l'influence de l'exposition aux rayonnements résultant des essais nucléaires en Polynésie française, mais également pour évaluer l'influence d'autres facteurs de risque suspectés. Cette étude a donné lieu à 10 publications. Les principales caractéristiques et conclusions de l'étude sont résumées dans le tableau 5.I (Brindel et coll., 2008 ; Drozdovitch et coll., 2008 ; Brindel et coll., 2009 ; Brindel et coll., 2010 ; Clero et coll., 2010 ;

Tableau 5.1 : Résumé des principaux résultats de l'étude cas-témoins sur le cancer de la thyroïde en Polynésie française

Références	Facteurs étudiés	Cas/témoins (N)	Résultats principaux
de Vathaire et coll., 2010	Exposition aux radiations provenant d'essais nucléaires	229/373	Le risque de cancer de la thyroïde augmente avec l'augmentation de la dose reçue avant l'âge de 15 ans ($p = 0,04$)
Brindel et coll., 2008	Facteurs hormonaux et reproductifs	201/324	Ménopause naturelle : OR = 1,9 ; IC 95 % [0,7-5,0] Ménopause artificielle : OR = 4,5 ; IC 95 % [1,7-12,0]
Brindel et coll., 2009	Poids et taille	195/315	Femmes avec IMC > 28,0 kg/m ² (avant le diagnostic) : OR = 2,3 ; IC 95 % [1,1-4,7] Femmes avec IMC > 22,5 kg/m ² (à l'âge de 18 ans) : OR = 2,3 ; IC 95 % [1,2-4,4] Femmes avec taille \geq 168 cm : OR = 2,1 ; IC 95 % [1,1-4,1]
Clero et coll., 2010	Poids, surface corporelle et taille	331/412 (NC) 223/364 (PF)	Surface corporelle à 18 ans au quartile le plus élevé par rapport au quartile le plus bas : Femmes : OR = 4,0 ; IC 95 % [2,6-6,1] Hommes : OR = 4,1 ; IC 95 % [1,0-16,1]
Clero et coll., 2012a	Régime alimentaire polynésien traditionnel par rapport au régime de type occidental	229/371	Régime alimentaire de style polynésien au quartile le plus élevé par rapport au quartile le plus bas : OR = 0,64 ; IC 95 % [0,42-0,98] Consommation de cassava, par rapport aux non-consommateurs : OR = 0,62 ; IC 95 % [0,39-0,99]
Clero et coll., 2012b	Consommation d'aliments riches en iode par rapport à un apport insuffisant en iode	229/371	Régime alimentaire déficient en iode par rapport à l'apport nutritionnel en iode optimal : OR = 2,6 ; IC 95 % [1,1-5,9]
Ren et coll., 2014	Sélénium	215/331	Pas d'association entre les taux de sélénium dans les ongles et le risque de cancer de la thyroïde
Xhaard et coll., 2014	Source d'eau potable, éducation, tabagisme, boissons alcoolisées	229/373	Eau de source comme source d'eau potable : OR = 1,7 ; IC 95 % [1,1-2,9]
Brindel et coll., 2010	Antécédents familiaux de cancer de la thyroïde chez les membres de la famille	225/368	Un membre de la famille affecté par rapport à l'absence d'un membre de la famille affecté : OR = 4,5 ; IC 95 % [1,9-10,6]
Maillard et coll., 2015	Variations génétiques des loci NKX2-1, FOXE1 et ATM	168/262	Contribution des gènes <i>FOXE1</i> et <i>ATM</i> dans l'étiologie du CT en PF confirmée

CT : Cancer de la thyroïde ; NC : Nouvelle-Calédonie ; PF : Polynésie française.

de Vathaire et coll., 2010 ; Clero et coll., 2012a et b ; Ren et coll., 2014 ; Xhaard et coll., 2014 ; Maillard et coll., 2015).

Une seule publication a porté sur l'évaluation quantitative de l'association entre le cancer de la thyroïde et l'exposition aux radiations ionisantes

consécutives aux essais nucléaires (de Vathaire et coll., 2010). L'étude a inclus 229 cas atteints d'un cancer de la thyroïde entre 1981 et 2003 et 373 témoins sélectionnés dans le Registre polynésien de naissance et appariés selon l'âge et le sexe. Les cas et les témoins ont été interviewés pour obtenir des informations sur leur origine ethnique, l'éducation, la profession, le lieu de résidence, le poids au fil des différentes périodes de la vie, les antécédents personnels et familiaux de maladies thyroïdiennes et de cancer, la radiothérapie et le régime alimentaire au moment de l'entretien et pendant l'enfance. Des échantillons de sang et des coupures d'ongles ont également été prélevés. La dose moyenne individuelle reconstituée à la thyroïde était de 2,7 mGy et la dose la plus élevée se situait autour de 40 mGy (Drozdovitch et coll., 2008)⁶². Seulement 5 % des cas et 3 % des témoins ont reçu une dose supérieure à 10 mGy. Les doses reconstituées étaient associées à une grande incertitude en raison du nombre limité de mesures disponibles sur la contamination environnementale au moment où l'étude a été réalisée. L'étude a montré une augmentation significative du risque de cancer de la thyroïde avec la dose de radiation reçue à la thyroïde avant l'âge de 15 ans (test de tendance avec la dose, $p = 0,04$) (de Vathaire et coll., 2010). Cette tendance persistait lorsque les microcarcinomes (principalement associés à une surveillance diagnostique intense) étaient exclus. L'excès de risque relatif par unité de dose (ERR/Gy), traditionnellement utilisé en épidémiologie des rayonnements, était exceptionnellement élevé mais avec une très grande imprécision (ERR/Gy = 55 ; IC 95 % [-14-288]).

Comme l'incidence du cancer de la thyroïde est beaucoup plus élevée chez les femmes, il est probable que les facteurs hormonaux et associés à la grossesse jouent un rôle important dans le risque de cancer de la thyroïde. L'étude a évalué l'impact de ces facteurs sur le risque de cancer de la thyroïde en Polynésie française (Brindel et coll., 2008) et a montré que ce risque augmentait à la fois avec la ménopause naturelle (OR = 1,9 ; IC 95 % [0,8-5,5]) et artificielle (OR = 5,0 ; IC 95 % [1,9-13,7]) par rapport à une pré-ménopause. L'étude a également observé une association du risque avec le nombre

62. En février 2020, Drozdovitch et coll. ont publié une étude portant sur le dépôt au sol des radionucléides en Polynésie française, à partir de données de rapports déclassifiés en 2013 (Drozdovitch V, de Vathaire F, Bouville A. *Ground deposition of Radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests at Mururoa and Fangataufa atolls. J Environ Radioact* 2020 ; 214-215 : 106176. Dans cette étude, Drozdovitch et coll. font référence à leur publication portant sur de nouvelles estimations des doses à la thyroïde dans la population de Polynésie française (Drozdovitch V, Bouville A, Taquet M, et al. *Thyroid doses to french polynesians resulting from atmospheric nuclear weapons tests : estimates based on radiation measurements and population lifestyle data. Health Phys* 2020, sous presse). Les résultats de ces deux études sont présentés dans la communication « *Dose assessment methods used to evaluate the radiation exposures from nuclear testing in the atmosphere, with emphasis on the tests conducted in French Polynesia* », en fin du rapport.

de naissances (OR par naissance supplémentaire jusqu'à 7 naissances = 1,2 ; IC 95 % [1,1-1,7]). Lorsque la dose à la thyroïde et le nombre de grossesses ont été considérés ensemble, une interaction significative a été constatée entre les effets des deux facteurs ($p = 0,03$) (de Vathaire et coll., 2010). L'augmentation du risque associé à la dose était plus importante chez les femmes ayant eu quatre grossesses ou plus que parmi celles ayant eu moins de quatre grossesses.

Des facteurs anthropométriques ont également été postulés comme facteurs de risque de cancer de la thyroïde. L'étude cas-témoins en Polynésie française a révélé que les personnes présentant un excès de poids, en particulier un surpoids précoce, et une taille élevée, présentaient un risque accru de cancer de la thyroïde par rapport aux personnes de poids normal ou de taille inférieure (Brindel et coll., 2009). Le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes avec l'indice de masse corporelle (IMC) le plus élevé avant le diagnostic de cancer et à l'âge de 18 ans était 2,3 fois plus grand (IC 95 % : [1,1-4,4] ; [1,2-4,4], respectivement) par rapport à l'IMC le plus bas.

Des résultats similaires ont été observés dans les analyses groupées avec l'étude cas-témoins réalisée en Nouvelle-Calédonie, où l'incidence du cancer de la thyroïde est aussi parmi les plus élevées (Cléro et coll., 2010). La prévalence de l'obésité est également élevée dans les deux territoires. Les analyses ont montré que la surface corporelle plus élevée était significativement associée à un risque accru de cancer de la thyroïde après ajustement en fonction de l'IMC et d'autres facteurs de confusion. Les ORs pour le quartile de la surface corporelle à 18 ans le plus élevé par rapport au quartile inférieur étaient de 3,8 (IC 95 % [2,6-6,1]) pour les femmes et 4,1 (IC 95 % [1,0-16,1]) pour les hommes.

Le régime alimentaire, notamment l'apport en iode nécessaire à la production d'hormones thyroïdiennes, figure parmi les facteurs de risque potentiels du cancer de la thyroïde. L'étude cas-témoins a examiné l'impact du régime alimentaire polynésien traditionnel sur le risque de cancer de la thyroïde par rapport au régime de type occidental. L'étude a révélé une association inverse significative avec le régime alimentaire polynésien traditionnel. La consommation de cassava, une racine aux propriétés goitrogènes, a présenté un effet protecteur statistiquement significatif par rapport aux non-consommateurs (OR = 0,62 ; IC 95 % [0,39-0,99]) après ajustement sur les autres facteurs de risque, tandis que l'effet protecteur du chou, qui possède également des propriétés goitrogènes, n'a pas été significatif.

D'autres facteurs alimentaires, tels que la consommation d'aliments riches en iode par rapport à un apport insuffisant en iode ont également été pris

en compte dans cette étude. De manière inattendue, il est apparu que seulement 30 % des participants avaient une alimentation en iode suffisante (150-299 µg/jour). Le risque de cancer de la thyroïde a diminué de manière significative avec l'augmentation de la consommation de poisson et de mollusques et crustacés, d'après les informations obtenues à partir des questionnaires. Les personnes dont le régime alimentaire était déficient en iode présentaient un risque de cancer de la thyroïde multiplié par 2,6 (IC 95 % [1,1-5,9]) par rapport à celles dont l'apport nutritionnel en iode était optimal. Aucune interaction n'a été trouvée entre les effets de la dose de rayonnements ionisants à la thyroïde et l'apport alimentaire en iode. Ces résultats doivent être pris avec prudence car les informations sur les habitudes alimentaires obtenues au moyen d'un questionnaire sont souvent très incertaines. De plus, l'apport alimentaire en iode a été estimé à l'aide de tables de composition établies en France métropolitaine et non adaptées à la Polynésie française.

Certaines études ont suggéré qu'une carence en sélénium pourrait être associée à un risque accru de cancer de la thyroïde. Dans l'étude cas-témoins, les taux de sélénium et d'iode dans les échantillons ongles de cas et de témoins ont été mesurés (Ren et coll., 2014). Les niveaux de sélénium étaient plus élevés pour les habitants des îles Marquises et de l'archipel des Tuamotu-Gambier. L'étude n'a pas trouvé d'association entre les taux de sélénium dans les ongles et le risque de cancer de la thyroïde. Ces résultats sont basés sur des mesures post-diagnostiques et ne reflètent pas nécessairement la consommation de sélénium à long terme.

En outre, la consommation d'eau de source en tant que principale source d'eau potable a été associée à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde (OR = 1,7 ; IC 95 % [1,1-2,9]), particulièrement avant l'âge de 15 ans (OR = 2,5 ; IC 95 % [1,4-4,7]), mais la fréquence de ce facteur de risque était faible et ne jouait pas un rôle important au niveau de la population (Xhaard et coll., 2014).

Le cancer de la thyroïde est considéré comme le cancer non héréditaire pour lequel l'héritage familial est le plus élevé (Hemminki et coll., 1998). L'étude cas-témoins a examiné le rôle des antécédents de ce cancer parmi les membres de la famille au premier degré (Brindel et coll., 2010). Les personnes dont un membre de la famille au premier degré était affecté présentaient un risque 4,5 fois (IC 95 % [1,9-10,6]) plus élevé de développer un cancer de la thyroïde par rapport à celles n'ayant pas de membre de la famille affecté.

Pour approfondir cette question, l'étude cas-témoins a évalué le rôle des facteurs génétiques qui pourraient également contribuer à la susceptibilité

aux cancers différenciés de la thyroïde (Maillard et coll., 2015). Elle a analysé la contribution des variations génétiques des loci *NKX2-1*, *FOXE1* et *ATM* aux risques de cancer de la thyroïde dans la population polynésienne. Dans l'étude d'association pangénomique SNP rs965513 près de *FOXE1*, un lien a été établi entre les génotypes G/A et A/A et le risque de cancer de la thyroïde. Un excès de risque a également été observé chez les individus porteurs de deux allèles longs de l'expansion du tractus poly-alanine dans *FOXE1*, alors qu'aucune association n'a été observée avec rs1867277 dans la région promotrice du gène. En revanche, SNP rs944289 (*NKX2-1*) n'a montré aucune association significative. Bien que la substitution faux-sens D1853N (rs1801516) dans *ATM* soit rare dans la population polynésienne, les porteurs de l'allèle mineur (A) ont également présenté un excès de risque. L'étude a confirmé la contribution des gènes *FOXE1* et *ATM* (gène de réparation de l'ADN) dans l'étiologie du cancer de la thyroïde en Polynésie française. Elle a démontré la pertinence du SNP intergénique rs965513 sur le chromosome 9q22.33 et du polymorphisme du tractus poly-alanine rs71369530 dans *FOXE1* en tant que marqueurs de susceptibilité robustes pour le cancer de la thyroïde. Le rôle de la substitution faux-sens D1853N dans *ATM* dans la population exposée aux radiations est toujours en discussion, puisque les résultats dans la population polynésienne ne concordent pas avec les associations entre le SNP de codage *ATM* et un risque réduit de cancer de la thyroïde trouvé dans d'autres études.

En résumé, l'étude cas-témoins sur le cancer de la thyroïde présente certaines limites pour l'étude de l'influence des radiations ionisantes résultant des essais nucléaires sur la santé : le biais de rappel lié au caractère rétrospectif de l'étude, les doses reconstituées étaient plutôt faibles et associées à des incertitudes élevées résultant d'un nombre limité de mesures disponibles sur la contamination environnementale. Ces limites ne permettent pas d'établir une conclusion définitive sur l'impact de l'exposition aux rayonnements ionisants issus des retombées des essais nucléaires sur l'incidence du cancer de la thyroïde en Polynésie française. Trois conclusions principales peuvent être tirées :

- l'incidence du cancer de la thyroïde en Polynésie française, l'une des plus élevées au monde, mérite de mieux comprendre son étiologie en étudiant l'ensemble des facteurs de risque (tels que le nombre de grossesses, l'anthropométrie et la prédisposition génétique...) et l'impact de la surveillance diagnostique ;
- des données plus récentes et de meilleure qualité sur l'incidence du cancer de la thyroïde s'avèrent nécessaires pour mieux comprendre l'évolution de ce cancer, car l'incidence à partir des années 2008 est à considérer avec une

grande prudence en raison des problèmes d'exhaustivité liés à l'accès aux sources de données (voir le chapitre 2 « État de santé en Polynésie française » pour plus de détails) ;

- la réduction des incertitudes sur les doses estimées permettrait de mieux décrire l'association entre la dose et le risque potentiel de cancer de la thyroïde. Des informations plus exhaustives sur les mesures effectuées en Polynésie française sont nécessaires pour améliorer la précision des estimations de dose et réduire ces incertitudes.

Participants aux essais nucléaires

Une étude de mortalité a été réalisée sur une cohorte de 32 550 vétérans présents sur les sites du Centre d'expérimentation du Pacifique (CEP) entre 1966 et 1996 et ayant bénéficié d'une surveillance dosimétrique externe (Pedrono et coll., 2011). Le fichier de données sur les vétérans a été fourni par le Département de Suivi des Centres d'Expérimentations Nucléaires (DSCEN) de la Délégation Générale pour l'Armement. L'information dosimétrique disponible par individu était la suivante : tous les dosimètres étaient négatifs ou au moins un dosimètre était positif c'est-à-dire que les doses étaient soit inférieures soit supérieures au seuil de détection de 0,2 mSv. Après validation des informations du fichier de vétérans, 82 % (26 524 vétérans) ont pu être inclus ; la dosimétrie était supérieure au seuil de détection pour 8 % d'entre eux. La mortalité totale et la mortalité par cause ont été comparées à la mortalité de la population française à l'aide de ratios de mortalité standardisés (SMR). 5 492 vétérans (21 %) sont décédés avant le 31 décembre 2008 ; 97 % des causes étaient disponibles. La comparaison de la mortalité de la cohorte à celle de la population française met en évidence un déficit de mortalité toutes causes, par cancer et pour des maladies liées aux radiations. La mortalité toutes causes et par cancer des vétérans avec dosimétrie supérieure au seuil de détection était similaire à celle des autres vétérans. Cependant, une augmentation du risque de mortalité par hémopathies malignes a été observée chez les vétérans avec dosimétrie supérieure au seuil de détection ; cet excès était significatif après ajustement sur l'âge, la période, l'appartenance (marine nationale, armée de terre, armée de l'air, services de santé et personnel civil de la défense) et la région de naissance (RR = 1,82 ; IC 95 % [1,6-2,0]). En conclusion, parmi les vétérans disposant d'un enregistrement de surveillance par dosimètre externe, la présence sur les sites du CEP de 1966 à 1996 ne constitue pas un facteur d'augmentation de la mortalité par rapport à la population nationale. Cependant, un risque accru de mortalité par hémopathies malignes chez les vétérans avec dosimétrie supérieure au seuil de détection a été observé. L'étude est toutefois

soumise à plusieurs limites : biais de sélection (seulement 82 % des vétérans de la cohorte ont été inclus dans l'analyse finale) ; la population étudiée n'a pas la même distribution géographique que la population française, avec notamment une surreprésentation de certaines régions de résidence ; aucune dose individuelle disponible permettant d'étudier la relation dose-effet ; pas d'informations sur le nombre d'individus dont les enregistrements de dosimètres étaient inférieurs ou supérieurs au seuil de détection ; les résultats n'ont pas été ajustés sur les facteurs individuels ; le temps de latence entre l'exposition et la survenue de la maladie n'a pas été pris en compte. Enfin, la majorité de la population étudiée (près de 80 %) était encore en vie et la mortalité ne permet d'expliquer les conséquences sanitaires de l'exposition que de façon partielle.

Une seconde étude complète l'étude de mortalité des vétérans présents sur les sites du CEP entre 1966 et 1996 et ayant bénéficié d'une surveillance dosimétrique. Son objectif était d'évaluer l'incidence des Affections de longue durée (ALD) parmi les membres de la cohorte toujours vivants en 2003, sur la période 2003-2008 (Martin et coll., 2013). La population étudiée était composée de 18 717 vétérans. Les données de cette cohorte ont été croisées avec celles du fichier de la base inter-régimes de l'Assurance maladie, contenant les informations sur les consommations de soins et celles sur les prises en charge en ALD pour tous les bénéficiaires des différents régimes d'assurance maladie (Sniiram). Toutes les mises en ALD survenues entre 2003 et 2008 (30 pathologies chroniques, ainsi que tous les types de cancer) et répertoriées dans la base ont été considérées. L'incidence des ALD par pathologie et type de cancers des vétérans a été comparée à l'incidence des ALD de la population générale à l'aide de ratios d'incidence standardisés (SIR). Pour les maladies non cancéreuses, l'incidence des ALD pour artériopathies chroniques est en excès par rapport à la population générale, mais sans lien avec le fait d'avoir ou non au moins une dosimétrie supérieure au seuil de détection. Les tumeurs étaient les premières causes de mise en ALD (30 %). Le taux d'incidence d'ALD tous cancers confondus est le même que celui de la population générale. Les ALD pour deux cancers relativement fréquents, cancer de la prostate et cancer de la bouche, apparaissent en excès dans la cohorte (SIR = 1,0 ; IC 95 % [0,95-1,06]). La comparaison des taux d'incidence des ALD effectuée entre les vétérans avec dosimétrie inférieure au seuil de détection et ceux avec dosimétrie supérieure au seuil de détection ne montre pas d'excès sauf pour la sclérose en plaques (présentant un nombre de cas réduit : 8 cas), avec un risque relatif RR = 3,47 (IC 95 % [1,18-10,2]) et le cancer du péritoine et du rétro-péritoine (RR = 18,13 ; IC 95 % [1,28-257,4] ; 4 cas), les deux pathologies pour lesquelles le nombre de cas est très réduit.

Si l'étude de mortalité a montré un excès de décès par hémopathies malignes chez les vétérans avec une dosimétrie supérieure au seuil de détection, l'étude de l'incidence des ALD chez les vétérans, limitée à une période courte (2003-2008) et relativement éloignée de l'exposition, ne met pas en évidence d'excès de nouveaux cas d'ALD potentiellement liés aux radiations. Mais cette étude n'a inclus que les vétérans toujours en vie au 1^{er} janvier 2003 et ne concerne qu'une période de suivi limitée (2003-2008) et à distance de l'exposition. En raison de ces limites, il est possible que l'augmentation de certains types de leucémie ayant une courte période de latence ne soit pas prise en compte dans cette étude. De plus, la taille de la cohorte n'est pas suffisamment conséquente pour conférer à l'étude une puissance statistique satisfaisante permettant de détecter de faibles excès de risque. Enfin, l'absence de disponibilité des dosimétries individuelles ne permet qu'une comparaison très brute entre les vétérans qui ont eu au moins une dosimétrie supérieure au seuil de détection et les autres. Par ailleurs, la pertinence d'utiliser les données sur les ALD peut être discutée car, pour certains cancers, les ALD ne représentent pas tous les cas de cancer, et encore moins aux âges avancés (Grosclaude et coll., 2012 ; Uhry et coll., 2012).

Autres territoires du Pacifique

Population générale

Îles Marshall

Le territoire des îles Marshall est devenu en 1946 un site d'essais nucléaires menés par les États-Unis, et ce jusqu'en 1958. Au total, 66 essais nucléaires y ont été réalisés. Selon Simon et coll. (2010), vingt des 66 tests effectués ont conduit à des retombées mesurables aux îles Marshall. Le 1^{er} mars 1954, l'exposition la plus significative résultait du test de la bombe à hydrogène Castle Bravo sur l'atoll de Bikini. En raison des conditions de vent inattendues, les retombées importantes des débris du test Castle Bravo sur les atolls situés à l'est de l'atoll de Bikini ont entraîné de fortes doses de rayonnements pour les populations résidant à proximité, particulièrement sur les atolls du nord (Rongelap, Ailinginae, Rongerik et Utirik). Plusieurs centaines d'habitants de ces atolls du nord, dont 39 % étaient des enfants de moins de 10 ans, ont reçu des doses externes dépassant 1 000 mGy. La dose estimée à la thyroïde variait de 300 à 3 400 mGy chez les personnes de 18 ans et de 600 à 2 000 mGy chez les enfants de moins de 10 ans. Chez l'adulte, les doses internes à la thyroïde étaient d'environ 760 mGy et 7 600 mGy, respectivement pour les résidents d'Utirik et de l'île de Rongelap. De nombreuses

incertitudes ont rendu difficile le calcul des doses à la thyroïde. En dépit du fait que les retombées des essais d'armes nucléaires aux îles Marshall ont provoqué une forte dose au niveau de la moelle osseuse chez certains habitants, seulement une leucémie myéloïde aiguë a été diagnostiquée (Conrad, 1975). Ce cas unique peut être dû au hasard, bien que la possibilité qu'il soit induit par des rayonnements ne puisse être exclue. Les effets tardifs les plus fréquents de l'exposition aux rayonnements chez les Marshalliens ont été observés sur la glande thyroïdienne.

Dès les années 1960, de nombreux programmes de surveillance sanitaire ont été menés. Ils étaient principalement dirigés par le Laboratoire national américain Brookhaven et se limitaient à l'observation des personnes exposées aux retombées radioactives sur les atolls de Rongelap, Ailinginae et Utirik et à des populations témoins non exposées. Depuis sa création, le programme des îles Marshall avait pour objectif principal la détection et le traitement de tout état pathologique susceptible d'évoluer en raison de l'exposition aux rayonnements. Un tel objectif nécessitait une étude de suivi prospective longitudinale d'individus exposés ainsi qu'une population de contrôle appropriée. Un certain nombre de rapports (Conrad et coll., 1980 ; Robbins et coll., 1989) ont relevé une incidence plus élevée qu'attendu de cancer de la thyroïde et de nodules thyroïdiens. Les données recueillies jusqu'en 1986 indiquaient que 51 patients présentaient des nodules dans le groupe exposé et 10 dans le groupe témoin. Le premier nodule a été détecté chez une fillette de neuf ans après l'accident. Les nodules ont été palpés chez 2,6 % des enfants du groupe témoin âgés de moins de 10 ans et chez 7,8 % des enfants âgés de plus de 10 ans. Sur l'atoll de Rongelap, des nodules ont été détectés chez plus de 60 % des sujets de moins de 10 ans et 13 % pour les enfants de plus de 10 ans. Les pourcentages étaient plus faibles pour les atolls d'Ailinginae et d'Utirik. L'analyse de ces données ne révèle pratiquement aucun excès de nodules à des doses à la thyroïde inférieures à 3 000 mGy. Le risque chez les femmes était environ 3,7 fois supérieur à celui des hommes. Le diagnostic pathologique des nodules a révélé que la plupart étaient adénomateux et souvent multiples.

Selon Larsen et coll. (1982), l'incidence d'hypothyroïdie subclinique était de 31 % chez les enfants de moins de 10 ans exposés à une dose à la thyroïde estimée supérieure à 2 000 mGy. Aucun cas d'hypothyroïdie n'a été observé dans ce groupe d'âge à des doses plus faibles. Parmi les sujets âgés de 10 ans ou plus lors de l'exposition, un cas d'hypothyroïdie (1 %) a été observé chez ceux ayant reçu une dose à la thyroïde estimée inférieure à 1 000 mGy, un cas (8 %) chez ceux ayant reçu une dose de 1 000 à 2 000 mGy et quatre cas (9 %) chez ceux qui avaient reçu une dose supérieure à 2 000 mGy.

L'hypothyroïdie clinique n'a été diagnostiquée que chez deux des sujets exposés âgés de moins de 10 ans. L'incidence de l'hypothyroïdie a commencé à augmenter environ une décennie après l'exposition.

Contrairement aux nombreux programmes de surveillance diagnostique des différentes pathologies, y compris les maladies de la thyroïde, seules deux études épidémiologiques ont été menées :

- une étude de cohorte rétrospective de la maladie thyroïdienne bénigne dans la population entre 1983 et 1985 (Hamilton et coll., 1987) ;
- une étude transversale de la prévalence de maladie thyroïdienne bénigne et de cancer de la thyroïde sur la période 1993-1997, ciblant une population similaire à celle de la première étude (Takahashi et coll., 1999 et 2001).

La première étude a reposé sur 7 266 personnes examinées dont 2 273 ont été exposées. La distance de l'atoll de Bikini a été utilisée comme indicateur indirect de la dose d'iode radioactif reçue. Hamilton et coll. (1987) ont examiné 2 273 habitants des îles Marshall par palpation, définissant un nodule comme étant égal ou supérieur à 1 cm. La prévalence des nodules thyroïdiens variait de 0,9 à 10,6 % et diminuait avec la distance entre le site de test et le lieu de résidence. Une estimation du risque de maladie thyroïdienne bénigne de 1 100 excès de cas par Gy par an et par million de personnes a été rapportée. Les résultats de l'étude doivent être interprétés avec prudence en raison de la grande incertitude liée au fait que la distance entre le lieu de résidence et l'atoll de Bikini est un indicateur très incertain de l'exposition. De plus, la prévalence naturelle des nodules thyroïdiens n'est pas suffisamment connue dans cette population et pourrait varier considérablement. Compte tenu de ces facteurs, les estimations du risque de cette population doivent être considérées avec précaution.

La deuxième étude visait à déterminer la prévalence du cancer de la thyroïde chez les Marshalliens qui vivaient dans les îles pendant la période des tests (Takahashi et coll., 1999 et 2003). 7 172 Marshalliens ont été examinés pour une maladie de la thyroïde entre 1993 et 1997, dont 5 821 étaient éligibles pour être inclus dans l'étude. Durant cette période, les chercheurs ont examiné 3 709 Marshalliens atteints d'une maladie de la thyroïde et nés avant le test Castle Bravo. Seuls 60 % de la population à risque étaient encore en vie au moment des examens. Le programme de dépistage du cancer de la thyroïde était composé de deux parties : un entretien personnel et un examen clinique, comprenant la palpation du cou et une échographie de la thyroïde. Les auteurs ont utilisé un substitut de dose de rayonnement (dose pondérée d'Utirik) basé sur les estimations de Lessard et coll. (1985) et des informations sur les niveaux de dépôts de radionucléides dans le sol provenant de

l'étude radiologique nationale de la République des îles Marshall (Simon et coll., 1997). Trente cas de cancers de la thyroïde ont été incidemment diagnostiqués et 27 autres participants à l'étude avaient été opérés d'un cancer de la thyroïde avant le dépistage au sein de ce groupe. Cinquante-sept Marshalliens nés avant 1954 (1,5 %) avaient un cancer de la thyroïde ou avaient été opérés d'un cancer. Presque tous (92 %) ces cancers étaient des carcinomes papillaires. L'étude a révélé que la prévalence du cancer de la thyroïde était élevée : un homme et deux femmes parmi 100 résidents ont été diagnostiqués pour un cancer de la thyroïde ou avaient été opérés pour un cancer de la thyroïde. Il n'y avait pas d'effet prononcé de l'âge à l'exposition. L'*odds ratio* augmentait avec la dose pondérée d'Utirik, mais la tendance n'était pas statistiquement significative ($p = 0,15$, bilatéral). En outre, le risque de cancer de la thyroïde était deux fois plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Les limites de cette étude étaient l'incertitude de la dose à la thyroïde et la sélection biaisée des participants à l'étude. Comme le taux de participation était d'environ 60 %, il était possible que cette participation soit liée à la dose de rayonnement (seules les personnes les plus exposées ont accepté de participer à l'étude). Malheureusement, les modèles d'estimation de dose plus précis développés par Simon et coll. (2010) n'ont pas été appliqués pour mettre à jour l'étude épidémiologique de Takahashi et coll. (Takahashi et coll., 1999 et 2003).

Un autre type d'étude a été mené. Le *National Cancer Institute* (NCI) des États-Unis a utilisé les doses annuelles absorbées spécifiques au tissu et résultant d'une exposition interne (ingestion) et externe à des retombées pour établir des estimations des risques de cancer pour les résidents permanents ainsi que pour les groupes de population Marshalliens qui ont été relogés (Land et coll., 2010). Les calculs du risque attribuable variaient selon les régions géographiques par type de cancer : entre 12 % et 95 % pour le cancer de la thyroïde, entre 2 % et 78 % pour la leucémie et entre 1 % et 55 % pour tous les cancers combinés. Il ne s'agit pas d'une étude d'estimation de risque mais d'un calcul de la prévision des risques de cancer sur la base des connaissances disponibles ; elle est donc sujette à des incertitudes liées à la variation de l'incidence du cancer entre différents groupes ethniques, aux modèles utilisés pour extrapoler les risques d'une population à l'autre et aux estimations de dose disponibles.

Kiribati

Les îles Christmas et Malden, à Kiribati en Océanie, sont des sites où des essais nucléaires ont été conduits par les États-Unis et le Royaume-Uni. Six essais nucléaires britanniques ont été réalisés entre 1957 et 1958 et 24

américains en 1962 sur l'île Christmas. Trois essais nucléaires britanniques ont eu lieu près de Malden Island. En 1990, la population des îles Christmas et Malden était composée d'environ 2 500 personnes. Selon une évaluation de l'UNSCEAR, les retombées locales ont été minimales à la suite de ces tests. La quantité d'informations disponibles pour ces sites est insuffisante pour fournir une évaluation détaillée des expositions aux rayonnements ou de leurs effets sur la population locale (UNSCEAR, 2010).

Monte Bello, Emu and Maralinga (Australie)

Le Royaume-Uni a effectué 12 essais nucléaires entre 1952 et 1957 sur trois sites australiens : Emu, Maralinga et les îles Monte Bello. Les tests ont engendré une contamination environnementale résiduelle autour des sites d'Emu et Maralinga. Les estimations des expositions externes locales n'ont pas été établies pour les tests de la période 1952-1955 ; pour les tests de 1956 et 1957, les doses efficaces externes étaient inférieures à 1 mSv (Wise et coll., 1992). Des estimations des expositions internes ont également été effectuées pour l'ensemble de la population australienne. La dose efficace moyenne était de 70 µSv, dont 83 % étaient dus à des expositions internes (Wise et coll., 1992). Après la réhabilitation du site d'essai de Maralinga, il a été estimé que les doses potentielles pour les futurs habitants ayant un mode de vie nomade semi-traditionnel seraient inférieures à 5 mSv (Wise et coll., 1992). Aucune étude sur les conséquences pour la santé n'a été réalisée.

Participants aux essais nucléaires

Personnel militaire britannique

Une étude épidémiologique a été mise en place par les chercheurs du *National Radiological Protection Board* et de l'Université d'Oxford dans les années 1980 sur des participants britanniques du programme d'essais d'armes nucléaires atmosphériques (Muirhead et coll., 2004). Des recherches systématiques dans les archives ont permis d'identifier une large cohorte de 22 347 hommes ayant participé à un ou plusieurs tests en Australie et dans le Pacifique entre 1952 et 1967 et appariés avec un groupe témoin de 22 326 non-participants aux tests. Trois analyses de la mortalité et de l'incidence du cancer ont été effectuées.

La première analyse, publiée en 1988, couvrait la mortalité jusqu'à fin 1983 ainsi que l'incidence du cancer (Darby et coll., 1988). Ont été recensés 1 591 décès et 671 cancers chez les participants aux tests et un nombre similaire chez les témoins. Lorsque toutes les causes des décès étaient prises en compte, les taux étaient similaires chez les participants aux tests et chez les

témoins et étaient généralement nettement inférieurs à ceux de la population générale. Ainsi, toutes causes de décès confondues, le taux de mortalité standardisé (SMR) était de 80 (IC 95 % [76-84]) chez les participants et de 79 (IC 95 % [75-83]) chez les témoins. Pour tous les cancers, les SMR étaient de 80 (IC 95 % [72-88]) chez les participants par comparaison à 83 (IC 95 % [75-91]) chez les témoins, avec un risque relatif de 0,96. Les taux de leucémie et de myélome multiple étaient significativement plus élevés chez les participants aux tests que chez les témoins. En comparaison avec les taux nationaux, les niveaux observés chez les participants aux tests ne semblaient pas significatifs (SMR = 113, IC 95 % [71-171], pour la leucémie ; SMR = 111, IC 9 % [41-242], pour le myélome multiple, sur 22 et 6 décès respectivement). Les auteurs ont conclu que la participation au programme d'essais d'armes nucléaires n'a eu aucun effet détectable sur l'espérance de vie des participants, ni sur leur risque total de développer un cancer, mis à part un éventuel effet sur les risques de myélome multiple et de leucémie (autre que la leucémie lymphoïde chronique).

La deuxième analyse, publiée en 1993, couvrait la mortalité jusqu'à fin 1990 ainsi que l'incidence du cancer (Darby et coll., 1993). Elle a recensé 2 753 décès et 1 208 cas de cancer chez les participants aux tests. Cette deuxième analyse, comme la première, a révélé que les taux de mortalité pour toutes causes et par tous les types de cancer étaient très similaires chez les participants aux tests et chez les témoins. La mortalité dans les deux groupes était généralement inférieure à celle de la population générale. Cependant, contrairement à la première analyse, les taux de leucémie et de myélome multiple au cours des sept années supplémentaires de suivi étaient légèrement plus faibles (non significativement) chez les participants aux tests que chez les témoins. Les témoins présentaient des taux similaires à ceux de la population générale. Il semble plus plausible que les faibles taux de ces maladies observés chez les témoins lors de la première analyse soient dus au hasard.

Une troisième analyse, publiée en 2003, couvrait la mortalité pour une nouvelle période de huit ans, jusqu'à fin 1998, ainsi que l'incidence du cancer (Muirhead et coll., 2003). La cohorte de participants aux tests et les témoins étaient presque exactement la même que pour la deuxième analyse (21 357 participants). L'analyse a recensé 4 857 décès et 2 695 cas de cancer chez les participants aux tests. Comme pour les deux premières analyses, les taux de mortalité chez les participants aux tests et chez les témoins étaient inférieurs à ceux des hommes du même âge en Angleterre et au Pays de Galles, toutes causes de décès confondues, tous cancers et autres maladies. Les risques de mortalité des participants aux tests comparés aux témoins

étaient presque identiques pour chacune de ces causes de décès (1,01), tout comme le risque pour les participants aux tests comparé aux témoins pour l'incidence de tous les cancers pris ensemble (0,99). Pour le myélome multiple, le risque relatif de mortalité des participants aux tests par rapport aux témoins jusqu'à 1990 était de 1,90 (IC 90 % [0,71-5,23]). Au cours de la période de suivi prolongée de 1991-1998, le risque relatif était de 1,21 (0,58-2,53). Les taux de mortalité des participants et des témoins n'étaient pas significativement différents des niveaux nationaux, que ce soit pendant la période de suivi étendue ou complète. En termes d'incidence, le risque relatif au cours des huit dernières années de suivi était inférieur à 1 (0,79), bien que la différence ne soit pas statistiquement significative. Pour la mortalité par leucémie, sauf la leucémie lymphoïde chronique, le risque relatif à la fin de 1990 était de 1,84, présentant une augmentation statistiquement significative (IC 90 % [1,02-3,33]). Au cours des huit années suivantes, le risque relatif était très similaire (1,81) mais l'élévation n'était pas statistiquement significative (IC 90 % [0,80-4,18]). Sur les deux périodes, les SMR des participants aux tests étaient proches des taux nationaux (109 et 102), tandis que ceux des témoins étaient un peu faibles (58 et 59). Les risques relatifs d'incidence de la leucémie (sauf la leucémie lymphoïde chronique) chez les participants aux tests par rapport aux témoins sur les deux périodes étaient inférieurs à ceux associés à la mortalité ; le risque relatif n'a pas été significativement plus élevé dans chacune des deux périodes.

L'un des résultats constants des trois analyses est l'effet dit « effet soldat en bonne santé », selon lequel la mortalité toutes causes est plus faible que dans la population générale, mais semblable à celle observée chez les témoins appariés. Dans le cas de la leucémie, autre que la leucémie lymphoïde chronique, il existe cependant certaines suspicions d'un risque persistant. Cette suspicion bénéficie de l'appui d'études menées auprès de participants à d'autres essais nucléaires, en particulier aux États-Unis.

Comme dans la plupart des études sur le personnel militaire ayant participé à des programmes nucléaires, la principale limite de cette étude réside dans le fait que les données dosimétriques n'étaient pas disponibles pour une évaluation plus précise de l'impact de la participation au programme d'essais sur les risques sanitaires. Seule une faible proportion des participants disposait de données dosimétriques. En raison des faibles doses et de la taille réduite de la population étudiée, la puissance de l'étude se trouve affectée.

Personnel militaire australien

Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée pour évaluer la mortalité et l'incidence du cancer chez des participants australiens (personnel civil et

militaire) à des essais nucléaires menés par le Royaume-Uni en Australie et pour identifier toute association avec l'exposition à des rayonnements ionisants (Gun et coll., 2008). La population étudiée a été établie à l'aide des listes du ministère des Anciens Combattants et comprenait 10 983 participants. Un groupe de médecins de la santé a estimé les expositions aux rayonnements résultant des tests. Chaque participant s'est vu attribuer une dose cumulée calculée à partir des estimations du débit de dose, des postes de travail auxquels il participait et des activités dans lesquelles chaque groupe de travail était engagé. Sur la base de ces estimations, les participants ont été regroupés en six catégories d'exposition. Les doses reçues par le personnel militaire australien étaient généralement faibles : seulement 4 % ont reçu plus de 20 mSv. La dose moyenne cumulée a été estimée à 2,8 mSv. Les taux de mortalité standardisés (SMR) ont été calculés à l'aide des données de mortalité nationales. Les taux de mortalité par type de cancer ont été comparés entre les catégories d'exposition en calculant les taux de mortalité relative. Les taux d'incidence standardisés et les taux d'incidence relative ont été calculés dans l'étude de l'incidence du cancer. Sur 10 983 sujets, 5 494 (50 %) étaient en vie et 4 427 (40 %) étaient décédés avant le 31 décembre 2001. Bien que le SMR pour toutes causes confondues ne diffère pas de manière significative de 1, la mortalité par cancer totale et l'incidence du cancer étaient significativement plus élevées que les taux nationaux. Le taux de mortalité par cancer était de 18 % supérieur au taux de la population et le taux d'incidence du cancer était de 23 % supérieur au taux de la population. Pour certaines localisations de cancer (cancer de l'œsophage, mélanome de la peau, toutes les leucémies combinées et les leucémies sauf la leucémie lymphoïde chronique), l'incidence était significativement élevée, mais la mortalité non augmentée. Pour le cancer du poumon, la mortalité et l'incidence étaient significativement plus élevées par rapport à la population générale. Aucune tendance à l'augmentation de l'incidence de tous les cancers n'a été constatée avec l'augmentation de l'exposition ($p = 0,90$). La seule association significative constatée avec l'augmentation de la catégorie de dose concernait la leucémie lymphoïde chronique, considérée comme non radiogène. Bien que les chercheurs aient tenté d'attribuer un niveau de dose possible aux participants à l'étude, cela s'est avéré impossible pour 6 % d'entre eux. Les niveaux d'exposition attribués sont soumis à une grande incertitude et à des erreurs de classification qui peuvent réduire la capacité de l'étude à détecter les effets des rayonnements ionisants. La forte prévalence du tabagisme dans la cohorte du personnel militaire pourrait être au moins en partie responsable de l'excès de certaines tumeurs cancéreuses liées au tabagisme, telles que le poumon et l'œsophage.

Personnel militaire néo-zélandais

Les 528 marins néo-zélandais recensés comme ayant participé aux essais nucléaires réalisés par les États-Unis en 1957 et 1958 aux îles Malden et Christmas (Kiribati) ont fait l'objet d'une étude épidémiologique prenant en compte toute la période depuis les essais jusqu'à 1987 (Pearce et coll., 1990), puis d'une étude complémentaire, étendant la période étudiée jusqu'à 1992 (Pearce et coll., 1997). La cohorte des 528 marins ayant participé aux essais a été comparée à un groupe de 1 504 autres marins néo-zélandais n'ayant pas participé aux essais. Le suivi initial de la mortalité et de l'incidence des cancers a été effectué pour la période 1957-1987 et a montré une augmentation du risque de leucémie et d'autres cancers hématologiques, et une augmentation faible, voire nulle, des cancers non hématologiques ou des décès non liés au cancer chez les participants aux tests (Pearce et coll., 1990). Le suivi a été prolongé pour la période 1988-1992 (Pearce et coll., 1990). Pour la période de suivi totale, il y a eu 97 décès chez les participants aux tests et 256 décès chez les témoins, un risque relatif pour tous les décès (RR) de 1,1 (IC 90 % [0,9-1,3]). Il y a eu huit décès par cancer hématologique pour les participants aux tests (RR = 3,8 ; IC 90 % [1,4-10,8]), dont quatre leucémies (RR = 5,6 ; IC 90 % [1,0-41,7]). Le RR de l'incidence des cancers hématologiques était de 1,9 (IC 90 % [0,8-4,3]) et celui de la leucémie de 5,6 (IC 90 % [1,0-41,6]). Les auteurs ont conclu que les preuves fournies concordent toujours avec l'hypothèse selon laquelle certaines leucémies et d'autres cancers hématologiques pourraient résulter de la participation au programme d'essais d'armes nucléaires. Sur la base des faibles nombres observés et de la perte d'environ 10 % d'hommes du suivi, ces conclusions sont difficiles à interpréter.

Personnel militaire américain

Plusieurs études ont visé à évaluer les risques de mortalité parmi le personnel militaire américain ayant participé à des essais nucléaires menés dans le Pacifique⁶³. Une étude des 8 554 anciens combattants de la Marine ayant participé à l'opération « Hardtack » au Centre d'Essais du Pacifique en 1958 a été menée pour déterminer s'ils présentaient un risque de mortalité plus élevé pour certains cancers (Watanabe et coll., 1995). Cette étude comprend un groupe-témoin de militaires non exposés aux rayonnements. Dans l'ensemble, le groupe de participants présentait un taux de mortalité plus élevé de 10 %, mais l'excès de mortalité par cancer n'était significatif que

63. Pour les études relatives aux essais nucléaires réalisés au Nevada, voir le chapitre 7 « Données épidémiologiques sur la santé des populations exposées aux essais nucléaires du Nevada et de Semipalatinsk ».

pour l'ensemble de la catégorie des organes digestifs (soit une augmentation de 47 %). Les doses de rayonnement étaient faibles (3,88 mSv en moyenne), et parmi les 1 094 hommes ayant reçu des doses supérieures à 10 mSv, on constatait un excès de risque de mortalité de 42 % pour toutes les formes de cancer. Aucune catégorie de localisation de cancer ne montrait d'excédent significatif ni de relation franche entre dose et effets, mais le nombre de décès dans chacune des catégories était faible.

Une autre étude a porté sur les 1 010 anciens combattants américains ayant reçu les doses de rayonnement gamma les plus élevées (≥ 50 mSv), sur l'évaluation de leur risque de mortalité par cancer par rapport aux anciens combattants de la Marine ayant reçu une dose minimale lorsqu'ils participaient au « Hardtack » (Dalager et coll., 2000). L'étude montre que la mortalité toutes causes confondues (RR = 1,22 ; IC 95 % [1,04-1,44]) et la mortalité liée à tous les cancers lymphopœïétiques (RR = 3,72 ; IC 95 % [1,28-10,83]) étaient significativement plus élevées chez les participants les plus exposés par rapport aux témoins.

L'étude de Johnson et coll. (1997) portant sur 40 000 participants à l'essai nucléaire Crossroads à l'atoll de Bikini en 1946, a révélé une mortalité légèrement supérieure (5 %, $p < 0,001$) chez les participants par rapport aux non-participants. Des augmentations statistiquement non significatives plus faibles ont été observées concernant la mortalité des participants pour toutes les tumeurs malignes (1,4 %) et la leucémie (2 %).

En résumé, la plupart des études sur le personnel militaire partagent la même limite principale : les données de dosimétrie sont indisponibles pour permettre l'évaluation des relations dose-réponse. Ces études ne disposent pas d'informations sur d'autres facteurs de risque, y compris d'autres types d'expositions liés à la participation aux essais nucléaires. Nombre d'entre elles souffrent d'une taille relativement petite pour détecter les effets de faibles doses. Elles étudient principalement la mortalité ; le caractère incomplet et imprécis des causes de décès ajoute aux faiblesses de ces études et les résultats sont difficiles à interpréter. Néanmoins une tendance commune à l'augmentation de la mortalité et de l'incidence des leucémies et d'autres hémopathies malignes a été observée.

Conclusion

Dans la plupart des études, l'analyse de l'impact de l'exposition aux retombées radioactives consécutives aux essais nucléaires sur la mortalité et la survenue de maladies dans les populations et le personnel civil et militaire

exposés se heurte au fait que la grande majorité des individus ont reçu de très faibles doses. Il est par conséquent difficile de démontrer dans ces études une augmentation significative du risque de survenue de maladies liées à l'exposition aux rayonnements en présence d'autres facteurs de risque. Une autre difficulté majeure, en particulier pour la plupart des études sur le personnel militaire, est l'absence de dosimétrie individuelle qui ne permet pas d'estimer la relation dose-réponse.

RÉFÉRENCES

Bouchardy C, Benhamou S, de Vathaire F, *et al.* Incidence rates of thyroid cancer and myeloid leukaemia in French Polynesia. *Int J Cancer* 2011 ; 128 : 2241-43.

Brindel P, Doyon F, Bourgain C, *et al.* Family history of thyroid cancer and the risk of differentiated thyroid cancer in French polynesia. *Thyroid* 2010 ; 20 : 393-400.

Brindel P, Doyon F, Rachedi F, *et al.* Anthropometric factors in differentiated thyroid cancer in French Polynesia: a case-control study. *Cancer Causes Control* 2009 ; 20 : 581-90.

Brindel P, Doyon F, Rachedi F, *et al.* Menstrual and reproductive factors in the risk of differentiated thyroid carcinoma in native women in French Polynesia: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2008 ; 167 : 219-29.

Challeton-de Vathaire CC, de Vathaire F, Le Vu B, *et al.* Childhood malignancies in French Polynesia during the 1985-1995 period. *Trop Med Int Health* 2004 ; 9 : 1005-11.

Clero E, Doyon F, Chungue V, *et al.* Dietary patterns, goitrogenic food, and thyroid cancer: a case-control study in French Polynesia. *Nutr Cancer* 2012a ; 64 : 929-36.

Clero E, Doyon F, Chungue V, *et al.* Dietary iodine and thyroid cancer risk in French Polynesia: a case-control study. *Thyroid* 2012b ; 22 : 422-9.

Clero E, Leux C, Brindel P, *et al.* Pooled analysis of two case-control studies in New Caledonia and French Polynesia of body mass index and differentiated thyroid cancer: the importance of body surface area. *Thyroid* 2010 ; 20 : 1285-93.

Conrad RA. A case of acute myelogenous leukemia following fallout radiation exposure. *JAMA* 1975 ; 232 : 1356-7.

Conrad RA, Paglia DE, Larsen PR. *Review of medical findings in a marshallese population twenty-six years after accidental exposure to radioactive fallout.* Report. Upton, New York : Brookhaven National Laboratory, 1980.

Dalager NA, Kang HK, Mahan CM. Cancer mortality among the highest exposed US atmospheric nuclear test participants. *J Occup Environ Med* 2000 ; 42 : 798-805.

Darby SC, Kendall GM, Fell TP, *et al.* Further follow up of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United

Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *BMJ* 1993 ; 307 : 1530-5.

Darby SC, Kendall GM, Fell TP, *et al.* A Summary of mortality and incidence of cancer in men from the United Kingdom who participated in the United Kingdom's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Br Med J* 1988 ; 296 : 332-8.

de Vathaire F, Le Vu B. Cancer mortality in French Polynesia between 1984 and 1992. *Br J Cancer* 1996 ; 74 : 1680-1.

de Vathaire F, Drozdovitch V, Brindel P, *et al.* Thyroid cancer following nuclear tests in French Polynesia. *Br J Cancer* 2010 ; 103 : 1115-21.

de Vathaire F, Le Vu B, Vathaire CC. Thyroid cancer in French Polynesia between 1985 and 1995: influence of atmospheric nuclear bomb tests performed at Mururoa and Fangataufa between 1966 and 1974. *Cancer Causes Control* 2000 ; 11 : 59-63.

Drozdovitch V, Bouville A, Doyon F, *et al.* Reconstruction of individual radiation doses for a case-control study of thyroid cancer in French Polynesia. *Health Phys* 2008 ; 94 : 418-33.

Drozdovitch V, de Vathaire F, Bouville A. Ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests at Mururoa and Fangataufa atolls. *J Environ Radioact* 2020 ; 214-215 : 106176.

Drozdovitch V, Bouville A, Taquet M, *et al.* Thyroid doses to french polynesians resulting from atmospheric nuclear weapons tests: estimates based on radiation measurements and population lifestyle data. *Health Phys* 2020, sous presse.

Grosclaude P, Dentan C, Trétarre B, *et al.* Utilité des bases de données médico-administratives pour le suivi épidémiologique des cancers. Comparaison avec les données des registres au niveau individuel. *BEH* 2012 ; 5-6 : 63-7.

Gun RT, Parsons J, Crouch P, *et al.* Mortality and cancer incidence of Australian participants in the British nuclear tests in Australia. *Occup Environ Med* 2008 ; 65 : 843-8.

Hamilton TE, Van BG, LoGerfo JP. Thyroid neoplasia in Marshall Islanders exposed to nuclear fallout. *JAMA* 1987 ; 258 : 629-35.

Hemminki K, Vaittinen P, Kyyronen P. Age-specific familial risks in common cancers of the offspring. *Int J Cancer* 1998 ; 78 : 172-5.

Johnson JC, Thaul S, Page WF, *et al.* Mortality of veteran participants in the CROS-SROADS nuclear test. *Health Phys* 1997 ; 73 : 187-9.

Land CE, Bouville A, Apostoaei I, *et al.* Projected lifetime cancer risks from exposure to regional radioactive fallout in the Marshall Islands. *Health Phys* 2010 ; 99 : 201-5.

Larsen PR, Conard RA, Knudsen KD, *et al.* Thyroid hypofunction after exposure to fallout from a hydrogen bomb explosion. *JAMA* 1982 ; 247 : 1571-5.

Le Vu B, de Vathaire F, de Vathaire CC, *et al.* Cancer incidence in French Polynesia 1985-95. *Trop Med Int Health* 2000 ; 5 : 722-31.

Lessard ET, Miltenberger RP, Conrad RA, *et al.* *Thyroid absorbed dose for people at Rongelap, Utirik, and Sifo on March 1, 1954.* Report n° BNL-51882, 1985. Upton, New York : Brookhaven National Laboratory, 1985.

Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal ML, *et al.* Thyroid cancer “epidemic” also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer* 2019 ; 144 : 2082-7.

Maillard S, Damiola F, Clero E, *et al.* Common variants at 9q22.33, 14q13.3, and ATM loci, and risk of differentiated thyroid cancer in the French Polynesian population. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0123700.

Martin S, Segala C. Affections de longue durée des vétérans avec surveillance dosimétrique lors des essais nucléaires français du Pacifique. *BEH* 2013 ; 41 : 535-41.

Muirhead CR, Kendall GM, Darby SC, *et al.* Epidemiological studies of UK test veterans: II. Mortality and cancer incidence. *J Radiol Prot* 2004 ; 24 : 219-41.

Muirhead CR, Bingham D, Haylock RG, *et al.* Follow up of mortality and incidence of cancer 1952-98 in men from the UK who participated in the UK's atmospheric nuclear weapon tests and experimental programmes. *Occup Environ Med* 2003 ; 60 : 165-72.

Pearce N, Prior I, Methven D, *et al.* Follow up of New Zealand participants in British atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *BMJ* 1990 ; 300 : 1161-6.

Pearce N, Winkelmann R, Kennedy J, *et al.* Further follow-up of New Zealand participants in United Kingdom atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *Cancer Causes Control* 1997 ; 8 : 139-45.

Pedrono G, Pachol H, Segala C. Mortality study among veterans with dosimeter monitoring during the French nuclear tests in the Pacific. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2011 ; 59 : 187-96.

Ren Y, Kitahara CM, Berrington de GA, *et al.* Lack of association between fingernail selenium and thyroid cancer risk: a case-control study in French Polynesia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014 ; 15 : 5187-94.

Robbins J, Adams WH. Radiation effects in the Marshall Islands. In : *Radiation and the thyroid.* Amsterdam : Excerpta Medica, 1989 : 11-24.

Simon SL, Bouville A, Land CE, *et al.* Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests: summary. *Health Phys* 2010 ; 99 : 105-23.

Simon SL, Graham JC. Findings of the first comprehensive radiological monitoring program of the Republic of the Marshall Islands. *Health Phys* 1997 ; 73 : 66-85.

Takahashi T, Schoemaker MJ, Trott KR, *et al.* The relationship of thyroid cancer with radiation exposure from nuclear weapon testing in the Marshall Islands. *J Epidemiol* 2003 ; 13 : 99-107.

Takahashi T, Trott K, Fujimori K, *et al.* *Thyroid disease in the Marshall Islands, findings from 10 years of study.* Sendai, Japan : Tohoku University Press, 2001.

Takahashi T, Simon SL, Trott KR, *et al.* A progress report of the Marshall Islands nationwide thyroid study: an international cooperative scientific study. *Tohoku J Exp Med* 1999 ; 187 : 363-75.

UNSCEAR. *Sources and effects of ionizing radiation. Volume I : Sources.* New York : United Nations, 2000.

UNSCEAR. Summary of low-dose radiation effects on health. In : Unscear, eds. *Report of the United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation 2010.* New York : United Nations, 2010.

Uhry Z, Remontet L, Colonna M, *et al.* Évaluation de l'utilisation des données d'affection de longue durée (ALD) pour estimer l'incidence départementale des cancers pour 24 localisations cancéreuses, France, 2000-2005. *BEH* 2012 ; 5-6 : 71-7.

Vaccarella S, Dal ML, Laversanne M, *et al.* The impact of diagnostic changes on the rise in thyroid cancer incidence: a population-based study in selected high-resource countries. *Thyroid* 2015 ; 25 : 1127-36.

Watanabe KK, Kang HK, Dalager NA. Cancer mortality risk among military participants of a 1958 atmospheric nuclear weapons test. *Am J Public Health* 1995 ; 85 : 523-7.

Wise KN, Moroney JR. *Public health impact of fallout from British nuclear weapons tests in Australia 1952-1957.* Report n° ARL/TR-105. Australia, 1992.

Xhaard C, Ren Y, Clero E, *et al.* Differentiated thyroid carcinoma risk factors in French Polynesia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014 ; 15 : 2675-80.

6

Données épidémiologiques sur la santé des populations exposées aux essais nucléaires du Nevada et de Semipalatinsk

Entre 1946 et 1980, les États-Unis, l'Union soviétique, le Royaume-Uni, la France et la Chine ont effectué 543 essais atmosphériques d'armes nucléaires dont la puissance a totalisé l'équivalent de 440 mégatonnes de TNT (Trinitrotoluène)⁶⁴. Ces essais ont eu lieu quasiment exclusivement sur 16 sites, situés dans neuf pays différents sur tous les continents.

Les sites du Nevada (États-Unis) et de Semipalatinsk (Kazakhstan) sont ceux où le plus grand nombre d'essais nucléaires ont été réalisés, bien qu'il ne s'agisse pas des plus puissants, qui eux ont été menés dans les îles Marshall (États-Unis) et en Nouvelle-Zemble (Union soviétique).

Nevada

Environ 44 % des essais nucléaires réalisés dans le monde l'ont été dans le désert du Nevada. Au total, 121 essais nucléaires atmosphériques y ont été effectués de 1951 à 1963. Certains auteurs estiment qu'il existe encore actuellement, dans la région du site d'essai du Nevada, un risque élevé de contamination des eaux souterraines par plusieurs isotopes radioactifs, notamment le plutonium-239 et le plutonium-240, qui peuvent être impliqués dans les processus hydrodynamiques des eaux souterraines, et atteindre ainsi la surface (Thomas, 1956).

64. Selon les publications, le nombre d'essais rapportés ainsi que la puissance des tirs peuvent être légèrement différents.

Populations civiles

Cancer et autres pathologies de la thyroïde

La première étude portant sur l'impact des essais nucléaires du Nevada sur l'incidence du cancer de la thyroïde dans les populations exposées aux retombées est une étude de cohorte initiée en 1965 (Rallison et coll., 1975 et 1990) et actualisée entre 1985 et 1986 (Kerber et coll., 1993), puis en 1997 (Lyon et coll., 2006). Initialement, cette étude de cohorte a consisté en la détection d'anomalies de la thyroïde chez 5 179 enfants d'écoles du Nevada, de l'Utah (zones proches du site d'essais) et de l'Arizona (un État présumé faiblement exposé) et âgés de 11 à 18 ans entre 1965 et 1968 (Rallison et coll., 1975). Un second *screening* a été réalisé entre 1985 et 1986 sur un nombre plus limité de sujets (3 122) (Rallison et coll., 1990). 3 122 individus ont fait l'objet d'une reconstruction dosimétrique (Kerber et coll., 1993). Une actualisation des estimations dosimétriques, basées sur les lieux d'habitation successifs des sujets et leurs habitudes alimentaires, a été publiée en 2006 (Simon et coll., 2006a). D'après les résultats, 1 435 sujets avaient reçu entre 0 et 74 mGy à la thyroïde, 651 entre 75 et 215 mGy, 242 entre 216 et 409 mGy et 164 avaient reçu 410 mGy ou plus à la thyroïde (Lyon et coll., 2006). Dans la publication de Lyon et coll. (2006), des nodules thyroïdiens ont été diagnostiqués chez 49 sujets (dont 13 avec adénomes et 8 avec des cancers différenciés), et des thyroïdites chez 123 sujets, dont 36 avec des hypothyroïdies. Les auteurs ont mis en évidence une relation dose-effet significative entre la dose de radiation reçue à la thyroïde et le risque de nodules, d'adénomes, et de thyroïdites, mais pas pour les cancers et les hypothyroïdies. D'une manière générale, la puissance de cette étude est faible, étant donné le nombre de sujets inclus et de pathologies thyroïdiennes, et les différences entre les relations dose-effet observées entre les pathologies doivent être interprétées avec une grande prudence. Elle a cependant permis de mettre en évidence une augmentation significative de l'incidence des pathologies thyroïdiennes dans leur ensemble, ceci même entre la 1^{re} (0-74 mGy) et la 2^e (75-215 mGy) catégorie de dose, avec un risque relatif égal à 1,5 (IC 95 % [1,1-2,1]). Pour la catégorie de dose la plus élevée (410 mGy ou plus), le risque relatif était de 2,4 (1,5-5,5), et, sur l'ensemble de la cohorte, l'excès de risque relatif par Gy était de 2,48 (IC 95 % [0,7-5,3]).

Une autre étude de cohorte a comparé 4 125 familles membres de l'Église des Saints des Derniers Jours (Mormons), vivant dans une zone exposée de l'Utah entre 1951 et 1962, à 781 735 familles membres de la même église, vivant dans le reste de l'Utah, pendant la période 1967-1975. Les pratiquants de cette religion avaient été choisis car leur mode de vie était considéré par les auteurs de l'étude, qui a porté sur l'ensemble des cancers, comme particulièrement peu

à risque de cancer et limitant donc les facteurs de confusion potentiels non contrôlés. Les doses ont été reconstruites à partir des lieux d'habitation successifs (registre des lieux d'habitation). Entre 1958 et 1981, l'incidence des cancers de la thyroïde était 6,7 fois (IC 95 % [4,2-10,1]) plus élevée dans la zone exposée que dans la zone non exposée (Johnson, 1984).

Plus récemment, deux études géographiques nationales ont été réalisées (Gilbert et coll., 1998, 2010) suite à un travail de reconstruction de doses publié par le *National Cancer Institute* des États-Unis en 1997 (NCI, 1997 ; *Institute of Medicine* et *National Research Council*, 1999). Cette reconstruction a conduit à une estimation des doses moyennes délivrées à la thyroïde par les retombées radioactives des essais nucléaires réalisés dans le Nevada, par comté et par État des États-Unis, à partir de modèles de dispersion prenant en compte le sexe et l'âge au moment des essais, avec différentes hypothèses sur la consommation de lait frais de vache par les enfants et les adultes, sur la durée d'allaitement des nouveau-nés, et sur la durée de la période d'alimentation mixte lait maternel/lait de vache. Les deux études géographiques ont combiné des données d'incidence, disponibles pour 194 comtés couverts par le registre SEER (*Surveillance, Epidemiology, and End Results*) de statistiques des cancers, dont ceux contaminés de l'Utah, et des données de mortalité, disponibles pour l'ensemble des États-Unis. Elles ont porté respectivement, sur 4 602 décès et 12 657 cas (Gilbert et coll., 1998) et 18 545 cas (Gilbert et coll., 2010) de cancer de la thyroïde, survenus, respectivement, entre 1957 et 1994 et entre 1973 à 2004. Dans ces deux études, il n'a pas été mis en évidence de relation entre les doses reçues à la thyroïde et l'incidence des cancers de la thyroïde, à l'exception de relations non significatives avec les doses reçues avant l'âge de 1 an (ERR/Gy = 10,6 ; IC 95 % [-1,1-29] pour la mortalité et ERR/Gy = 2,4 ; IC 95 % [-0,5-5,6] pour l'incidence). Ceci malgré le fait que 1 600 des décès par cancer de la thyroïde de la 1^{re} publication et 2 842 de la seconde, étaient survenus dans des comtés pour lesquels la dose moyenne était élevée (égale ou supérieure à 90 mGy).

D'une manière générale, les résultats des deux études de cohortes sont cohérents avec ce qu'on sait actuellement de la relation dose-effet pour les cancers de la thyroïde chez l'enfant (Lubin et coll., 2017). En revanche, ceux des études géographiques, théoriquement plus puissantes car portant sur beaucoup plus de sujets, sont plus surprenants. En effet, l'ensemble des études disponibles sur le sujet montre que la radiosensibilité des enfants de moins de 5 ans est plus élevée que celle des plus âgés, mais que la radiosensibilité des moins de 1 an n'est pas beaucoup supérieure. Cette absence de résultat significatif dans les études géographiques provient probablement de leurs limitations intrinsèques, à savoir l'absence de prise en compte de tout facteur

de confusion et le fait que la reconstruction dosimétrique ne prend en compte que le lieu d'habitation au moment de la survenue du cancer, et pas celui au moment des essais, qui n'est pas connu.

Leucémies

Les leucémies ont été évaluées dans 4 études : 2 études géographiques, une étude de cohorte et une étude cas-témoins.

L'étude cas-témoins a porté sur la mortalité par leucémie entre 1952 et 1981 chez les membres et les apparentés du 1^{er} degré d'un membre de l'Église des Saints des Derniers Jours nés et résidant dans l'Utah (Stevens et coll., 1990). Les doses reçues à la moelle osseuse des cas et des témoins ont été reconstruites à partir de l'âge des sujets et des lieux d'habitation successifs. Un total de 1 177 décès par leucémie et 5 330 témoins décédés d'autres causes, appariés sur le sexe, l'année de naissance et de décès ont été inclus. Cependant, dans cette étude, seulement 29 décès étaient survenus chez des sujets ayant reçu une dose à la moelle osseuse estimée à plus de 6 mGy (le maximum étant de 30 mGy). Pour l'ensemble des décès par leucémies, quel que soit l'âge, une relation à la limite de la significativité ($p = 0,08$) a été mise en évidence, le risque relatif étant de 1,72 (IC 95 % [0,94-3,12]) pour les sujets ayant reçu 6 mGy ou plus à la moelle osseuse, par comparaison à ceux ayant reçu moins de 3 mGy. Cette relation était significative ($p = 0,04$) dans une analyse limitée aux décès par leucémie survenus avant l'âge de 19 ans et avant 1964, le risque relatif étant de 5,82 (IC 95 % [1,55-21,80]) pour les sujets ayant reçu 6 mGy ou plus à la moelle osseuse (Stevens et coll., 1990).

L'étude de cohorte portant sur les cas incidents de tous les cancers chez les membres et apparentés du 1^{er} degré de l'Église des Saints des Derniers Jours (Johnson, 1984) a mis en évidence une augmentation significative de l'incidence des leucémies entre 1958 et 1981. Cette incidence était 4,40 (IC 95 % [2,59-6,21]) fois plus élevée chez les sujets de la zone contaminée que chez ceux de la zone non contaminée, aussi bien chez les femmes (39 cas observés pour 9 attendus) que chez les hommes (5 cas observés pour 0,4 attendu).

Une étude géographique, publiée en 1984, a porté sur la mortalité par leucémie de l'enfant entre 1950 et 1978 dans le sud de l'Utah, de l'Oregon et de l'Iowa (Land et coll., 1984). Les auteurs ont étudié la différence entre la mortalité par leucémie de l'enfant chez les sujets nés au moment des essais, considérés comme exposés, à celle de ceux nés à distance de cette période (considérés comme non-exposés). Ils ont par ailleurs procédé à des comparaisons entre les 3 zones les plus contaminées de l'Utah et le reste de l'Utah, l'Oregon et de l'Iowa (Land et coll., 1984). Cette étude avait pour objectif

de confirmer les résultats d'une première étude (Lyon et coll., 1979) qui avait conclu à une augmentation du risque de mortalité par leucémie dans les régions contaminées de l'Utah chez les enfants nés durant la période des essais nucléaires atmosphériques. Les estimations des doses moyennes à la moelle osseuse par canton provenaient d'une étude dosimétrique qui concluait que les doses moyennes cumulées dues aux essais atmosphériques du Nevada allaient de 4 à 11 mGy selon les comtés (Beck et Krey, 1983). À cette époque, ces doses étaient considérées comme très inférieures à celles pouvant entraîner une augmentation du risque de leucémie. L'étude géographique de Land et coll. (1984) n'a pas mis en évidence de variation significative pour la différence constatée : les enfants nés durant la période des essais nucléaires atmosphériques de l'Utah avaient un risque plus élevé de leucémies qu'ils soient nés ou non dans la zone la plus contaminée (Land et coll., 1984). Il faut cependant noter que la faiblesse de la variation des doses moyennes entre les différents comtés (un facteur 3) et l'hétérogénéité individuelle à l'intérieur de ces comtés rendent cette étude peu puissante, malgré l'effectif des populations concernées.

Une autre étude géographique, publiée peu après (Machado et coll., 1987), a comparé la mortalité par leucémie et cancer dans le sud-ouest de l'Utah avec celle du reste de l'Utah et des États-Unis. Elle a mis en évidence une augmentation et a conclu que la mortalité par leucémie entre 1955 et 1981 dans le sud-ouest de l'Utah était 2,95 (1,65-4,90) fois plus élevée que celle du reste des États-Unis.

Autres cancers

L'étude de cohorte réalisée chez les membres de l'Église des Saints des Derniers Jours et de leurs apparentés a mis en évidence un excès d'incidence de cancer de l'estomac (RR = 4,43 ; IC 95 % [2,59-6,21]) durant la période 1958-1981 et de cancer du sein (RR = 1,93 ; IC 95 % [1,30-2,77]) durant la période 1972-1982, dans les populations vivant dans les cantons les plus contaminés du sud de l'Utah par rapport aux populations vivant dans les cantons moins contaminés (Johnson, 1984).

Ces excès de risque n'ont pas été retrouvés dans l'étude de mortalité réalisée par Machado et coll. (1987) dans la région du sud-ouest de l'Utah et sur l'ensemble de la population de cet État.

Fertilité

La fertilité des sujets qui avaient été inclus dans l'étude de cohorte prospective sur les enfants des écoles du Nevada, de l'Utah et de l'Arizona (Lyon

et coll., 2006) a fait l'objet d'une publication plus récente (Stone et coll., 2013). En utilisant les reconstructions dosimétriques publiées par le NCI (Simon et coll., 2006a), Stone et coll. (2013) ont mis en évidence une augmentation significative (test de tendance linéaire : $p = 0,05$) du risque d'infertilité en fonction de la dose à la thyroïde, le risque relatif étant respectivement de 1,22 (IC 95 % [0,82-1,67]) et 1,36 (IC 95 % [0,96-1,90]) pour les 2^e et 3^e terciles de la distribution de dose. Dans cette étude concernant 274 sujets (sur un total de 1 389 participants) classés comme « infertiles », l'infertilité a été définie comme la non-fertilité malgré un désir d'enfant durant plus d'un an avant l'âge de 40 ans. En revanche, aucune association n'a été mise en évidence avec le risque de stérilité (30 cas parmi les 274 sujets infertiles). Les résultats, juste significatifs, de cette étude doivent être confirmés par d'autres études, car il s'agit de la 1^{re} montrant une relation entre de faibles doses d'irradiation et le risque d'infertilité.

Participants aux essais nucléaires

Les militaires ayant participé à la série de tests nucléaires nommée Plumbbob en 1957, et en particulier ceux qui ont participé au test Smoky, sont considérés comme ayant été exposés à des retombées.

Le *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) a publié deux études préliminaires qui ont conclu à un risque plus élevé de leucémies chez les participants au test Smoky, par comparaison au risque attendu d'après les données sur la population générale américaine (Caldwell et coll., 1980 et 1983).

En 2000, le *National Research Council* (NRC) a publié les résultats d'une étude visant à évaluer un éventuel excès de décès par cancer chez les 70 000 militaires ayant participé à au moins une des 5 séries de tests nucléaires considérées comme ayant été les plus irradiantes pour le personnel militaire, dont la série Plumbbob (Thaul et coll., 2000) par comparaison à 65 000 militaires appelés « référents » car n'ayant participé ni aux essais nucléaires, ni aux bombardement d'Hiroshima et Nagasaki. L'étude, qui n'inclut pas d'information dosimétrique, a porté sur un total de 18 498 décès chez les participants à ces 5 séries de tests et de 17 657 décès chez les référents. La mortalité toutes causes et la mortalité tous cancers ne différaient pas significativement entre la cohorte de militaires potentiellement exposés et celle des référents. La seule catégorie de causes de décès en excès dans la cohorte potentiellement exposée était celle des causes externes (accident, suicide, empoisonnement), l'excès étant de 8 % (IC 95 % [2 %-8 %]). L'analyse de la mortalité par type de cancer n'a mis en évidence un excès

significatif que pour les cancers du nasopharynx (RR = 2,64 ; IC 95 % [1,02-6,82]). Un excès non significatif a été montré pour les leucémies (RR = 1,15 ; IC 95 % [0,93-1,43]). L'analyse des variations de cet excès en fonction de l'âge des participants et du délai d'apparition des leucémies n'a pas fourni d'argument en faveur d'une origine radio-induite.

Une dernière étude, publiée en 2016 (Caldwell et coll., 2016), a utilisé des estimations de doses à la moelle osseuse active établies principalement à partir des dosimètres portés par les militaires (Till et coll., 2014 ; Beck et coll., 2017). Elle a porté sur la mortalité par cancer et autres causes entre 1957 et 2010 chez 12 229 militaires ayant participé à la série de tests Plumbbob, dont 3 020 au test Smoky. Il est important de noter que les doses de radiations reçues étaient faibles, de l'ordre de quelques milligrays pour la plupart d'entre eux. Quelle que soit la période étudiée (1957-1979 ou 1957-2010), les 9 209 militaires qui avaient participé à la série de tests Plumbbob, mais pas au test Smoky, avaient une mortalité générale significativement inférieure à celle de la population générale américaine. Cette sous-mortalité était aussi significative pour la mortalité par cancer, diabète, pathologie cardiaque, pathologie pulmonaire, cirrhose et suicide. En revanche, les 3 020 militaires ayant participé au test Smoky avaient une mortalité significativement supérieure à celle de la population générale américaine (SMR = 1,06 ; IC 95 % [1,02-1,11]). Cette surmortalité a été retrouvée pour l'ensemble des cancers (SMR = 1,14 ; IC 95 % [1,05-1,25]), les cancers du système respiratoire (SMR = 1,16 ; IC 95 % [1,00-1,33]), l'ensemble des leucémies sauf les lymphoïdes chroniques (SMR = 1,89 ; IC 95 % [1,24-2,75]), les pathologies rénales (SMR = 1,53 ; IC 95 % [1,02-2,19]) et les accidents (SMR = 1,30 ; IC 95 % [1,06-1,57]). Dans une analyse limitée à la période 1957-1979, durant laquelle 301 décès étaient survenus, ces excès étaient observés pour toutes ces pathologies, mais n'étaient pas toujours significatifs. Cependant, pour les leucémies, le SMR était de 3,42 (IC 95 % [1,71-7,10]). Bien que l'excès de décès par leucémie durant la période la plus proche des essais nucléaires soit cohérent avec ce que l'on sait de la période de latence des leucémies radio-induites, les auteurs n'ont pas mis en évidence de relation entre la dose de radiation reçue à moelle osseuse et le risque de leucémie, le risque relatif chez les sujets ayant reçu une dose supérieure à 10 mGy étant de 0,53 (IC 95 % [0,12-2,38]), par rapport au risque observé pour les sujets qui avaient reçu une dose inférieure à 2 mGy, ce qui correspond à un excès de risque relatif par mGy de -0,05 (IC 95 % [-0,14-0,04]).

Conclusion sur les essais nucléaires du Nevada

Les résultats des différentes études publiées sur les effets sanitaires des essais nucléaires réalisés dans le Nevada peuvent paraître contradictoires (tableau 6.I). Ceci principalement en raison de faibles niveaux de doses reçues par les populations civiles et militaires, et de la complexité de leur reconstruction. Les études cas-témoins et de cohorte sur les populations civiles ont, en général, conclu à une augmentation du risque de cancer de la thyroïde et de leucémie. Ces études permettent d'individualiser les estimations de doses, sont plus précises et permettent de prendre en compte certains facteurs de risque, ce qui est d'autant plus important que les doses, et leurs effets attendus, sont faibles. Cependant, elles sont de taille plus faible que les études géographiques et sont plus sensibles à différents types de biais dans leurs réalisations. Les études géographiques incluent davantage de sujets et de cas, mais elles ne permettent pas d'individualiser les estimations de doses, ni de prendre en compte les facteurs de risque des cancers.

Malgré l'absence de relation dose-effet dans certaines études géographiques, la synthèse des études publiées à ce jour montre que les doses de quelques dizaines de milligrays reçues à la thyroïde et de quelques milligrays reçues à la moelle osseuse active par les habitants des comtés les plus contaminés de l'Utah et du Nevada, sont associées à une augmentation de l'incidence des leucémies. Cette augmentation du risque est cohérente avec les connaissances actuelles sur les cancers et les pathologies bénignes de la thyroïde, et les leucémies radio-induites. Les résultats concernant les autres cancers et la fertilité sont crédibles, mais doivent être confirmés par d'autres études.

Les résultats des études sur les militaires ayant participé aux essais du Nevada sont difficiles à interpréter (tableau 6.II). Ceux concernant les militaires n'ayant pas participé au test Smoky, le plus contaminant, sont, étant donné les faibles doses reçues, cohérents avec ce qu'on connaît des effets sur la santé des rayonnements ionisants, et conduisent à conclure à une absence d'excès de décès par cancer ou autres pathologies radio-induites. Pour les militaires qui ont participé au test Smoky, il est plus difficile de conclure. En effet, l'excès de mortalité par cancer et leucémie observé chez ces sujets par comparaison à la population générale semble difficilement attribuable à une autre cause que la participation à ces essais. Toutefois, il est étonnant qu'aucune relation dose-effet n'ait été mise en évidence, alors que la reconstruction des doses, basée notamment sur le port de dosimètres, est plus précise que celle réalisée pour la population générale.

Tableau 6.1 : Descriptif des principales études sur les populations civiles exposées aux essais nucléaires du Nevada

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Land et coll., 1984	Étude géographique Comparaison population exposée (nés ou enfants durant les essais) / non exposée (nés après ou décédés avant les essais)	Zones plus contaminées : 3 régions du sud de l'Utah Zones moins contaminées : sud de l'Utah, l'Oregon, Iowa Décès entre 1950 et 1978	Mortalité par leucémies de l'enfant Zones plus contaminées : population exposée : 60 décès population non exposée : 29 décès Zones moins contaminées : population exposée : 593 décès population non exposée : 491 décès	Pas de dosimétrie individuelle Définition des zones plus ou moins contaminées à partir des résultats de Beck et Krey (1983)	Pas de différence significative entre l'augmentation du risque (exposés / non exposés) en fonction du niveau de contamination de la zone Pas d'augmentation du risque de décès par leucémie de l'enfant liée aux retombées des essais du Nevada
Stevens et coll., 1990	Étude cas-témoins	Membre ou apparentés 1 ^{er} degré d'un membre de l'Église des Saints des Derniers Jours (Mormons) Population née avant 1958, décédée entre 1952 et 1981, et résidant dans l'Utah au moment du décès	Mortalité tous âges par leucémie 1 177 décès par leucémie entre 1952 et 1981, et 5 330 témoins, apparus sur le sexe, l'année de naissance et de décès Seulement 29 décès avec dose \geq 6,0 mGy (max = 30 mGy)	Doses reconstruites à partir des lieux d'habitation successifs (registre des lieux d'habitation) et l'âge	Toutes leucémies sauf LLC : 3,0-5,9 mGy : OR = 1,08 (IC 95 % [0,89-1,30]) 6,0-30,0 mGy : OR = 1,72 (IC 95 % [0,94-3,12]), p-tendance = 0,084 LLC : 3,0-5,9 mGy : OR = 1,68 (IC 95 % [0,76-1,50]) 6,0-30,0 mGy : OR = 1,70 (IC 95 % [0,61-4,73]), p-tendance \geq 0,1 LLA : 3,0-5,9 mGy : OR = 1,08 (IC 95 % [0,91-1,27]) 6,0-30,0 mGy : OR = 1,69 (IC 95 % [1,01-2,84]), p-tendance \geq 0,084 Décès avant 19 ans, Toutes leucémies sauf LLC : 3,0-5,9 mGy : OR = 1,30 (IC 95 % [0,43-3,99]) 6,0-30,0 mGy : OR = 5,82 (IC 95 % [1,55-31,8]), p-tendance = 0,041

Tableau 6.1 (suite) : Descriptif des principales études sur les populations civiles exposées aux essais nucléaires du Nevada

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Johnson, 1984	Étude de cohorte rétrospective	Cohorte exposée : 4 125 familles de membres de l'Eglise des Saints des Derniers Jours (Mormons), vivant dans une zone exposée de l'Utah entre 1951 et 1962 Cohorte non exposée : 781 735 membres de familles de la même église, vivant dans le reste de l'Utah, durant la même période	Incidence tous cancers entre 1958 et 1981	Doses reconstruites à partir des lieux d'habitation successifs (registre des lieux d'habitation) et l'âge	Sur l'ensemble de la période 1958-1981 : Incidence significativement plus élevée dans la cohorte exposée que dans la zone non exposée, pour les cancers suivants : Estomac : RR = 3,10 (IC 95 % [1,73-4,99]) Thyroïde : RR = 6,67 (IC 95 % [4,19-10,11]) Leucémie : RR = 4,43 (IC 95 % [2,59-6,21]) Sur la période 1972-1981 : Incidence significativement plus élevée dans la cohorte exposée que dans la zone non exposée, pour le cancer du sein : RR = 1,93 (IC 95 % [1,30-2,77])
Machado et coll., 1987	Étude géographique	Zone exposée : Sud de l'Utah Zones non exposées : reste de l'Utah et reste des États-Unis Population née avant 1959	Mortalité tous cancers Période d'étude : Leucémies et sarcomes : entre 1955 et 1981 Autres cancers : entre 1964 et 1981	Pas de dosimétrie individuelle. Définition des zones plus ou moins contaminées à partir des résultats de Beck et Krey (1983)	Pas d'excès de décès dans les zones les plus contaminées, sauf pour les leucémies de l'enfant Leucémies de l'enfant (< 15 ans) pour la période 1955-1980 : SIR = 2,95 (IC 95 % [1,65-4,90])
Rallison et coll., 1975, 1990 ; Kerber et coll., 1993 ; Lyon et coll., 2006	Étude de cohorte constituée rétrospectivement et suivie prospectivement Analyse interne	Cohorte exposée : 4 818 écoliers des zones les plus contaminées de l'Utah, du Nevada, et de l'Oregon, nés entre 1947 et 1954	Incidence des pathologies thyroïdiennes Examens médicaux entre 1964 et 1966 et entre 1985 et 1986 Nodules : 49 Adénomes : 13 Cancers : 8 Thyroïdites : 123 Hypothyroïdites : 36	Doses à la thyroïde reconstruites à partir des lieux d'habitation et des habitudes alimentaires (Simon et coll., 2006a) Groupement des sujets en 4 catégories de doses : 0-49 mGy, 20-249 mGy, 250-399 mGy, 400 mGy et +	Relation dose-effet significative pour les nodules, les adénomes et les thyroïdites, mais pas pour les cancers et les hypothyroïdies RR pour la catégorie la plus exposée, par rapport à la catégorie la moins exposée : Nodules : RR = 4,0 (IC 95 % [1,7-9,3]) Adénomes : RR = 13,8 (IC 95 % [3,0-62,8]) Thyroïdites : RR = 5,6 (IC 95 % [3,5-9,2]) Cancers : RR = 2,1 (IC 95 % [0,2-18,2]) Hypothyroïdites : RR = 3,3 (IC 95 % [1,2-9,1])

Tableau 6.1 (fin) : Descriptif des principales études sur les populations civiles exposées aux essais nucléaires du Nevada

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Gilbert et coll., 1998, 2010	Étude géographique	Mortalité : ensemble des États-Unis Incidence : 194 comités couverts par le SEER, dont ceux l'Utah 1 ^{re} publication : période 1957-1994 2 ^{de} publication : période 1973-2004	Incidence et mortalité, cancers de la thyroïde 1 ^{re} publication : 12 657 cas, dont 1 600 dans les comités avec dose moyenne à la thyroïde \geq 90 mGy, et 4 602 décès 2 ^{de} publication : 18 545 cas, dont 2 842 dans les comités avec dose moyenne \geq 90 mGy	Doses moyennes à la thyroïde reconstruites par comté et par État, à partir de modèles de dispersion, le sexe, et l'âge au moment des essais, avec 4 hypothèses sur la consommation de lait frais (Hundahl, 1998 ; <i>Institute of Medicine et National Research Council</i> , 1999)	Pas de relation dose-effet significative pour la dose reçue après l'âge de 1 an, quels que soient les modèles et hypothèses 1 ^{re} étude : Mortalité ERR/Gy de 10,6 (IC 95 % [-1, 1-29]) à 22 (IC 95 % [3,2-50]) selon les modèles ; Incidence : ERR/Gy de 2,4 (IC 95 % [-0,5-5,6]) à 6,6 (IC 95 % [2,5-11]) selon les modèles 2 ^{de} étude : ERR/Gy = 2,0 (IC 95 % [0,7-3,4]) pour la dose reçue avant l'âge d'un an, plus élevé chez les hommes que chez les femmes, et stable dans le temps entre 1973 et 2004
Stone et coll., 2013	Étude de cohorte rétrospective suivie prospectivement	Cohorte exposée : 4 818 écoliers des zones les plus contaminées de l'Utah, du Nevada et de l'Oregon, nés entre 1947 et 1954	Infertilité, malgré désir d'enfant, durant plus d'un an avant l'âge de 40 ans : 274 cas Stérilité : 30 cas	Doses à la thyroïde reconstruites à partir des lieux d'habitation et des habitudes alimentaires (Simon et coll., 2006a)	Augmentation significative ($p = 0,05$) du risque d'infertilité en fonction de la dose à la thyroïde. RR pour les 2 ^{es} et 3 ^{es} terciles de la distribution des doses : 1,22 (IC 95 % [0,82-1,67]) et 1,36 (IC 95 % [0,96-1,90])

Abréviations : ERR : excès relatif de risque ; LLA : Leucémie lymphoïde aiguë ; LLC : Leucémie lymphoïde chronique ; SEER : *Surveillance, Epidemiology, and End Results* ; SIF : ratio d'incidence standardisé.

Tableau 6.11 : Descriptif des principales études sur les personnels militaires participants aux essais nucléaires du Nevada

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Thaul et coll., 2000	Cohorte	70 000 participants à au moins une des 5 séries de tests considérés comme ayant été les plus irradiants pour le personnel militaire, et 65 000 référents	Mortalité toutes causes	Pas de reconstitution dosimétrique. Décision prise à la suite d'une évaluation des informations dosimétriques disponibles	Pas d'excès de mortalité toutes causes ou de mortalité par cancer Causes externes (accidents, suicides, empoisonnements) : RR = 8 (IC 95 % [1,02-1,08]) Cancer du nasopharynx : RR = 2,64 (IC 95 % [1,02-6,82]) Leucémies : RR = 1,15 (IC 95 % [0,93-1,43])
Caldwell et coll., 1980 et 1983	Cohorte Comparaison par rapport à la population générale des Etats-Unis	3 072 participants au test atmosphérique Smoky	Mortalité tous cancers, entre 1957 et 1979	Dosimètres films des personnels Dose < 50 mSv pour 72 % des participants	Excès de cas de leucémie : SIR = 2,6 (IC 95 % [1,2-4,6]) Excès de décès par leucémie : SMR = 1,6 (IC 95 % [1,1-5,1]) Pas de relation dose-effet Pas d'excès pour les autres cancers
Caldwell et coll., 2016	Cohorte Comparaison par rapport à la population générale des Etats-Unis	12 219 vétérans ayant participé à la série de tests atmosphériques Plumbbob en 1957, dont 3 020 ayant participé au test Smoky	Mortalité, tous cancers, entre 1957 et 2010	Dosimétrie individuelle reconstituée pour une sous-cohorte de 1 857 sujets et basée sur les films et des mesures effectuées par l'armée (Till et coll., 2014 ; Beck et coll., 2017) Dose moyenne à la moelle osseuse active : 9,2 mGy (max : 500 mGy)	Participants au test Smoky : Excès de mortalité par leucémie : SMR = 1,89 (IC 95 % [1,24-2,75]), mais pas de relation dose-effet. Pas d'excès pour les autres cancers Autres participants à la série de test Plumbbob : pas d'excès de mortalité par cancer ni par leucémie (SMR = 0,87 ; IC 95 % [0,64-1,51])

Semipalatinsk

Selon les publications, 118 à 125 essais nucléaires atmosphériques ont été réalisés entre 1949 et 1969 dans la région de Semipalatinsk dans le nord-est du Kazakhstan⁶⁵. Toutefois, la plus grande partie (80-90 %) de l'exposition des populations locales provient de trois essais, effectués en 1949, 1951 et 1953, qui ont respectivement contaminé les villages de Dolon, Kanonerka, Korostely et la région de l'Altaï en Russie, pour le 1^{er}, la région de Kaynar dans le sud du champ de tirs pour le 2^e, et les régions de Sarzhal, Karaul dans le sud du champ de tirs et, dans une moindre mesure, Kaynar, pour le 3^e (Hille et coll., 1998).

D'une manière générale, les populations de ces villages ont été exposées à des doses estimées comme étant plusieurs dizaines de fois supérieures à celles concernant les habitants des comtés considérés comme contaminés au Nevada.

Les études de cohorte ont été rendues possibles suite à la création d'un registre des cancers en 1957. Pour assurer le suivi des populations exposées, la *Semipalatinsk Historical Cohort* a été constituée dès le début des années 1960. Elle comprend des habitants permanents de dix villages proches du site où ont eu lieu les tests atmosphériques (Cheremushka, Dolon, Kaynar, Kanonerka, Kaskabulak, Karaul, Kundyzy, Mostik, Sarzhal et Znamenka) et les habitants de six villages plus éloignés considérés comme exempts de retombées radioactives ou très peu exposés (Bol'shaia Bukon, Ivanovka, Karandykol, Kokpekty, Preobrazhenka et Ulguli-Malsh).

À ce jour, aucune étude n'a été effectuée sur les participants aux essais nucléaires réalisés par l'Union soviétique⁶⁶. Les seules études publiées concernent les populations des villages et zones contaminés.

Thyroïde

Une étude transversale a porté sur un *screening* des nodules thyroïdiens par échographie effectué en 1998 sur 2 994 sujets issus pour 66 % d'entre eux de la *Semipalatinsk Historical Cohort*, pour 21 % de sujets habitant dans des villages contaminés mais non inclus dans cette cohorte, et pour 13 % de sujets habitant dans des villages couverts dans cette cohorte, mais qui n'avaient

65. Le Kazakhstan ou République du Kazakhstan faisait partie de l'Union soviétique jusqu'en 1991, date de son indépendance.

66. Il n'existe aucune information sur les doses reçues par les soldats de l'armée soviétique, car les archives ont été récupérées par l'armée russe après la fermeture du site d'essai par le Kazakhstan.

pas été inclus. Au moins un nodule thyroïdien a été détecté chez 907 sujets. La ponction à l'aiguille fine a permis de poser un diagnostic de cancer thyroïdien chez 26 sujets. Une première reconstitution dosimétrique individuelle a été basée sur une modélisation des retombées des 11 essais atmosphériques réalisés entre 1949 et 1962, les lieux d'habitation successifs et une enquête alimentaire par interview des sujets (Land et coll., 2008). Une seconde évaluation a intégré à la précédente les résultats d'interviews en groupes (« *focus group* ») de femmes ayant eu des enfants durant la période des essais atmosphériques et d'experts ayant à l'époque de ces tests une fonction leur permettant de connaître les habitudes comportementales et/ou alimentaires de la population (Schwerin et coll., 2010 ; Drozdovitch et coll., 2011). À partir de la 1^{re} estimation dosimétrique, il a été estimé que le risque de nodule augmentait significativement avec la dose à la thyroïde, l'augmentation du risque relatif par Gray reçu à la thyroïde étant de 2,42 (IC 95 % [1,31-4,16]) pour les hommes et de 0,22 (IC 95 % [0,021-0,52]) pour les femmes. En revanche, aucune relation dose-effet significative n'a été mise en évidence pour les cancers thyroïdiens (Land et coll., 2008). Une seconde estimation prenant en compte les résultats de la nouvelle dosimétrie et la nature des incertitudes (partagées ou individuelles) a conduit à réévaluer à la hausse le coefficient de risque pour les nodules : 3,99 (IC 95 % [2,33-19,07]) pour les hommes et 0,35 (IC 85 % [0,01-1,00]) pour les femmes. La relation dose-effet n'était pas significative pour les rares cancers thyroïdiens (84 cas pour 2 376 individus inclus dans la cohorte) (Land et coll., 2015). Par ailleurs, cette étude a permis de préciser les facteurs génétiques de susceptibilité au cancer de la thyroïde après irradiation (Sigurdson et coll., 2009).

Une étude transversale a porté sur un *screening* effectué en 2001 par palpation thyroïdienne et par échographie sur 196 enfants (< 15 ans) de 2 villages contaminés situés sur le trajet des retombées, Kaynar et Karaul. Ce *screening* n'a permis de diagnostiquer que 2 goitres, mais ni nodules ni cancers de la thyroïde. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque de pathologie thyroïdienne chez les enfants vivant dans ce village (Hamada et coll., 2003). Cette étude ne présentait cependant que peu d'intérêt étant donné que la demi-vie de l'iode-131 est de l'ordre de 8 jours et que le dernier essai nucléaire atmosphérique au Kazakhstan a été réalisé en 1962. Il aurait été plus pertinent de sélectionner non pas des sujets âgés de moins de 15 ans en 2001 mais qui étaient enfants en 1969, ou en 1953 pour se limiter aux essais les plus polluants.

Leucémies

Une étude cas-témoins nichée à l'intérieur de la *Semipalatinsk Historical Cohort* a inclus 22 cas de leucémie autre que la leucémie lymphoïde chronique et 132 témoins appariés sur le sexe et l'année de naissance. La dose médiane pour l'ensemble des sujets était de 0,89 Sv (0,01 à 5,71 Sv). Il a été observé que les sujets ayant reçu une dose de 2 Sv ou plus présentaient un risque de leucémie 1,91 (IC 95 % [0,38-9,67]) fois plus élevé que ceux pour lesquels la dose estimée était inférieure à 0,5 Sv (Abylkassimova et coll., 2000).

Tous cancers

Une étude géographique a porté sur la distribution spatiale des cancers de l'enfant diagnostiqués entre 1981 et 1990 au Kazakhstan (Zaridze et coll., 1994). Un total de 1 508 cancers de l'enfant a été répertorié à partir du registre des cancers de cette période (le cancer était une maladie à déclaration obligatoire à l'époque de l'Union soviétique), parmi lesquels 512 leucémies aiguës. Le risque de cancer de l'enfant était 2,02 (1,59-2,56) fois plus important dans les populations vivant à moins de 200 km du site d'essais nucléaires de Semipalatinsk, par rapport à celles vivant à plus de 400 km de ce site. Le risque relatif de leucémies aiguës était de 1,76 (1,19-2,59).

Une étude de cohorte a comparé l'incidence des cancers solides entre 1956 et 1994 dans une cohorte de 9 900 sujets nés ou enfants durant la période des essais nucléaires et résidant dans un des villages les plus contaminés, par rapport à celle dans une cohorte similaire de 10 125 habitants de villages qui n'étaient pas situés sur la trajectoire des retombées radioactives (Gusev et coll., 1998). L'estimation des doses était basée sur des rapports internes du site d'essais nucléaires (Gusev et coll., 1997) et était très imprécise. Il a été estimé que les sujets de la cohorte la plus contaminée avaient reçu une dose effective moyenne de 2 000 mSv, ceux de la cohorte la moins contaminée ayant reçu 70 mSv. Un total de 120 cancers a été observé dans la cohorte la plus exposée, ce nombre étant de 70 dans l'autre cohorte. Un excès significatif d'incidence de cancer solide a été rapporté dans la cohorte la plus contaminée (avec un risque relatif maximal de 2,79 pour l'année 1970, $p = 0,0006$), cet excès ayant été attribué aux cancers du poumon, de l'œsophage et de l'estomac (Gusev et coll., 1998).

Une étude de mortalité par cancer solide reposant sur la *Semipalatinsk Historical Cohort* a été publiée (Bauer et coll., 2005). L'estimation des doses avait été améliorée et semi-individualisée, dans le cadre de la « *joint Russian*

NCI *dosimetry* », qui était basée sur une modélisation des retombées de chaque essai, des transferts dans le sol, et prenant en compte le sexe, l'âge et les lieux d'habitation de chaque sujet, ainsi que les habitudes alimentaires moyennes dans chaque village (Gordeev et coll., 2002 ; Simon et coll., 2003). Ceci a conduit à des estimations nettement plus faibles que celles de l'étude de (Gusev et coll., 1998) : 634 mSv en moyenne pour la cohorte la plus contaminée et 20 mSv pour la cohorte témoin. Les auteurs ont limité l'étude aux sujets en bonne santé en 1960, éliminé les sujets pour lesquels l'information minimale nécessaire à la reconstruction des doses n'était pas disponible, et conservé dans leur analyse 9 850 sujets de la cohorte la plus contaminée et 9 604 sujets de l'autre. Un total de 532 décès par cancer a été observé dans la cohorte de sujets exposés aux retombées nucléaires, ce nombre étant de 357 dans la cohorte la moins exposée. Les résultats ont confirmé ceux de l'étude d'incidence de Gusev et coll. (1998). Un excès significatif de décès par cancer solide a été observé dans la cohorte la plus contaminée, l'ERR/Sv étant de 1,77 (IC 95 % [1,35-2,27]) et serait associé aux cancers du poumon, de l'œsophage, de l'estomac et du sein. Une analyse interne, limitée à la cohorte exposée, a conduit aux mêmes conclusions, avec cependant un ERR/Sv plus faible pour l'ensemble des cancers solides, 0,81 (IC 95 % [0,46-1,33]) (Bauer et coll., 2005).

Pathologies cardiovasculaires

Une analyse de la mortalité par pathologies cardiovasculaires entre 1960 et 1980 a été réalisée sur la *Semipalatinsk Historical Cohort* (Grosche et coll., 2011). Au total, 1 982 décès par pathologie cardiovasculaire ont été répertoriés dans la cohorte exposée et 1 358 dans la cohorte non exposée. La dosimétrie a utilisé les résultats de la « *joint Russian NCI dosimetry* » réalisée par le NCI et les russes pour les études sur les cancers de la thyroïde (Gordeev et coll., 2002, 2006a et b ; Simon et coll., 2006b ; Land et coll., 2008). La dose moyenne au cœur a été estimée à 90 mGy pour la cohorte exposée et considérée comme inférieure à 1 mGy pour la cohorte non exposée. Le risque de décès par pathologie cardiovasculaire était 2,27 (IC 95 % [2,10-2,45]) fois plus élevé dans la cohorte exposée : 2,23 (IC 95 % [2,02-2,60]) pour les pathologies cardiaques et 2,30 (IC 95 % [2,00-2,65]) pour les pathologies cérébrovasculaires. Mais, à l'intérieur de la cohorte exposée, il n'a pas été constaté d'augmentation du risque en fonction de la dose, ni pour l'ensemble des pathologies cardiovasculaires, ni pour une catégorie de ces pathologies. Les auteurs ont conclu qu'il n'y avait pas eu d'effet des retombées nucléaires des essais atmosphériques sur la mortalité par pathologie cardiovasculaire observée de 1960 à 1990 dans le Kazakhstan (Grosche et coll., 2011).

Une étude transversale de la prévalence de l'hypertension artérielle (HTA) essentielle a été réalisée en 2013 chez 1 755 sujets âgés de 18 à 91 ans (1 048 femmes et 707 hommes) vivant dans 2 villages contaminés, Maiskii et Lebiazhinskii (Markabayeva et coll., 2018). L'HTA essentielle a été définie comme une pression sanguine systolique de 140 mm Hg ou plus et/ou une pression artérielle diastolique moyenne de 90 mm Hg ou plus et/ou un traitement anti-hypertenseur autodéclaré. Un diagnostic d'HTA essentielle a été posé chez 431 femmes et 234 hommes. La dosimétrie individualisée utilisée a été celle de la « *joint Russian NCI dosimetry* » (Gordeev et coll., 2002, 2006a et b ; Simon et coll., 2006b). La médiane de la dose efficace a été estimée à 59 mSv. Le risque relatif d'HTA essentielle après ajustement sur l'âge, l'indice de masse corporelle, le cholestérol total, le tabagisme et la consommation d'alcool, pour les sujets ayant reçu respectivement, de 20 à 59 mSv, de 60 à 185 mSv, et 186 mSv ou plus, par rapport aux sujets ayant reçu moins de 20 mSv, était de 1,52 (IC 95 % [1,09-2,12]), 1,67 (IC 95 % [1,20-2,33]) et 1,93 (IC 95 % [1,37-2,75]), pour l'ensemble des deux sexes. La relation dose-effet n'était significative que pour les hommes, les risques relatifs étant de 2,30 (IC 95 % [1,18-4,51]), 2,25 (IC 95 % [1,13-4,50]) et 3,68 (IC 95 % [1,77-7,64]), mais l'absence de test d'interaction empêche de déterminer si cette différence entre les sexes n'est pas due au hasard (Markabayeva et coll., 2018).

Descendance

Deux études transversales ont porté respectivement sur le rapport mâle/femelle (*sex-ratio*) (Mudie et coll., 2007) et le taux de gémellité (Mudie et coll., 2010) parmi les enfants de 3 992 femmes nées entre 1929 et 1949 et résidant entre 1948 et 1952 dans un des 14 villages contaminés inclus dans la *Semipalatinsk Historical Cohort Study*. Entre 1949 et 1999, ces femmes ont donné naissance à 11 464 enfants (5 918 garçons et 5 546 filles) dont 282 issus de grossesse gémellaire. La dosimétrie utilisée était celle de la « *joint Russian NCI dosimetry* » (Gordeev et coll., 2002, 2006a et b ; Simon et coll., 2006b). La dose efficace moyenne reçue a été estimée à 446 mSv pour les mères et à 412 mSv pour les pères. Aucune relation dose-effet significative n'a été mise en évidence, que ce soit pour le rapport mâle/femelle ($p = 0,4$) ou pour le taux de naissances gémellaires ($p = 0,7$), qu'elles soient dizygotiques ou monozygotiques.

Conclusion sur les essais nucléaires de Semipalatinsk

Les essais nucléaires réalisés par l'Union soviétique dans la région de Semipalatinsk ont conduit à une irradiation importante des habitants des villages environnant le site, et en particulier de ceux situés sur le trajet des retombées des 3 essais les plus contaminants. Les doses moyennes reçues à la thyroïde par les habitants de ces villages étaient de plusieurs centaines de milligrays, et celles reçues au niveau des autres organes, de plusieurs dizaines de milligrays (tableau 6.III).

Une seule étude (Land et coll., 2008 et 2015) a utilisé une méthodologie adéquate pour mettre en évidence un éventuel effet de ces retombées sur le risque de cancer thyroïdien, mais elle a porté sur un échantillon de trop faible taille. Les résultats obtenus sur les pathologies thyroïdiennes bénignes montrent cependant clairement que les retombées radioactives ont induit ce type de pathologies. Les essais nucléaires atmosphériques ont significativement augmenté l'incidence de l'ensemble des autres cancers, en particulier des leucémies, des cancers du poumon, du sein et du tractus digestif, chez les habitants des villages contaminés. Malgré l'absence de relation dose-effet significative, qui illustre probablement encore une fois les difficultés inhérentes à la reconstruction rétrospective des doses, il est très probable que ces essais aient augmenté fortement l'incidence des pathologies cardiaques dans ces populations.

À ce jour, aucune étude n'a été réalisée sur les personnels militaires ayant travaillé sur ce site.

Conclusion

Environ la moitié des essais nucléaires atmosphériques réalisés dans le monde l'ont été sur les sites du Nevada (États-Unis) et de Semipalatinsk (Kazakhstan).

Autour de ces deux sites, certaines zones habitées ont été davantage contaminées que les autres, en général à la suite d'erreurs de prévisions météorologiques (direction des vents, pluies...) ou d'erreurs dans l'évaluation de la puissance de la bombe. Ces zones particulières ont fait et continuent à faire l'objet d'un grand nombre d'études scientifiques, tant sur le versant dosimétrique que sur le versant épidémiologique. Ces zones se situent dans les régions sud de l'Utah et du Nevada aux États-Unis, et correspondent à des villages situés sur le trajet des retombées radioactives de 3 essais pour le Kazakhstan.

Tableau 6.III : Descriptif des principales études sur les populations civiles exposées aux retombées des essais nucléaires du Kazakhstan

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Zairdze et coll., 1994	Étude géographique	Ensemble du Kazakhstan, période 1981-1990	Cancer de l'enfant : 1 508 cas diagnostiqués entre 1981 et 1990 dont 512 leucémies aiguës	Pas de dosimétrie	Risque relatif pour les populations vivant < 200 km du site d'essais nucléaires de Semipalatinsk versus > 400 km : Tous cancers : 2,02 (1,59-2,56) Leucémies aiguës : 1,76 (1,19-2,59)
Gusev et coll., 1998	Incidence Étude de cohorte : comparaison de 2 populations, exposée et non exposée, sujets nés ou enfants durant les essais, et en bonne santé en 1960	« <i>Historical Semipalatinsk Cohort</i> » Population exposée : 9 900 habitants de 9 villages situés sur le trajet des retombées des 3 essais les plus contaminants Population non exposée : 10 125 habitants de villages situés à distance des retombées radioactives Décès entre 1960 et 1999	Tous cancers Cohorte exposée : 120 cancers Cohorte non exposée : 70 cancers	Dosimétrie basée sur des rapports internes : Cohorte exposée : dose efficace moyenne 2 000 mSv Cohorte non exposée : dose efficace estimée à 70 mSv	Excès significatif d'incidence de cancer dans la population exposée Excès d'incidence pour les cancers de l'oesophage, de l'estomac et du poumon
Bauer et coll., 2005	Mortalité Étude cohorte : comparaison de 2 populations, exposée et non exposée, sujets nés ou enfants durant les essais, et en bonne santé en 1960	« <i>Historical Semipalatinsk Cohort</i> » Population exposée : 9 850 habitants de 9 villages situés sur le trajet des retombées des 3 essais les plus contaminants Population non exposée : 9 604 habitants de villages situés à distance des retombées radioactives Décès entre 1960 et 1999	Tous cancers Cohorte exposée : 532 décès par cancer Cohorte non exposée : 357 décès par cancer	Dosimétrie individualisée « <i>joint Russian NCI dosimetry</i> » (Gordeev et coll., 2002, 2006a et b ; Simon et coll., 2006b) Cohorte exposée : dose efficace moyenne égale à 634 mSv (entre 70 et 4 000 mSv) Cohorte non exposée : dose efficace estimée à 20 mSv	Excès de mortalité par cancer dans la population exposée : ERR/Gy = 1,77 (IC 95 % [1,35-2,27]) Excès de mortalité pour les cancers de l'oesophage (ERR/Sv = 2,37 ; IC 95 % [1,47-2,63]), de l'estomac (ERR/Sv = 1,68 ; IC 95 % [0,83-2,99]), du poumon (ERR/Sv = 2,60 ; IC 95 % [1,38-4,63]), et du sein (ERR/Sv = 1,28 ; IC 95 % [0,27-3,28])

Tableau 6.III (suite) : Descriptif des principales études sur les populations civiles exposées aux retombées des essais nucléaires du Kazakhstan

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie : dose moyenne	Conclusions
Abylkassimova et coll., 2000	Étude cas-témoins	Étude nichée dans la « <i>Historical Semipalatinsk Cohort</i> »	Décès par leucémies tous âges 22 cas et 132 témoins apparus sur le sexe et l'année de naissance	Dose efficace médiane pour l'ensemble des sujets : 0,89 Sv (0,01 à 5,71)	Risque de décès par leucémie 1,91 (IC 95 % [0,38-9,67]) fois plus élevé pour les doses supérieures à 2 Sv, par rapport aux doses inférieures à 0,5 Sv
Hamada et coll., 2003	Étude transversale	196 enfants (< 15 ans) de 2 villages contaminés : Kaynar et Karaul	Pathologies thyroïdiennes Screening par palpation thyroïdienne et par échographie : 2 goitres, 0 nodule, 0 cancer	Pas de dosimétrie individuelle	Pas d'augmentation de risque de pathologie thyroïde
Sigurdson et coll., 2009 ; Land et coll., 2008 et 2015	Étude transversale	2 994 sujets : 66 % provenant de la « <i>Historical Semipalatinsk Cohort</i> », 21 % d'un village non inclus dans la HSC, et 13 % de villages de la HSC, mais qui n'avaient pas été inclus dans la HSC	Pathologies thyroïdiennes Screening par échographie 907 sujets avec au moins un nodule thyroïdien 26 cancers thyroïdiens	1 ^{re} dosimétrie individuelle basée sur une modélisation des retombées des 11 essais réalisés entre 1949 et 1962, les lieux d'habitation successifs et une enquête alimentaire par interview (Land, 2009) 2 ^{de} dosimétrie individuelle intégrant aussi les résultats d'interview par groupe des femmes ayant eu des enfants durant la période des essais (« <i>focus groups</i> »), ainsi que d'experts (Schwerin et coll., 2010 ; Drozdovitch et coll., 2011)	1 ^{re} publication (2008) : Risque de nodule significativement augmenté avec la dose à la thyroïde : ERR/Gy = 2,42 (IC 95 % [1,31-4,16]) pour les hommes ; ERR/Gy = 0,22 (IC 95 % [0,021-0,52]) pour les femmes. Pas de relation significative pour les cancers 2 ^e publication (2015), après prise en compte de la nature des incertitudes (partagées ou individuelles) : Nodules ERR/Gy = 9,99 (IC 95 % [2,33-19,07]) chez les hommes, et 0,35 (IC 85 % [0,01-1,00]) chez les femmes Pas de relation significative pour les cancers

Tableau 6.III (suite) : Descriptif des principales études sur les populations civiles exposées aux retombées des essais nucléaires du Kazakhstan

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie : dose moyenne	Conclusions
Grosche et coll., 2011	Étude de cohorte	<i>Historical Semipalatinsk Cohort</i> (voir Bauer et coll., 2005)	Mortalité cardiovasculaire entre 1960 et 1980 Cohorte exposée : 1 982 décès par pathologie cardiovasculaire Cohorte non exposée : 1 358 décès par pathologie cardiovasculaire	Dosimétrie individualisée « <i>Joint Russian NC/ dosimetry</i> » (Gordeev et coll., 2002, 2006a et b ; Simon et coll., 2006b) Dose moyenne au cœur 90 mGy pour la cohorte exposée et < 1 mGy pour la cohorte non exposée	Risque de décès par pathologie cardiovasculaire : 2,27 (IC 95 % [2,10-2,45]) fois plus important dans la cohorte exposée ; 2,23 (IC 95 % [2,02-2,60]) pour les pathologies cardiaques et 2,30 (IC 95 % [2,00-2,65]) pour les pathologies cérébrovasculaires Pas d'augmentation du risque en fonction de la dose, dans la cohorte exposée Conclusion des auteurs : pas d'augmentation de risque de décès par pathologie cardiaque due aux retombées des essais nucléaires
Markabayeva et coll., 2018	Étude transversale	1 755 sujets âgés de 18 à 91 ans, vivant en 2013 dans 2 villages contaminés Maiskit et Lebiashinskiï : 1 048 femmes et 707 hommes	Hypertension artérielle essentielle <i>Screening</i> par prise de tension et de sang 431 cas chez les femmes et 234 cas chez les hommes	Dosimétrie individualisée « <i>Joint Russian NC/ dosimetry</i> » (Gordeev et coll., 2002, 2006a et b ; Simon et coll., 2006b) Dose efficace médiane : 59 mSv	Relation dose-effet significative pour les hommes, mais pas pour les femmes Risque relatif d'hypertension artérielle essentielle ajusté sur l'indice de masse corporelle, le cholestérol total, le tabagisme et la consommation d'alcool, pour les sujets ayant reçu respectivement, de 20 à 59 mSv, de 60 à 185 mSv, et 186 mSv ou plus, par rapport aux sujets ayant reçu moins de 20 mSv : Ensemble des 2 sexes : 1,52 (IC 95 % [1,09-2,12]), 1,67 (IC 95 % [1,20-2,33]) et 1,93 (IC 95 % [1,37-2,75]) Femmes : 1,37 (IC 95 % [0,88-2,11]), 1,31 (IC 95 % [0,84-2,07]) et 1,27 (IC 95 % [0,79-2,05]) Hommes : 2,30 (IC 95 % [1,18-4,51]), 2,25 (IC 95 % [1,13-4,50]) et 3,68 (IC 95 % [1,77-7,64])

Tableau 6.III (fin) : Descriptif des principales études sur les populations civiles exposées aux retombées des essais nucléaires du Kazakhstan

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie : dose moyenne	Conclusions
Mudie et coll., 2007	Étude transversale	3 992 femmes nées entre 1929 et 1949 et vivant entre 1948 et 1950 dans 14 villages contaminés, et 3 704 pères	Descendance : rapport mâle/femelle 11 464 enfants nés entre 1948 et 1999 : 5 918 fils et 5 546 filles	Dosimétrie individualisée pour les mères et les pères « <i>Joint Russian NC1 dosimetry</i> » (Gordeev et coll., 2002, 2006a et b) Dose efficace moyenne : mères = 446 mSv, pères = 412 mSv	Pas de relation significative ($p = 0,4$) entre la dose efficace reçue par les mères et/ou par les pères et le rapport mâle/femelle des enfants
Mudie et coll., 2010	Étude transversale	3 992 femmes nées entre 1929 et 1949 et vivant entre 1948 et 1950 dans 14 villages contaminés, et 3 704 pères	Descendance : taux de gemellité 11 464 enfants nés entre 1948 et 1999 : 141 naissances gémellaires	Dosimétrie individualisée pour les mères et les pères « <i>Joint Russian NC1 dosimetry</i> » (Gordeev et coll., 2002, 2006a et b ; Simon et coll., 2006b) Dose efficace moyenne : mères = 446 mSv, pères = 412 mSv	Pas de relation significative ($p = 0,7$) entre la dose efficace reçue par les mères et/ou par les pères et le <i>sex-ratio</i> des enfants

Un des problèmes de santé publique que posent ces retombées radioactives vient de l'iode-131, le radioisotope produit en plus grande quantité et qui se fixe sur la thyroïde. C'est pourquoi les doses de radiations reçues à la thyroïde par les personnes exposées aux retombées sont en général au moins 10 fois supérieures à celles reçues aux autres organes qui, elles, sont dues principalement au strontium-90 et au césium-137.

Les travaux de reconstruction dosimétrique ont conclu que les habitants des villages kazakhs contaminés ont reçu des doses de radiations plus de 10 fois supérieures à celles de leurs homologues du Nevada : en moyenne, plusieurs centaines de mGy à la thyroïde, *versus* plusieurs dizaines de mGy, et plusieurs dizaines de mGy au reste du corps *versus* plusieurs mGy. Tant au Nevada qu'à Semipalatinsk, il est possible de conclure que les doses reçues à la thyroïde par les habitants des zones les plus contaminées par les retombées radioactives ont vu leur risque de pathologies thyroïdiennes et de cancer de la thyroïde augmenter. Malgré les incertitudes importantes inhérentes aux difficultés et à l'imprécision des reconstitutions dosimétriques basées sur des données de contamination environnementale, les résultats de la plupart des études montrent que ces retombées ont aussi eu un effet sur le risque de leucémie dans les populations vivant dans les zones contaminées aux alentours de ces deux sites d'essais. Bien que peu d'études aient été réalisées sur les autres cancers, il semble qu'il y ait eu, autour des deux sites, une augmentation de l'incidence des cancers de l'estomac et du sein et, autour de Semipalatinsk, des cancers de l'œsophage. Les effets des retombées radioactives sur l'incidence des pathologies non cancéreuses dans ces populations ont été moins étudiés. Ceux concernant l'augmentation de l'infertilité autour du Nevada doivent être confirmés, car une telle augmentation n'avait jamais été décrite auparavant pour ce niveau de doses. Malgré l'absence de relation dose-effet significative, qui illustre probablement les difficultés inhérentes à la reconstruction rétrospective des doses, et étant donnée la différence d'incidence entre les cohortes exposées et non exposées, il est vraisemblable que les retombées de ces essais aient augmenté l'incidence des pathologies cardiaques dans les populations exposées.

Les résultats des études sur les militaires ayant participé aux essais du Nevada sont difficiles à interpréter. En effet, un excès de mortalité par cancer et leucémie a été constaté pour les militaires ayant participé au test le plus contaminant mais aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence, alors que la reconstruction des doses, basée notamment sur le port de dosimètres, est plus précise que celle réalisée pour la population générale. À ce jour, aucune étude n'a été réalisée sur les personnels militaires ayant travaillé sur le site de Semipalatinsk.

RÉFÉRENCES

- Abylkassimova Z, Gusev B, Grosche B, *et al.* Nested case-control study of leukemia among a cohort of persons exposed to ionizing radiation from nuclear weapon tests in Kazakhstan (1949-1963). *Ann Epidemiol* 2000 ; 10 : 479.
- Bauer S, Gusev BI, Pivina LM, *et al.* Radiation exposure due to local fallout from Soviet atmospheric nuclear weapons testing in Kazakhstan: solid cancer mortality in the Semipalatinsk historical cohort, 1960-1999. *Radiat Res* 2005 ; 164 : 409-19.
- Beck HL, Krey PW. Radiation exposures in Utah from Nevada nuclear tests. *Science* 1983 ; 220 : 18-24.
- Beck HL, Till JE, Grogan HA, *et al.* Red bone marrow and male breast doses for a cohort of atomic veterans. *Radiat Res* 2017 ; 187 : 221-8.
- Caldwell GG, Kelley DB, Heath CW Jr. Leukemia among participants in military maneuvers at a nuclear bomb test. A preliminary report. *JAMA* 1980 ; 244 : 1575-8.
- Caldwell GG, Kelley D, Zack M, *et al.* Mortality and cancer frequency among military nuclear test (Smoky) participants, 1957 through 1979. *JAMA* 1983 ; 250 : 620-4.
- Caldwell GG, Zack MM, Mumma MT, *et al.* Mortality among military participants at the 1957 PLUMBBOB nuclear weapons test series and from leukemia among participants at the SMOKY test. *J Radiol Prot* 2016 ; 36 : 474-89.
- Drozдовitch V, Schonfeld S, Akimzhanov K, *et al.* Behavior and food consumption pattern of the population exposed in 1949-1962 to fallout from Semipalatinsk nuclear test site in Kazakhstan. *Radiat Environ Biophys* 2011 ; 50 : 91-103.
- Gilbert ES, Tarone R, Bouville A, Ron E. Thyroid cancer rates and 131I doses from Nevada atmospheric nuclear bomb tests. *J Natl Cancer Inst* 1998 ; 90 : 1654-60.
- Gilbert ES, Huang L, Bouville B, *et al.* Thyroid cancer rates and 131I doses from Nevada atmospheric nuclear bomb tests: an update. *Radiat Res* 2010 ; 173 : 659-64.
- Gordeev K, Shinkarev S, Ilyin L, *et al.* Retrospective dose assessment for the population living in areas of local fallout from the Semipalatinsk nuclear test site Part I: External exposure. *J Radiat Res (Tokyo)* 2006a ; 47 (suppl A) : A129-36.
- Gordeev K, Shinkarev S, Ilyin L, *et al.* Retrospective dose assessment for the population living in areas of local fallout from the Semipalatinsk nuclear test site. Part II: Internal exposure to thyroid. *J Radiat Res* 2006b ; 47 (suppl A) : A137-41.
- Gordeev K, Vaselenko I, Lebedev A, *et al.* Fallout from nuclear tests: dosimetry in Kazakhstan. *Radiat Environ Biophys* 2002 ; 41 : 61-8.
- Grosche B, Lackland DT, Land CE, *et al.* Mortality from cardiovascular diseases in the Semipalatinsk historical cohort, 1960-1999, and its relationship to radiation exposure. *Radiat Res* 2011 ; 176 : 660-9.
- Gusev BI, Abylkassimova ZN, Apsalikov KN. The Semipalatinsk nuclear test site: a first assessment of the radiological situation and the test-related radiation doses in the surrounding territories. *Radiat Environ Biophys* 1997 ; 36 : 201-4.

Gusev BI, Rosenson RI, Abylkassimova ZN. The Semipalatinsk nuclear test site: a first analysis of solid cancer incidence (selected sites) due to test-related radiation. *Radiat Environ Biophys* 1998 ; 37 : 209-14.

Hamada A, Zakupbekova M, Sagandikova S, *et al.* Iodine prophylaxis around the Semipalatinsk nuclear testing site, Republic of Kazakstan. *Public Health Nutr* 2003 ; 6 : 785-9.

Hille R, Hill P, Bouisset P, *et al.* Population dose near the Semipalatinsk test site. *Radiat Environ Biophys* 1998 ; 37 : 143-9.

Hundahl SA. Perspective : National Cancer Institute summary report about estimated exposures and thyroid doses received from iodine 131 in fallout after Nevada atmospheric nuclear bomb tests. *CA Cancer J Clin* 1998 ; 48 : 285-98.

Institute of Medicine, National Research Council. *Exposure of the American people to iodine-131 from Nevada nuclear-bomb tests: review of the National Cancer Institute Report and public health implications.* Washington (DC) : The National Academies Press (US), 1999.

Johnson CJ. Cancer incidence in an area of radioactive fallout downwind from the Nevada test site. *JAMA* 1984 ; 251 : 230-6.

Kerber RA, Till JE, Simon SL, *et al.* A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing. *JAMA* 1993 ; 270 : 2076-82.

Land CE, McKay FW, Machado SG. Childhood leukemia and fallout from the Nevada nuclear tests. *Science* 1984 ; 223 : 139-44.

Land CE, Zhumadilov Z, Gusev BI, *et al.* Ultrasound detected thyroid nodule prevalence and radiation dose from fallout. *Radiat Res* 2008 ; 169 : 373-83.

Land CE, Kwon D, Hoffman FO, *et al.* Accounting for shared and unshared dosimetric uncertainties in the dose response for ultrasound-detected thyroid nodules after exposure to radioactive fallout. *Radiat Res* 2015 ; 183 : 159-73.

Lubin JH, Adams MJ, Shore R, *et al.* Thyroid cancer following childhood low-dose radiation exposure: a pooled analysis of nine cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2017 ; 102 : 2575-83.

Lyon JL, Klauber MR, Gardner JW, Udall KS. Childhood leukemias associated with fallout from nuclear testing. *N Engl J Med* 1979 ; 300 : 397-402.

Lyon JL, Alder SC, Stone MB, Scholl A, *et al.* Thyroid disease associated with exposure to the Nevada nuclear weapons test site radiation: a reevaluation based on corrected dosimetry and examination data. *Epidemiology* 2006 ; 17 : 604-14.

Machado SG, Land CE, McKay FW. Cancer mortality and radioactive fallout in southwestern Utah. *Am J Epidemiol* 1987 ; 125 : 44-61.

Markabayeva A, Bauer S, Pivina L, *et al.* Increased prevalence of essential hypertension in areas previously exposed to fallout due to nuclear weapons testing at the Semipalatinsk test site, Kazakhstan. *Environ Res* 2018 ; 167 : 129-35.

Mudie NY, Gusev BI, Pivina LM, *et al.* Sex ratio in the offspring of parents with chronic radiation exposure from nuclear testing in Kazakhstan. *Radiat Res* 2007 ; 168 : 600-7.

Mudie NY, Swerdlow AJ, Gusev BI, *et al.* Twinning in the offspring of parents with chronic radiation exposure from nuclear testing in Kazakhstan. *Radiat Res* 2010 ; 173 : 829-36.

NCI. *Estimated exposures and thyroid doses received by the American people from iodine-131 in fallout following Nevada atmospheric nuclear bomb tests, a report from the National Cancer Institute.* Washington, DC, U.S. : Department of Health and Human Services, 1997.

Rallison ML, Dobyns BM, Keating FR Jr, *et al.* Thyroid nodularity in children. *JAMA* 1975 ; 233 : 1069-72.

Rallison ML, Lotz TM, Bishop M, *et al.* Cohort study of thyroid disease near the Nevada test site: a preliminary report. *Health Phys* 1990 ; 59 : 739-46.

Schwerin M, Schonfeld S, Drozdovitch V, *et al.* The utility of focus group interviews to capture dietary consumption data in the distant past: dairy consumption in Kazakhstan villages 50 years ago. *J Dev Orig Health Dis* 2010 ; 1 : 192-202.

Sigurdson AJ, Land CE, Bhatti P, *et al.* Thyroid nodules, polymorphic variants in DNA repair and RET-related genes, and interaction with ionizing radiation exposure from nuclear tests in Kazakhstan. *Radiat Res* 2009 ; 171 : 77-88.

Simon SL, Baverstock KF, Lindholm C. A summary of evidence on radiation exposures received near to the Semipalatinsk nuclear weapons test site in Kazakhstan. *Health Phys* 2003 ; 84 : 718-25.

Simon SL, Anspaugh LR, Hoffman FO, *et al.* 2004 update of dosimetry for the Utah thyroid cohort study. *Radiat Res* 2006a, 165 : 208-22.

Simon SL, Beck HL, Gordeev K, *et al.* External dose estimates for Dolon village: application of the U.S./Russian joint methodology. *J Radiat Res (Tokyo)* 2006b ; 47 (suppl A) : A143-7.

Stevens W, Thomas DC, Lyon JL, *et al.* Leukemia in Utah and radioactive fallout from the Nevada test site. A case-control study. *JAMA* 1990 ; 264 : 585-91.

Stone MB, Stanford JB, Lyon JL, *et al.* Childhood thyroid radioiodine exposure and subsequent infertility in the intermountain fallout cohort. *Environ Health Perspect* 2013 ; 121 : 79-84.

Thaul S, Page WF, Crawford H, *et al.* *The five series study: mortality of military participants in U.S. nuclear weapons tests.* Washington (DC) : National Academies Press (US), 2000.

Thomas HA. The public health implications of radioactive fallout in water supplies. *Am J Public Health Nations Health* 1956 ; 46 : 1266-74.

Till J E, Beck H L, Aanenson J W, *et al.* Military participants at U.S. atmospheric nuclear weapons testing – methodology for estimating dose and uncertainty. *Radiat Res* 2014 ; 181 : 471-84.

Zaridze DG, Li N, Men T, Duffy SW. Childhood cancer incidence in relation to distance from the former nuclear testing site in Semipalatinsk, Kazakhstan. *Int J Cancer* 1994 ; 59 : 471-5.

III

Conséquences sanitaires
d'une exposition aux radiations
ionisantes sur la reproduction,
le développement
et la descendance

7

Études épidémiologiques sur les effets d'une exposition préconceptionnelle ou *in utero* aux radiations ionisantes

L'analyse de la capacité potentielle des radiations ionisantes à induire un phénotype transgénérationnel, comme l'apparition d'une maladie, nécessite de préciser certains aspects terminologiques. Faute de ces précisions, une grande confusion règne dans certains articles scientifiques ou non.

Il est important de comprendre que l'exposition d'une femme enceinte (génération F0) aux rayonnements ionisants entraîne l'exposition directe de l'embryon ou du fœtus de génération F1 à ces rayonnements, mais aussi, puisque la lignée germinale de l'embryon est alors déjà développée, une exposition directe aux radiations de cette lignée germinale, de génération F2, de sorte que la génération F3 est alors la première à ne pas être directement exposée aux rayonnements ionisants. En revanche, l'exposition d'une femme (génération F0) avant la conception entraîne l'exposition de la lignée germinale de la génération F1 mais pas de celle de la génération F2, de sorte que la génération F2 est alors la première à ne pas être exposée aux rayonnements ionisants.

Affirmer une transmission transgénérationnelle sans équivoque d'une maladie par la lignée germinale nécessite une évaluation de la génération F3 pour l'exposition embryonnaire et de la génération F2 pour l'exposition préconceptionnelle.

Un grand nombre d'études portant sur des générations F1 et F2 ne sont donc pas à proprement parler des études transgénérationnelles, mais plutôt préconceptionnelles.

De nombreux travaux de recherche ont porté sur le lien entre une exposition aux radiations ionisantes lors de la vie fœtale et la survenue potentielle de

pathologies chez ces sujets durant leur enfance ou leur vie adulte. Diverses pathologies (cancers, leucémies, maladies non cancéreuses) et différents contextes d'exposition (bombe atomique, accident nucléaire, irradiation d'origine médicale...) font l'objet de ces études.

Effets d'une irradiation préconceptionnelle

Cancers et leucémies

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

La principale étude sur les pathologies survenant après irradiation préconceptionnelle est celle menée par la *Radiation Effects Research Foundation*⁶⁷ sur les enfants des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. La dernière étude a porté sur 75 327 descendants de survivants, nés entre 1946 et 1984, et suivis jusqu'au 31 décembre 2009. Ils comptaient 40 736 enfants de parents ayant été exposés et 34 591 de parents non exposés (Grant et coll., 2015). Les survivants exposés à une dose de rayonnement gonadique non nulle avaient reçu une dose moyenne de 264 mGy (écart-type : 463). L'âge moyen des 68 689 descendants encore vivants au moment de l'étude était 53 ans, la durée moyenne du suivi était de 54 ans. Un total de 5 183 participants étaient morts de maladie, parmi lesquels 1 246 de cancer, 3 937 d'une autre pathologie, 1 288 d'une cause externe, et 96 de cause inconnue. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre l'exposition de la mère aux rayonnements et le risque de décès causé par le cancer, le risque relatif à 1 Gy étant de 0,89 (IC 95 % [0,69-1,15]). Des résultats similaires ont été trouvés pour l'exposition paternelle (RR à 1 Gy = 0,82 ; IC 95 % [0,61-1,08]). Les résultats ne dépendaient ni de l'âge des parents, ni de l'intervalle de temps entre l'exposition des parents et l'accouchement (Grant et coll., 2015).

Cette étude a confirmé les conclusions de l'ensemble des études précédentes menées sur les descendants de ces survivants, dont la principale, publiée en 2003, portait sur 40 487 descendants nés entre mai 1946 et décembre 1984. Les doses médianes reçues aux gonades étaient de 0,14 Gy pour les 15 992 pères exposés et de 0,13 Gy pour 10 066 mères exposées. L'identification des cancers a été réalisée à partir des données du registre des cancers d'Hiroshima et Nagasaki, et avait mis en évidence 575 cas de cancer solide et 68 cas d'hémopathies malignes. L'âge médian au moment du diagnostic était de 40 ans. Il n'a été trouvé aucune relation entre la dose de radiation

reçue par le père ou la mère avant la conception, et le risque de survenue de cancer ou d'hémopathie maligne dans la descendance mâle ou femelle. Il a cependant été mis en évidence une relation inverse, à la limite de la significativité ($p = 0,07$) entre la dose de radiation reçue aux gonades par les pères et l'incidence des cancers solides, pris dans leur ensemble, le risque relatif pour une dose de 0,1 Gy étant égal à 0,96 (IC 95 % [0,92-1,00]) (Izumi et coll., 2003).

Travailleurs du nucléaire

En 1990, Martin Gardner a publié une étude cas-témoins portant sur 97 cas de leucémies, lymphomes malins hodgkiniens (maladie de Hodgkin, MDH) et non hodgkiniens (LMNH), survenus entre 1950 et 1985 chez des enfants et adolescents (< 25 ans) dans la région de Sellafield, un important site nucléaire du nord de l'Angleterre, et 1 001 témoins de la même région et du même âge. Après ajustement sur les examens radiologiques abdominaux pendant la grossesse, les habitudes de vie et la profession des parents, il a été montré que les parents des cas habitaient plus près du site de Sellafield que ceux des témoins, 5,9 (IC 95 % [1,9-20,0]) fois plus souvent à moins de 5 km du site. Ils avaient travaillé plus souvent sur le site de Sellafield avant la conception de leur enfant, et les doses de radiation reçues aux testicules par les pères des cas avant leur conception étaient plus élevées que celles reçues par les témoins : 6,42 (IC 95 % [1,72-26,3]) fois plus de pères de cas que de témoins avaient reçu une dose de radiation préconceptionnelle égale ou supérieure à 100 mSv. Les mêmes résultats ont été obtenus dans une analyse restreinte aux leucémies. En revanche, il n'y avait aucun effet de la proximité d'habitation et de la dose préconceptionnelle sur le risque de MDH (Gardner et coll., 1990). Il est important de noter que les résultats obtenus par cette étude étaient basés sur un très faible nombre de cas : seulement 13 pères de cas de leucémies et LMNH avaient habité à moins de 5 km du site de Sellafield et seuls 10 avaient travaillé sur ce site avant la conception de leur enfant, dont 4 avaient reçu plus de 100 mSv.

Cette étude a donné lieu à un grand débat et a suscité beaucoup d'autres études dans la même région. Une de ces études a confirmé que l'incidence des leucémies et des lymphomes avant l'âge de 25 ans chez 9 859 enfants nés entre 1950-1991 de pères exposés aux radiations ionisantes avant la conception était 1,9 (IC 95 % [1,0-3,1]) fois supérieure à celle observée chez 256 851 enfants de pères non exposés de la même région, cette relation était basée sur 13 cas chez les enfants de pères exposés et 197 cas chez les témoins. Après ajustement sur le mélange de populations consécutif à l'implantation du site de Sellafield, dont il avait été montré que ce mélange était en soi un

facteur de risque de leucémie de l'enfant (Kinlen, 1988 ; Dickinson et Parker, 1999 ; Kinlen, 2012), le risque augmentait de manière significative avec la dose de radiation reçue par les pères avant la conception, le risque relatif pour une dose de 100 mSv étant égal à 1,6 (IC 95 % [1,0-2,2]). Cette étude, qui incluait les cas de l'étude de Gardner et coll. (1990), conduisait donc à la même conclusion, les excès étant cependant plus faibles (Dickinson et Parker, 2002a), la part majeure étant fort probablement due au mélange des populations (Dickinson et Parker, 2002b). Cet excès ne s'est pas prolongé chez les enfants de cette région nés après 1990 (Bunch et coll., 2014).

Cependant, les études menées sur des zones géographiques plus larges, n'ont pas confirmé ces résultats. En particulier, une étude cas-témoins a cherché à savoir si les parents des enfants qui avaient développé un cancer en Grande-Bretagne entre 1952 et 1991 avaient plus fréquemment travaillé dans l'industrie nucléaire que ceux des enfants exempts de cette pathologie (Sorahan et coll., 2003). Cette étude, réalisée à partir des cas du registre des cancers de l'enfant de Grande-Bretagne, avait pour objectif de valider une précédente étude (Draper et coll., 1997) qui n'avait pas trouvé de relation entre l'irradiation préconceptionnelle des pères et le risque cancer, en particulier de leucémie ou de lymphome malin non hodgkinien (LMNH) chez les enfants, une fois pris en compte un facteur de confusion particulier, le risque d'infection lié au brassage des populations. Par rapport à la précédente étude, la nouvelle a inclus d'autres facteurs de risque, dont le risque d'infection. La nouvelle étude a inclus une reconstruction dosimétrique individualisée. Elle a confirmé que les enfants qui ont développé un LMNH, une leucémie, ou tout autre cancer, en Grande-Bretagne entre 1951 et 1991, n'avaient pas eu davantage que les autres, un père travaillant dans l'industrie nucléaire et ayant été irradié avant leur conception. Il faut noter que, parmi les 34 510 cas de cancer ou de leucémie de l'enfant diagnostiqués durant la période allant de 1952 à 1985, seulement 73 avaient un père qui avait travaillé dans l'industrie nucléaire, soit 0,21 %, une proportion similaire à celle de 36 884 sujets de population générale de même date de naissance (0,20 %). Le risque relatif de développer un LMNH dans l'enfance a été évalué à 0,86 (IC 95 % [0,07-6,57]) pour une dose préconceptionnelle reçue par le père de 0,1 Sv ; celui pour l'ensemble des leucémies et des LMNH était de 0,96 (IC 95 % [0,31-2,93]), et celui pour l'ensemble des cancers de 1,10 (IC 95 % [0,46-2,68]). L'intervalle de confiance de ces estimations illustre le manque de puissance de cette étude malgré sa couverture géographique nationale (Sorahan et coll., 2003).

Des études similaires ont été réalisées sur le risque de leucémies chez les enfants de travailleurs du nucléaire dans d'autres pays, dont une étude

cas-témoins menée dans l'Ontario au Canada, qui aboutit à la même conclusion, à savoir une absence de relation entre la survenue d'une leucémie chez les enfants et l'exposition paternelle aux rayonnements ionisants avant la conception (McLaughlin et coll., 1993).

Une relation entre la proximité d'une centrale nucléaire et le risque de leucémie dans l'enfance a été rapportée dans différents pays, dont la France (Evrard et coll., 2006 ; Sermage-Faure et coll., 2012), l'Allemagne (Kaatsch et coll., 2008), et la Belgique (Bollaerts et coll., 2018)⁶⁸, mais le rôle éventuel de l'irradiation préconceptionnelle n'a pas été évalué dans ces clusters, pour lesquels l'explication est toujours considérée comme inconnue (Laurier et coll., 2014). Par ailleurs, dans d'autres pays comme la Suisse (Spycher et coll., 2011) et la Finlande (Heinävaara et coll., 2010), cette relation n'a pas été observée.

Irradiation d'origine médicale

Dans une étude danoise (Andersson et coll., 1994), il n'a pas été trouvé d'augmentation de l'incidence de cancer chez les descendants de sujets (hommes et femmes) qui, à l'occasion d'artériographies, avaient reçu du Thorotrast, un produit de contraste contenant des particules radioactives qui se déposent à vie dans la presque totalité des organes. Toutefois, cette étude a porté sur une faible population, les enfants de 260 femmes (n = 143) et 320 hommes (n = 226), lesquels avaient développé un total de 10 cancers (*versus* 8 attendus), dont aucune leucémie ni lymphome, sur une période moyenne de suivi de 40 ans. Chez les hommes, la dose moyenne équivalente de Thorotrast reçue aux gonades a été estimée à 941 mSv ; chez les femmes, cette dose n'a pas été estimée. S'agissant des pères, des doses équivalentes inférieures à 100 mSv concerneraient seulement 8 % de la descendance.

Il n'a pas été mis en évidence d'excès de cancer chez les enfants de patients traités par radiothérapie pour un cancer avant leur conception. En particulier, dans une étude nationale réalisée en Finlande sur 9 877 enfants conçus après le diagnostic d'un cancer chez un parent, parmi lesquels 65 ont développé un cancer (dont 25 présentaient une prédisposition héréditaire), les enfants de parents qui avaient reçu une radiothérapie avaient un risque de développer un cancer (après ajustement sur les composantes héréditaires) similaire à ceux dont les parents n'avaient pas été exposés : RR = 0,91 (IC 95 % [0,51-1,49]) (Madanat-Harjuoja et coll., 2010). D'autres études, de plus petite taille, ont conclu à la même absence d'excès de cancer chez les

68. Voir la communication « Radiations ionisantes d'origine environnementale et cancers de l'enfant ».

descendants des survivants d'un cancer (Marradi et coll., 1982 ; Rokicka-Milewska et coll., 1986 ; Mulvihill et coll., 1987 ; Nygaard et coll., 1991 ; Hawkins et coll., 1995 ; Garsi et coll., 2008).

Une étude cas-témoins de grande taille a porté sur le lien entre l'exposition à des radiographies (chez la mère avant la naissance, le père avant la conception ou l'enfant lui-même) et le risque de survenue d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) (Bailey et coll., 2010). L'étude a porté sur 389 cas de leucémie de l'enfant et 876 témoins de même âge, sexe, et région de naissance.

Il n'a pas été observé de risque accru de LLA chez les enfants dont les mères avaient subi des radiographies abdominales ou pelviennes avant la grossesse (OR = 0,73 ; IC 95 % [0,55-0,95]). Très peu de femmes avaient reçu une radiographie abdominale ou pelvienne pendant la grossesse (4 parmi les cas et 16 parmi les témoins). Les pères des cas de leucémies ont déclaré avoir eu au moins une radiographie abdominale avant la conception, soit 1,17 (IC 95 % [0,88-1,55]) fois plus souvent que ceux des témoins. Il en est de même pour ceux ayant déclaré au moins deux radiographies (OR = 1,47 ; IC 95 % [0,98-2,21]) (Bailey et coll., 2010). Enfin, il y avait une légère augmentation du risque chez les enfants eux-mêmes exposés plusieurs fois aux rayons X (OR = 1,34 ; IC 95 % [0,93-1,92]). Les auteurs ont conclu que le risque de LLA chez l'enfant tendait à légèrement augmenter lorsque le père avait fait l'objet de plusieurs radiographies abdominales en période préconceptionnelle.

La seule étude qui a montré une relation significative entre l'irradiation préconceptionnelle et le risque de cancer est une étude limitée aux rétinoblastomes bilatéraux, une tumeur de l'œil de l'enfant, dont la composante génétique est très importante et qui est due à une perte de la fonctionnalité du gène *RBI* par mutations sur les deux allèles. Les formes bilatérales sont beaucoup plus souvent héréditaires que les formes unilatérales, car une perte des deux allèles fonctionnels a très peu de risque de se produire dans les deux yeux au cours du développement. Ces cas bilatéraux résultent donc beaucoup plus souvent de l'apparition pendant le développement d'une nouvelle mutation dans chaque œil, l'un des parents ayant transmis à l'enfant l'autre mutation. Cette étude a porté sur les très rares cas de rétinoblastomes bilatéraux sporadiques, c'est-à-dire dont aucun des deux parents n'avaient eu de rétinoblastome, et qui avaient donc transmis à leur enfant une mutation nouvelle de *RBI* que l'un des deux parents avaient acquis après sa naissance. L'objectif de l'étude était d'évaluer si l'acquisition de cette nouvelle mutation pouvait être en lien avec une irradiation des gonades des parents à des fins médicales pendant la période préconceptionnelle. Dans cette étude, une dose

d'irradiation préconceptionnelle paternelle de 1 à 49 mGy aux testicules du père était associée à un risque relatif de 1,6 (IC 95 % [0,8-3,0]), le risque relatif étant de 3,9 (IC 95 % [1,2-14,4]), pour une dose supérieure à 50 mGy. Ces chiffres étaient, respectivement de 1,6 (IC 95 % [0,8-3,0]) et 3,0 (IC 95 % [1,4-7,0]) pour une dose préconceptionnelle de 1 à 24 mGy et de 25 mGy ou plus aux ovaires des mères (Bunin et coll., 2011). Les auteurs ont conclu que les résultats obtenus étaient en faveur d'une association de l'apparition d'une nouvelle mutation de *RB1* chez l'enfant avec une exposition parentale aux rayonnements ionisants, bien qu'il ne soit pas exclu que certains biais ou facteurs confondants puissent contribuer à leurs observations.

Malformations congénitales et pathologies génétiques

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Dès 1946, une cohorte des descendants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki⁶⁹ a été mise en place, tous les nouveau-nés faisant l'objet d'un examen clinique et la moitié d'entre eux, tirés au hasard, ont fait l'objet d'un nouvel examen à l'âge de 8 à 10 mois. La 1^{re} publication a porté sur 4 781 naissances (Schull et Neel, 1959).

Un grand nombre d'études ont porté sur les malformations congénitales chez les descendants des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki (Schull et Neel, 1959 ; Schull et coll., 1981 ; Neel, 1995). La principale étude, publiée en 1953 puis en 1956 (Neel et coll., 1953 ; Neel et Schull, 1956), a porté sur 71 280 nouveau-nés entre 1948 et 1954, dont 36 219 considérés comme ayant eu au moins un parent exposé (dose moyenne d'environ 360 mGy). Au moins une malformation congénitale majeure a été observée chez 594 enfants, dont 300 étaient nés d'au moins un parent exposé. Aucune relation n'a été mise en évidence entre la dose de radiation reçue par l'un des parents ou par les deux parents et le risque de malformation congénitale, pris dans son ensemble, ou par type de malformation (Neel et Schull, 1956). Ces résultats ont été confirmés non seulement sur l'ensemble de la population, mais aussi dans une analyse limitée aux sujets nés de parents apparentés (Neel et Schull, 1956).

Travailleurs du nucléaire

Les études sur les descendants des travailleurs des centrales nucléaires et des sites de retraitement des déchets nucléaires sont toutes, elles aussi, arrivées

69. Cohorte de la *Life Span Study*.

à la même conclusion d'absence de risque de malformations congénitales ou de pathologies génétiques. Parmi elles, une étude a porté sur les malformations congénitales chez 27 251 enfants de travailleurs, dont 510 avaient développé au moins une malformation congénitale. Aucune association n'a été mise en évidence entre ces malformations et la dose de radiations ionisantes reçue avant la conception (Doyle et coll., 2000).

Irradiation d'origine médicale

À ce jour, aucune étude n'a mis en évidence d'augmentation de la fréquence des malformations congénitales chez les descendants des survivants d'un cancer, traités par radiothérapie.

Trois études majeures ont été réalisées à ce jour. Une étude a porté sur les pathologies génétiques développées par 2 198 enfants de survivants d'un cancer de l'enfant traités avant 1976, et 4 544 enfants d'apparentés sans cancer. Globalement, il n'y avait aucune différence significative ($p = 0,3$) de proportion d'enfants présentant des syndromes cytogénétiques, des malformations simples ou des anomalies monogéniques, entre les enfants de survivants d'un cancer (3,4 %) et les enfants de témoins (3,1 %), ceci quel que soit le traitement reçu par les parents (Byrne et coll., 1998). Une autre étude a porté sur les malformations congénitales chez 1 037 enfants de survivants d'un cancer de l'enfant ou de l'adolescent traités au Danemark. Cent quarante-neuf malformations ont été observées chez ces enfants, les doses moyennes aux ovaires des mères et aux testicules des pères étant respectivement de 1,16 et 0,41 Gy. Les descendants des sujets qui avaient reçu une radiothérapie présentaient un risque 1,02 (IC 95 % [0,50-1,44]) fois plus élevé de survenue d'une malformation congénitale que les autres. Les descendants des 11 femmes qui avaient reçu une irradiation avaient 2,3 (IC 95 % [0,95-5,56]) fois plus de risque d'avoir une malformation congénitale par rapport aux sujets dont le mères n'avaient pas reçu de radiothérapie (Winther et coll., 2009 et 2012). Enfin, une étude réalisée dans le cadre de la *Childhood Cancer Survivor Study* a porté sur 4 699 enfants de survivants d'un cancer de l'enfant, dont 129 avaient au moins une malformation congénitale majeure. Aucune relation n'a été mise en évidence entre la dose aux ovaires (dose moyenne = 1,19 Gy) ou aux testicules (dose moyenne = 0,48 Gy) et le risque de malformation congénitale. Les risques relatifs étaient de 0,59 (IC 95 % [0,20-1,75]) pour une dose aux ovaires de 2,50 Gy ou plus aux ovaires et de 1,01 (IC 95 % [0,36-2,83]) pour une dose aux testicules de 0,50 Gy ou plus, par rapport à l'absence d'irradiation (Signorello et coll., 2012).

De la même façon, les études menées sur les enfants de patients atteints de cancer de la thyroïde et traités par l'iode-131, n'ont pas trouvé de relation

entre l'administration d'iode-131 et le risque de malformation congénitale dans la descendance (do Rosário et coll., 2006 ; Fard-Esfahani et coll., 2009 ; Garsi et coll., 2008 et 2009).

Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs études menées au niveau national dans plusieurs pays, basées sur des croisements de registres avec des bases médico-administratives. Celles-ci n'ont pas permis d'étudier directement le rôle de la radiothérapie et de la dose de radiation reçues aux ovaires ou aux testicules, mais elles ont montré soit qu'il n'y avait globalement pas d'excès de malformations congénitales chez les descendants de survivants ayant eu un cancer et traités par radiothérapie, soit qu'il n'y avait pas d'élément permettant de lier les excès éventuels à la radiothérapie (Chow et coll., 2009 ; Mueller et coll., 2009 ; Ståhl et coll., 2011 ; Hagggar et coll., 2014 ; Seppänen et coll., 2016 ; Momen et coll., 2017 ; Sabeti Rad et coll., 2017a et b ; Ji et coll., 2018 ; van der Kooi et coll., 2018).

Autres pathologies

À ce jour, le rôle de l'irradiation préconceptionnelle sur l'incidence des pathologies autres que les cancers et les malformations congénitales n'a été étudié que chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki.

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

L'étude de Grant et coll. (2015) sur la mortalité des descendants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki n'a pas mis en évidence d'augmentation de pathologies non cancéreuses chez les 40 736 descendants de survivants qui avaient été exposés. Parmi eux, 3 937 étaient décédés d'une pathologie non cancéreuse : le risque relatif à 1 Gy était de 0,97 (IC 95 % [0,85-1,12]) pour les descendants de mères exposées et de 1,10 (IC 95 % [0,98-1,24]) pour les descendants de pères exposés. De même que pour les cancers, les résultats ne dépendaient ni de l'âge des parents, ni de l'intervalle de temps entre l'exposition des parents et l'accouchement.

Cette publication a conforté les résultats des publications antérieures. En particulier, une d'entre elles a porté sur l'examen clinique de 11 951 enfants de survivants d'Hiroshima ou Nagasaki, conçus après l'exposition aux rayonnements ionisants des bombes atomiques et nés entre mai 1946 et décembre 1984. L'âge moyen des sujets était de 49 ans au moment de l'examen. La dose moyenne reçue aux gonades par les pères était estimée à 0,13 Gy et celle reçue par les mères à 0,15 Gy. L'étude a porté sur 6 maladies polygéniques et multifactorielles courantes : hypertension artérielle (n = 3 152),

hypercholestérolémie (n = 4 622), diabète de type 2 (n = 788), angine de poitrine (angor) (n = 91), infarctus du myocarde (n = 46), accident vasculaire cérébral (n = 81) (Fujiwara et coll., 2008). Il n'a été trouvé aucun lien entre la dose de radiation reçue par le père ou la mère, ou la somme des deux doses, et le risque de maladies multifactorielles dans la descendance mâle ou femelle. Aucune des relations dose-effets étudiées n'était significative, après ajustement, sur l'âge, le sexe, le lieu de résidence et les autres facteurs de risque de ces maladies. L'*odds ratio* pour une dose paternelle de 1 Gy était de 0,91 (IC 95 % [0,81-1,01], p = 0,08) et celui pour une dose maternelle de 1 Gy était de 0,98 (IC 95 % [0,86-1,10], p = 0,71). Cependant, une relation inverse non significative (p = 0,1) a été établie entre l'irradiation des pères et le risque de ces pathologies, toutes pathologies confondues. Par rapport aux pères ayant reçu moins de 0,005 Gy aux gonades, le risque relatif était de 0,97 (IC 95 % [0,90-1,05]) pour les doses inférieures à 0,5 Gy et de 0,88 (IC 95 % [0,78-0,99]) pour celles supérieures ou égales à 0,5 Gy (Fujiwara et coll., 2008).

Une étude plus récente publiée en 2013 (Tatsukawa et coll., 2013) confirme l'absence de relation entre l'exposition parentale lors des bombardements et l'apparition de ces mêmes pathologies à l'âge adulte.

Fausses couches et mortinatalité

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

La 1^{re} publication portant sur la cohorte des descendants des bombardements atomiques a porté sur 4 781 naissances issues de couples apparentés du 1^{er} degré entre 1948 et 1953 (Schull et Neel, 1959). Un total de 166 mort-nés a été enregistré, et il n'a pas été possible de mettre en évidence de relation entre la fréquence de la mortinatalité et la distance de chacun des parents par rapport à l'épicentre de la bombe, pondérée ou pas, par la résistance des matériaux de leur habitation.

Travailleurs du nucléaire

Une étude portant sur 245 483 naissances dont au moins un des 2 parents avaient travaillé dans l'industrie nucléaire, dont 10 318 sur le site de Sellafield, a mis en évidence un excès de mortinatalité parmi les descendants des travailleurs ayant été exposés aux rayonnements ionisants (Parker et coll., 1999). La dose médiane de radiation reçue par les travailleurs exposés était de 30 mSv. L'augmentation du risque relatif de mortinatalité était de 1,27 (IC 95 % [1,06-1,50]) pour une dose préconceptionnelle de 100 mSv. Parmi

les 9 208 descendants de travailleurs de Sellafield qui avaient été exposés, 130 mort-nés avaient été répertoriés, contre 21 parmi les 1 110 qui ne l'avaient pas été. Cette relation a été confirmée dans l'analyse cas-témoins nichée dans cette cohorte (Parker et coll., 1999).

Irradiation médicale

Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du risque de fausse couche et d'enfant mort-né après radiothérapie (van der Kooi et coll., 2019). Leur interprétation est cependant délicate car il n'est pas possible dans ces études, de différencier les effets des modifications hormonales et de l'utérus entraînées par la radiothérapie, des effets de l'irradiation des gonades.

Anomalies chromosomiques

Concernant les éventuelles mutations induites par l'instabilité génomique radio-induite, la seule étude de séquençage de l'ADN réalisée à ce jour sur des descendants de sujets irradiés, et comparant l'ADN constitutionnel de trios père, mère, enfant, n'a pas montré d'augmentation du nombre de variants génétiques chez les enfants dont les parents avaient été irradiés, par comparaison aux trios où les parents n'avaient pas été exposés (Horai et coll., 2018).

Irradiation médicale

Une étude a porté sur 14 580 descendants de 8 345 sujets guéris d'un cancer durant leur enfance ou adolescence et diagnostiqués avant l'âge de 35 ans, comparés à 40 859 descendants de 19 536 apparentés (frères et sœurs). Les cas d'anomalies chromosomiques ont été identifiés à partir du *National Danish Cytogenic Registry*, qui inclut le résultat de tous les examens cytogénétiques depuis 1960 (enfants et parents). Les cas héréditaires (mêmes anomalies caryotypiques chez les deux parents et l'enfant) ont été exclus de l'analyse. Seulement 63 parmi les 14 580 enfants étaient enregistrés comme ayant une anomalie chromosomique, dont 13 chez des parents ayant reçu de la radiothérapie. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque d'anomalie chromosomique chez les descendants des individus ayant eu une irradiation des gonades (moyenne de 0,95 Gy pour les pères et 0,91 Gy pour les mères), comparés aux descendants des apparentés : RR = 0,99 (IC 95 % [0,67-1,44]), sans différence entre les deux sexes (Nielsen et coll., 2018).

Travailleurs du nucléaire

Les taux de mutations dans les minisatellites de la lignée germinale ont été étudiés chez 255 descendants de 162 travailleurs masculins de l'installation nucléaire de Sellafield. La recherche de mutations a porté sur huit loci minisatellites hypervariables (B6.7, CEB1, CEB15, CEB25, CEB36, MS1, MS31, MS32) étudiés par hybridation *Southern*. Aucune différence significative n'a été observée entre le taux de mutations dans les minisatellites d'origine paternelle (5,0 %, 37 mutations pour 736 allèles) chez les 103 descendants des 79 pères considérés comme non exposés et ayant reçu une dose testiculaire préconceptionnelle moyenne de 9 mSv et celui observé chez les 152 descendants des 97 pères exposés à une dose moyenne préconceptionnelle de 194 mSv aux testicules (5,8 %, 66 mutations pour 1 137 allèles). Une analyse en deux groupes de doses reçues par les pères, respectivement 111 mSv et 274 mSv, n'a pas non plus permis de mettre en évidence de différence dans les taux de mutations d'origine paternelle dans les minisatellites, qui étaient respectivement de 6,0 % (32 mutations sur 536 allèles) et 5,7 % (34 mutations sur 601 allèles). Des résultats identiques ont été observés pour le taux de mutations dans les minisatellites d'origine maternelle, qui était de 1,6 % (12 mutations pour 742 allèles) chez les descendants des partenaires des pères témoins et de 1,7 % (19 mutations pour 1 133 allèles) chez les descendants des partenaires des pères exposés. Dans cette étude, l'exposition professionnelle préconceptionnelle aux rayonnements ionisants n'augmentait pas l'instabilité chromosomique chez les descendants, telle que mesurée par le taux de mutations des minisatellites d'origine germinale (Tawn et coll., 2015).

Tchernobyl

Plusieurs études ont conclu à une augmentation des anomalies chromosomiques chez les enfants des sujets irradiés lors de l'accident de Tchernobyl.

Les mutations germinales de huit loci minisatellites ont été étudiées chez 252 familles des zones rurales de la région de Kiev et de Zhitomir en Ukraine, fortement contaminées par l'accident de Tchernobyl (Dubrova et coll., 2002). Après ajustement sur l'origine ethnique, les habitudes tabagiques, l'âge de la mère, le travail des parents, et le sexe, les enfants nés après l'accident de Tchernobyl, et donc exposés, avaient 1,6 ($p = 0,02$) fois plus de mutations sur les loci minisatellites étudiés, que ceux nés avant cet accident, et donc non-exposés. Cette augmentation était limitée aux mutations germinales d'origine paternelle.

D'autres études ont confirmé ces résultats. Les anomalies chromosomiques ont été recherchées chez 39 enfants, 19 garçons et 20 filles, de 31 liquidateurs

de Tchernobyl, et leur fréquence a été comparée à celle de 12 enfants de 9 sujets témoins. Les pères exposés avaient travaillé de 2 à 6 mois dans la zone de la centrale nucléaire, à l'âge de 30 ans en moyenne, et avaient reçu une dose efficace moyenne de 226 mSv (50 mSv à 460 mSv, 30 % de valeurs manquantes), ceci entre 1 mois et 18 ans avant la conception. L'âge des enfants au moment de l'examen variait de 2 à 15 ans. La fréquence des cellules porteuses d'anomalies chromosomiques était plus de 2 fois supérieure chez les enfants des liquidateurs que chez ceux des témoins : 2,67 % ($\pm 0,26$ %) *versus* 1,13 % ($\pm 0,12$ %). Cette augmentation concernait tous les types d'aberrations chromosomiques, stables ou instables (Aghajanyan et coll., 2011). Il faut cependant noter que les auteurs n'ont pas publié de relation dose-effet alors qu'ils avaient pu estimer les doses pour 70 % des sujets (Dubrova et coll., 1996, 1997 et 2002).

Essais nucléaires

Des études ont été menées sur les populations des villages du Kazakhstan hautement contaminés durant la période des essais nucléaires russes. Il a été rapporté une augmentation des anomalies chromosomiques, en particulier des translocations, chez les enfants et les petits-enfants (n = 115) des habitants de ces villages. Dans ces études, il n'est cependant pas possible de différencier l'irradiation préconceptionnelle de l'irradiation *in utero* (Chaizhunusova et coll., 2017).

Synthèse sur les effets d'une irradiation préconceptionnelle

Les tableaux 7.I et 7.II résument les principales études précédemment présentées.

Cancers et malformations congénitales

Un grand nombre d'études ont porté sur le risque de cancers et de malformations congénitales chez les enfants de sujets irradiés avant leur conception. Ces études ont principalement été menées sur les enfants des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, de travailleurs de l'industrie nucléaire, et de survivants d'un cancer traités par radiothérapie. Bien que portant sur des milliers de cancers et de malformations observés après irradiation, elles n'ont pas pu mettre en évidence de corrélation entre l'irradiation préconceptionnelle et le risque de survenue de ces pathologies chez les descendants d'individus exposés. Étant donné le nombre de sujets et le niveau des doses, et donc la puissance statistique, ainsi que la diversité du type d'irradiation de ces études, ces résultats peuvent être considérés comme fiables.

Tableau 7.1 : Pathologies après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Neel et coll., 1953 ; Neel et Schull, 1956	Cohorte	Enfants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki 36 219 sujets nés de parents exposés 35 061 sujets nés de parents non exposés	Au moins une malformation congénitale : 300 cas chez les enfants exposés 294 cas chez les enfants non-exposés	Dose moyenne aux gonades chez les parents des enfants exposés : 360 mSv Aucune relation entre la dose de radiation reçue par l'un ou l'autre des deux parents ou par les deux parents et le risque de malformation congénitale, pris dans son ensemble, ou par type de malformation
Gardner et coll., 1990	Cas-témoins	22 cas de leucémie, 22 cas de lymphome malin non hodgkinien et 23 cas de maladie de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent (< 25 ans) diagnostiqués entre 1955 et 1985 dans la région de Sellafield 1 001 témoins appariés sur l'âge et le sexe, de la même région	Lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH), leucémies, tous cancers, de l'enfant	Père ayant travaillé dans l'industrie nucléaire avant la conception : 10 cas, dont 4 ayant reçu 100 mSv ou plus 58 témoins, dont 3 ayant reçu 100 mSv ou plus Relation significative entre la proximité du lieu d'habitation par rapport au site nucléaire (< 5 km) et le risque de leucémie ou de lymphome avant l'âge de 25 ans (RR = 5,88 ; IC 95 % [1,88-20,01]) Relation significative avec la dose de radiation reçue avant la conception : risque relatif de leucémie et LMNH avant âge de 25 ans, chez les enfants des sujets qui avaient reçu 100 mSv d'irradiation préconceptionnelle ou plus : RR = 6,42 (IC 95 % [1,72-26,3]) Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de cancer ou d'hémopathie maligne
McLaughlin et coll., 1993	Cas-témoins	Enfants de mères vivant près d'une centrale nucléaire	Toutes leucémies 112 cas et 890 témoins appariés sur la zone de résidence de la mère au moment de la conception et la date de naissance	Exposition paternelle Les pères de 6 cas et de 53 témoins avaient été professionnellement exposés aux radiations avant la conception ; doses aux gonades : entre 0,1 et 49,9 mSv pour 4 pères et ≥ 50 mSv pour 2 pères Pas d'augmentation du risque de leucémie chez les enfants des pères exposés aux rayonnements ionisants avant la conception : RR = 0,87 (IC 95 % [0,32-2,34])
Byrne et coll., 1998	Cohorte	2 918 descendants de sujets guéris d'un cancer de l'enfant et 4 544 sujets nés d'appariés sans cancers	Maladies génétiques 74 cas de pathologies génétiques chez les enfants des survivants d'un cancer et 142 chez ceux des apparentés	Pas de dosimétrie Pas de différence d'incidence, ni de nature des pathologies génétiques entre les sujets nés de survivants d'un cancer (3,4 %) et les autres (3,1 %). Pas de différence entre les sujets ayant reçu de la radiothérapie et les autres

Tableau 7.1 (suite) : Pathologies après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Parker et coll., 1999	Cohorte	10 318 descendants de travailleurs de Sellafield : 9 208 descendants de travailleurs exposés et 1 110 descendants de travailleurs non exposés	Mort-nés	Dose moyenne aux gonades des 9 208 parents ayant été exposés : 30 mSv Augmentation du taux de mort-nés avec la dose reçue aux gonades avant la conception : risque relatif = 1,27 (IC 95 % [1,06-1,50]) pour une dose de 100 mSv
Doyle et coll., 2000	Cohorte	23 676 descendants d'hommes travailleurs du nucléaire 3 585 descendants de femmes travailleurs du nucléaire	Fausse couche durant le 1 ^{er} trimestre (n = 2 344), le 2 ^e trimestre (n = 604), mort-nés (n = 239), malformations congénitales (n = 611)	Dosimètres des travailleurs Dose médiane : environ 10 mSv Aucune augmentation du risque de fausse couche, du 1 ^{er} (RR = 1,0 ; IC 95 % [0,9-1,1]) ou du 2 ^e trimestre (RR = 0,9 ; IC 95 % [0,7-1,0]) ni de mort-nés (RR = 1,1 ; IC 95 % [0,8-1,4]), chez les femmes des travailleurs qui avaient été exposés avant la conception Par rapport à celles qui ne l'avaient pas été, les femmes qui avaient été exposées avant la conception avaient : – un risque de fausse couche durant le 1 ^{er} trimestre : 1,3 (IC 95 % [1,06-1,6]) fois plus élevé, sans relation dose-effet significative – un risque de fausse couche durant le 2 ^e trimestre : 0,8 (IC 95 % [0,5-1,4]) fois plus élevé – un risque d'avoir un enfant mort-né 2,2 (IC 95 % [1,0-4,6]) fois plus élevé.
Sorahan et coll., 2003	Cas-témoins	34 510 cas de cancer ou de leucémie de l'enfant diagnostiqués entre 1952 et 1985 en Grande-Bretagne 36 884 témoins de population générale de même âge	Lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH), leucémies, tous cancers, de l'enfant	Risque de malformation congénitale similaire chez les enfants nés de sujets exposés avant la conception et les autres : risque relatif RR = 1,0 (IC 95 % [0,8-1,2]) chez les descendants de travailleurs hommes et 1,4 (IC 95 % [0,9-2,1]) chez ceux de travailleurs femmes Père ayant travaillé dans l'industrie nucléaire avant la conception : 73 cas (0,21 %) 73 témoins (0,20 %) Risque relatif de LMNH par 0,1 Sv d'irradiation préconceptionnelle : RR = 0,96 (IC 95 % [0,07-6,57]) Risque relatif de LMNH ou leucémie par 0,1 Sv d'irradiation préconceptionnelle : RR = 0,96 (IC 95 % [0,31-2,93]) Risque relatif de cancer pour 0,1 Sv d'irradiation préconceptionnelle : RR = 1,10 (IC 95 % [0,46-2,68]) Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de cancer ou d'hémopathie maligne

Tableau 7.1 (suite) : Pathologies après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Izumi et coll., 2003	Cohorte	40 487 descendants de survivants d'Hiroshima et Nagasaki, âgés de 40 ans en médiane	Cancers et hémopathies malignes 575 cas de cancer et 68 cas d'hémopathie maligne	Dose moyenne aux gonades : 0,14 Gy pour les pères et 0,13 Gy pour les mères Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de cancer ou d'hémopathie maligne Relation inverse, à la limite de la significativité ($p = 0,07$) entre la dose de radiation reçue aux gonades par les pères et l'incidence des cancers solides : RR pour 0,1 Gy = 0,96 (IC 95 % [0,92-1,00])
Garsi et coll., 2008	Cohorte	389 grossesses après administration d'iode-131 pour un cancer de la thyroïde 1 943 grossesses de femmes qui ont eu un cancer de la thyroïde	Grossesses après iode-131 : Fausse couches (n = 92), mort-nés (n = 6), malformations congénitales (n = 11), pathologies thyroïdiennes (n = 8), cancer (n = 2) Grossesses avant iode-131 : Fausse couches (n = 192), mort-nés (n = 28), malformations congénitales (n = 68), pathologies thyroïdiennes (n = 34), cancer (n = 6)	Dose moyenne aux ovaires : 140 mGy Pas d'augmentation du risque de fausse couche, de mort-né, de malformation congénitale, de pathologie thyroïdienne ou de cancer après grossesse conçue après traitement à l'iode-131
Madanat-Harjuoja et coll., 2010	Cohorte	26 331 enfants de 22 465 survivants d'un cancer, dont 9 875 conçus après le diagnostic du cancer de leur parent	Tous cancers 65 cas de cancers, dont 19 tumeurs cérébrales, 11 leucémies, 5 rétinoblastomes, 5 cancers du sein, 4 sarcomes, 4 cancers thyroïdiens	Pas de dosimétrie Pas d'augmentation du risque de cancer chez les descendants des sujets qui avaient reçu de la radiothérapie : RR = 0,91 (IC 95 % [0,51 - 1,49])

Tableau 7.1 (suite) : Pathologies après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Bailey et coll., 2010	Cas-témoins	Leucémie de l'enfant	389 cas de leucémie de l'enfant et 876 témoins de population générale	Examens radiologiques Au moins un examen radiologique abdominal ou pelvien avant la conception : Pères : 111 cas et 236 témoins Mères : 102 cas et 287 témoins Irradiation préconceptionnelle maternelle : 1-24 mGy : 31 cas et 30 témoins 25 mGy ou plus : 16 cas et 6 témoins Pas d'augmentation significative du risque de leucémie Au moins un examen radiologique préconceptionnel paternel : RR = 1,17 (IC 95 % [0,88-1,55]) Au moins un examen radiologique préconceptionnel maternel : RR = 0,73 (IC 95 % [0,55-0,95])
Bunin et coll., 2011	Cas-témoins	Rétinoblastomes bilatéraux sporadiques aux États-Unis	204 cas de rétinoblastome bilatéral sporadique et 269 témoins	Examens radiologiques Irradiation préconceptionnelle paternelle : 1-49 mGy : 26 cas et 22 témoins 50 mGy ou plus : 10 cas et 4 témoins Irradiation préconceptionnelle maternelle 1-24 mGy : 31 cas et 30 témoins 25 mGy ou plus : 16 cas et 6 témoins Pas d'augmentation du risque de cancer chez les descendants des sujets qui avaient reçu de la radiothérapie : RR = 0,91 (IC 95 % [0,51-1,49])
Winther et coll., 2009 et 2012	Cohorte	1 037 grossesses de survivants d'un cancer de l'enfant et de l'adolescent	Malformations congénitales 149 cas	Dose moyenne aux ovaires des femmes : 1,16 Gy (0,0001 à 40) Dose moyenne aux testicules des hommes : 0,41 Gy (0,0005 à 8) Dose moyenne aux ovaires chez les femmes ayant reçu des fortes doses à l'utérus (n = 11) : 13,5 Gy Globalement, le risque de malformation congénitale était identique chez les descendants des sujets ayant reçu de la radiothérapie et chez ceux n'en ayant pas reçu : RR = 1,02 (IC 95 % [0,50-1,44]). Incidence des malformations congénitales : 2,3 (IC 95 % [0,95-5,56]) fois plus élevée après irradiation à forte dose de l'utérus

Tableau 7.1 (fin) : Pathologies après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Signorello et coll., 2012	Cohorte	4 699 enfants d'un survivant d'un cancer de l'enfant Radiothérapie : 2 971 enfants Pas de radiothérapie : 1 728 enfants	Malformations congénitales : 129 sujets avec au moins une malformation congénitale	Dose moyenne aux gonades : 0,48 Gy pour les pères et 1,19 Gy pour les mères Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de malformation congénitale RR = 0,59 (IC 95 % [0,20-1,75]) pour une dose aux ovaires de 2,50 Gy ou plus RR = 1,01 (IC 95 % [0,36-2,83]) pour une dose aux testicules de 0,50 Gy ou plus, par rapport à l'absence d'irradiation
Tatsukawa et coll., 2013	Cohorte, + examen transversal	11 951 descendants de survivants d'Hiroshima et Nagasaki, âgés de 49 ans en médiane	Pathologies chroniques multifactorielles : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète de type 2, angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral	Dose moyenne aux gonades : 0,13 Gy pour les pères et 0,15 Gy pour les mères Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de pathologie chronique multifactorielle. Aucune influence du délai entre l'exposition et l'accouchement, ni de l'âge des parents Relation inverse non significative (p tendance linéaire = 0,1) entre l'irradiation des pères et le risque, toutes pathologies confondues : RR (par rapport à une dose < 0,0005) : - 0,97 (IC 95 % [0,90-1,05]) pour les doses < 0,5 Gy - 0,88 (IC 95 % [0,78-0,99]) pour celles égales ou supérieures à 0,5 Gy
Grant et coll., 2015	Cohorte	75 327 descendants de survivants d'Hiroshima et Nagasaki, âgés de 53 ans en médiane	Mortalité, toutes causes 5 183 décès, dont 1 246 de cancer, 3 937 d'une autre pathologie, 1 288 d'une cause externe, 96 de cause inconnue	Dose moyenne aux gonades des parents exposés : 264 mSv Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de décès par cancer, autre pathologie, ou cause externe. Aucune influence du délai entre l'exposition et l'accouchement, ni de l'âge des parents

Abbreviations : RR : Risque relatif ; Gy : Gray ; IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

Tableau 7.11 : Principales études cytogénétiques après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Nielsen et coll., 2018	Cohorte	14 580 descendants de 8 345 sujets guéris d'un cancer, comparés à 40 859 descendants de 19 536 apparentés	Anomalies chromosomiques non héréditaires 63 sujets porteurs d'anomalies chromosomiques	Dose moyenne aux gonades : 950 mGy pour les pères et 910 mGy pour les mères Pas d'augmentation du risque d'anomalie chromosomique chez les descendants des survivants d'un cancer (RR = 0,99 ; IC 95 % [0,67-1,44]) Pas de relation avec la dose de radiations reçue au niveau de gonades
Tawn et coll., 2015	Étude transversale	152 descendants de 97 travailleurs du site nucléaire de Sellafield ayant été exposés, et 103 descendants de 79 travailleurs du même site n'ayant pas été irradiés	Mutations germinales dans huit loci minisatellites hypervariables (B6.7, CEB1, CEB15, CEB25, CEB36, MS1, MS31, MS32)	Dose moyenne aux gonades des pères : 9 mGy pour les sujets non exposés et 194 mSv pour les sujets exposés Pas d'augmentation du taux de mutations dans les minisatellites d'origine paternels chez les descendants des sujets exposés (5,0 %, 37 mutations pour 736 allèles) par rapport aux sujets non exposés (5,8 %, 66 mutations pour 1 137 allèles) Pas de relation avec la dose de radiations reçue aux testicules
Aghajanyan et coll., 2011	Étude transversale	39 descendants de 31 liquidateurs de Tchernobyl ayant été exposés et 12 descendants de 10 témoins	Anomalies chromosomiques	Dose moyenne aux gonades des pères exposés : 226 mGy Environ 2 fois plus d'anomalies chromosomiques chez les 39 descendants des sujets exposés (2,67 %, ±0,26 %) par rapport aux sujets non exposés (1,13 %, ±0,12 %) Les auteurs n'ont pas publié de relation dose-effet.
Dubrova et coll., 1996 et 1997	Étude transversale	Groupe non-exposé : 240 enfants nés de 198 familles, après l'accident Groupe non-exposé : 98 enfants nés de 225 familles avant l'accident	Mutations sur 8 loci minisatellites Groupe exposé : 112 mutations germinales d'origine paternelle et 25 mutations germinales d'origine maternelle Groupe non-exposé : 29 mutations germinales d'origine paternelle et 10 mutations germinales d'origine maternelle	Pas de dosimétrie : Dose moyenne aux gonades des parents : 200 à 400 mGy Taux de mutations sur les minisatellites d'origine paternelle : 1,6 (p = 0,02) fois plus élevé chez les sujets nés après l'accident Pas de relation observée pour les minisatellites d'origine paternelle

Abréviations : RR : Risque relatif ; Gy : Gray ; IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

Autres pathologies

Il y a actuellement un manque important d'information concernant les pathologies autres que les cancers et les malformations congénitales. Les seules études portant sur ces pathologies ont été réalisées chez les enfants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Il s'agit d'une étude de mortalité et d'une étude transversale sur environ 11 000 enfants, portant sur 6 maladies polygéniques et multifactorielles courantes : l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète de type 2, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Ces deux études concluent à une absence totale de relation entre l'irradiation préconceptionnelle et le risque de ces pathologies. Cependant, elles ne portent que sur un type d'irradiation, instantanée et à débit de dose élevé, et doivent être confirmées par d'autres études, en particulier sur l'exposition chronique.

Anomalies chromosomiques

Il existe actuellement une divergence entre les résultats observés dans les études sur l'irradiation environnementale chronique, qui concluent à une augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques, et ceux observés dans les études sur l'irradiation professionnelle chronique ou l'irradiation médicale ou accidentelle instantanée (répétée ou non), qui concluent à l'absence de cette augmentation. À ce jour, il n'y a pas d'explication à cette divergence.

Effets d'une irradiation *in utero*

Cancers et leucémies

Durant l'enfance

- ***Irradiation d'origine médicale***

L'étude la plus importante, qui fait office de référence, sur le risque de tumeur maligne durant l'enfance après irradiation *in utero* à l'occasion d'exams radio-diagnostiques abdominaux et pelviens est l'étude cas-témoins appelée l'étude d'Oxford (*The Oxford Survey of Childhood Cancers*). Cette étude compare les enfants décédés d'un cancer ou d'une leucémie avant l'âge de 15 ans au Royaume-Uni et des témoins appariés individuellement sur le sexe et la date de naissance. Pour chaque enfant décédé et chaque témoin, l'historique d'exposition *in utero* a été déterminé par interview, accès aux dossiers médicaux et questionnaire.

Une première étude a été publiée en 1956 (Stewart et coll., 1956), suivie par un grand nombre d'autres, la principale datant de 1975 (Bithell et Stewart, 1975). Cette dernière a porté sur 8 513 décès par cancer ou leucémie, survenus au Royaume-Uni de 1953 à 1967, et sur 8 513 témoins appariés. Parmi les enfants décédés d'un cancer ou d'une leucémie, 1 180 (soit 13,9 %) avaient fait l'objet d'au moins un examen radiologique *in utero* (2,2 examens en moyenne chez les cas exposés), cette proportion étant de 9,9 % chez les témoins exposés (1,9 examen en moyenne). Avoir fait l'objet d'au moins un examen radio-diagnostique abdominal ou pelvien *in utero* accroissait d'un facteur 1,44 (IC 95 % [1,34-1,62]) le risque de tumeur maligne durant l'enfance. Le risque associé à l'irradiation *in utero* augmentait avec le nombre de clichés : de 1,26 (IC 95 % [1,06-1,50]) à 1,35 (IC 95 % [1,09-1,67]), 1,54 (IC 95 % [1,13-2,11]), 2,18 (IC 95 % [1,13-2,13]), et 2,32 (IC 95 % [1,40-3,40]), pour, respectivement, 1, 2, 3, 4 et 5 (ou plus) clichés radiologiques. Il n'y avait aucune hétérogénéité significative du risque selon le type de cancer ou de leucémie de l'enfant (tous les RRs étaient entre 1,11 [sarcomes osseux] et 1,59 [néphroblastome]), selon le sexe, la catégorie socio-professionnelle, le rang de naissance, ou l'âge de la mère. En revanche, ce risque variait avec la période de la grossesse : il était plus important si l'irradiation avait eu lieu durant le 1^{er} trimestre (RR = 8,95 ; IC 95 % [3,53-22,7]) (2^e et troisième trimestres : RR = 1,25 (IC 95 % [0,86-1,81]) et RR = 1,41 (IC 95 % [1,25-1,58]), respectivement), et il était plus faible chez les sujets décédés après l'âge de 11 ans (RR = 1,08 ; IC 95 % [0,76-1,64]), ainsi que chez les sujets décédés plus récemment.

Dès sa 1^{re} publication, l'étude d'Oxford, de par ses conséquences en santé publique, a fait l'objet de polémique. La principale critique étant l'impossibilité de contrôler le rôle des pathologies ou suspicions de pathologies ayant motivé l'irradiation diagnostique.

Les résultats de cette étude ont cependant été confirmés par toutes les autres études dont la méthodologie était correcte et disposant de la puissance nécessaire (Boice et Miller, 1999 ; Wakeford et Little, 2003). En particulier, une étude nationale similaire réalisée aux Pays-Bas, bien que moins puissante car n'incluant que 517 cas de leucémies aiguës lymphoblastiques et 507 témoins de la population générale, a conclu à une augmentation d'un facteur de 2,2 (IC 95 % [1,2-3,8]) du risque de leucémies aiguës lymphoblastiques chez les enfants ayant été exposés *in utero* à au moins un examen radio-diagnostique (Van Steensel-Moll et coll., 1985). Les principales autres études ont été réalisées à Shanghai (Shu et coll., 1988) et en Finlande (Salonen et Saxén, 1975), et ont abouti à la même conclusion. Il est à noter que, dans toutes ces études, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de risque pour les leucémies myéloïdes.

- **Accident de Tchernobyl**

Une étude géographique nationale, réalisée en Suède (Ericson et Kallen, 1994), a évalué le devenir des grossesses à la suite de l'accident de Tchernobyl qui s'est produit en avril 1986. Cette étude a montré que l'incidence des leucémies de l'enfant entre 1987 et 1991 était non significativement plus élevée (RR = 2,2 ; IC 95 % [0,94-4,50]) chez les enfants nés entre 1985 et 1989 dans les zones les plus contaminées de Suède (30 kBq/m² ou plus) que chez les enfants nés durant la même période dans les zones moins contaminées (moins de 5 kBq/m²). Cette différence, basée sur 7 cas dans la zone contaminée, n'existait pas pour les enfants nés entre 1980 et 1984, de même pour les zones moins contaminées (5 kBq/m² à 30 kBq/m²). Cette même étude n'a pas mis en évidence de différence pour les cancers et leucémies pris dans leur ensemble.

Une autre étude géographique, réalisée en Grèce (Petridou et coll., 1996), a porté sur l'incidence des leucémies aiguës chez l'ensemble des enfants nés en Grèce entre le 1^{er} juillet 1986 et le 31 décembre 1987, et l'a comparée avec celle observée chez les enfants nés avant ou après cette période. L'étude a concerné 55 cas de leucémies survenues avant l'âge de 5 ans chez les enfants exposés *in utero*, 209 chez ceux nés auparavant et 88 chez ceux nés après. L'incidence des leucémies avant l'âge d'un an était 2,6 fois (p = 0,001) plus élevée chez les enfants exposés *in utero* que chez ceux nés avant ou après, cette différence étant plus faible si la tranche d'âge 0 à 5 ans était considérée.

En écho à l'étude de Petridou et coll. (1996) réalisée en Grèce, une étude géographique nationale similaire mais plus détaillée a été réalisée en Allemagne, avec comparaison des mêmes cohortes de naissance (Steiner et coll., 1998). Cette étude incluait 365 cas de leucémies survenues avant l'âge de 5 ans chez les enfants exposés *in utero*, 1 165 chez ceux nés avant et 769 chez ceux nés après. Elle comprenait une estimation dosimétrique semi-individualisée basée sur des mesures répétées effectuées dans 328 districts géographiques et sur la date de naissance. Les doses moyennes reçues *in utero* du fait des retombées étaient de 0,128 mSv chez les sujets exposés *in utero*, et de 0,055 chez ceux nés après. De même que pour l'étude réalisée en Grèce, l'incidence des leucémies avant l'âge d'un an était beaucoup plus élevée chez les enfants exposés *in utero* que chez ceux nés avant ou après ; cette différence était plus faible si la tranche d'âge 0 à 5 ans était considérée. Les auteurs n'ont cependant pas mis en évidence de relation avec la dose de radiation reçue *in utero* (Steiner et coll., 1998).

À l'âge adulte

- **Survivants d'Hiroshima et Nagasaki**

La dernière publication portant sur les cancers chez les sujets exposés *in utero* durant les bombardements d'Hiroshima et Nagasaki a apporté des informations nouvelles sur le risque de cancer à l'âge adulte dans ces populations (Preston et coll., 2008). En effet, si l'étude d'Oxford (Bithell et Stewart, 1975) a montré que le risque de cancer de l'enfant, mesuré en terme relatif, était plus élevé après exposition *in utero* qu'après la même exposition durant l'enfance, le risque, en terme absolu restait faible, même pour des doses significatives, car le taux d'incidence spontanée des cancers et leucémies de l'enfant est très faible. Il était donc très important de savoir si ces risques relatifs élevés se maintenaient à l'âge adulte, où le taux de cancers spontanés est nettement plus élevé, ce qui aurait entraîné des excès absolus beaucoup plus importants. Or, il n'y avait pas d'étude ayant suivi une cohorte de sujets irradiés *in utero* jusqu'aux âges auxquels l'incidence spontanée des cancers commence à s'élever de manière importante, 50 ans par exemple.

Preston et coll. (2008) ont comparé les taux d'incidence de cancers solides chez des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki qui ont été exposés soit *in utero* (n = 2 452) soit en période postnatale, avant l'âge de 6 ans (n = 15 388). Un total de 94 cancers a été observé dans le groupe « exposés *in utero* » et 649 dans le groupe « irradiés durant l'enfance ». Les auteurs ont observé une réduction significative du risque relatif avec l'âge atteint, dans les deux groupes. Par ailleurs, ils ont montré que, calculé jusqu'à l'âge de 50 ans, l'excès de risque relatif était de 1,0 par Sv (IC 95 % [0,2-2,3]) dans le 1^{er} groupe, et 1,7 par Sv (IC 95 % [1,1-2,5]) dans le second. La différence était beaucoup plus nette en terme absolu, l'excès absolu de cancer (EAR, *Excess Absolute Rates*) par Sv ne variait pas avec l'âge atteint par les sujets irradiés *in utero*, alors qu'il augmentait fortement chez les sujets dont l'irradiation était postnatale. À l'âge de 50 ans, l'EAR/Sv était de 6,8 (IC 95 % : < 0-49) après irradiation *in utero* et 56 (IC 95 % [36-79]) après irradiation postnatale (Preston et coll., 2008).

Cette étude, bien que basée sur un nombre limité de cas, suggère fortement que les risques relatifs très élevés observés durant l'enfance après irradiation *in utero* ne sont plus observés à l'âge adulte et que le risque absolu de cancer induit est considérablement plus faible que ce que l'on pensait avant, par projection des risques observés durant l'enfance (Preston et coll., 2008).

- **Accident de Tchernobyl**

L'iode-131 (^{131}I), principal composant des retombées nucléaires de l'accident de Tchernobyl, comme des retombées des essais nucléaires, se concentre dans la glande thyroïde et peut présenter des risques pour le développement foetal et ultérieur. Pour évaluer ces risques, une cohorte de 2 582 enfants exposés *in utero* dans le nord de l'Ukraine a été constituée dans les années 2000 ; un 1^{er} screening des pathologies thyroïdiennes a été réalisé entre 2003 et 2006 (Hatch et coll., 2009), et un second entre 2012 et 2015 (Hatch et coll., 2019). Une estimation de la dose de radiation à la thyroïde des fœtus a été réalisée (Likhtarov et coll., 2011), basée sur un modèle de calcul de la dose thyroïdienne reçue *in utero*, les réponses fournies lors des interviews des 2 554 mères des sujets (lieux d'habitation successifs, consommation de lait et de légumes à feuilles et, si tel était le cas, la consommation d'iode stable pour bloquer la thyroïde), ainsi que sur les résultats des mesures effectuées sur la thyroïde des mères ou d'autres femmes vivant dans le même village. Lors du 2^e screening, au moins un nodule thyroïdien bénin a été détecté chez 221 sujets et un cancer de la thyroïde a été dépisté chez 8 sujets. Une relation non significative a été trouvée entre la dose reçue à la thyroïde *in utero* et le risque de cancer de la thyroïde (EOR⁷⁰/Gy = 3,91 ; IC 95 % [-1,49-65,66]) ; en revanche, une relation significative entre la dose reçue à la thyroïde *in utero* a été trouvée et le risque de nodule thyroïdien de taille supérieure ou égale à 10 mm (EOR/Gy = 4,19 ; IC 95 % [0,68-11,62] ; $p = 0,009$), la relation n'étant pas significative pour les nodules de taille inférieure à 10 mm (Hatch et coll., 2019).

- **Complexe nucléaire de Mayak**

Un analyse conjointe de deux cohortes de sujets irradiés *in utero* du fait que leur mère travaillait dans le complexe nucléaire de Mayak en Russie ($n = 8\,466$) ou vivait près de la rivière Techa contaminée par ce complexe ($n = 11\,070$) a réuni un total de 19 536 sujets nés entre 1950 et 1961. L'analyse a étudié séparément le rôle de la dose reçue *in utero* de celle reçue après la naissance par les sujets. Les doses étaient faibles, 14 mGy en moyenne pour l'irradiation *in utero* et 11 mGy en moyenne pour l'irradiation postnatale. Deux publications principales ont porté sur le risque de cancers solides (Akleyev et coll., 2016) et d'hémopathies malignes (Schüz et coll., 2017). Un total de 369 cas de cancers solides et de 195 décès par cancer solide ont été observés entre 1950 et 2009, dont 91 cancers digestifs, 64 du système respiratoire, et 49 du sein. Durant la même période, 28 cas et 23 décès par leucémies, et 28 cas et 11 décès par lymphomes ont été

comptabilisés. Il n'a pas été observé d'augmentation du risque de cancer solide (ERR/10 mGy = -0,01 ; IC 95 % [-0,04 à 0,01]) ou de décès par cancer solide (ERR/10 mGy = -0,02 ; IC 95 % [-0,06 à 0,01]) associée à la dose de radiation reçue *in utero*, ceci pour l'ensemble des cancers solides ainsi que pour les principaux types de cancers. En revanche, les auteurs ont trouvé que l'irradiation durant l'enfance augmentait significativement le risque de cancer solide (ERR/10 mGy = 0,02 ; IC 95 % [0,00-0,04]). Pour les leucémies, les résultats étaient contradictoires entre l'incidence (augmentation significative : ERR/10 mGy = 0,04 ; IC 95 % [0,01-0,24]) et la mortalité (pas de relation significative : ERR/10 mGy = -0,01 ; IC 95 % [NE-0,13])⁷¹, mais pas incohérents, compte tenu des incertitudes statistiques. Pour les lymphomes, une augmentation non significative a été mise en évidence pour l'incidence (ERR/10 mGy = 0,09 ; IC 95 % [-0,01-0,24]), le nombre de décès étant trop faible pour permettre une analyse. La puissance de cette étude était limitée par le fait que seuls 6 852 des sujets avaient reçu plus de 1 mGy *in utero*, parmi lesquels 174 cancers solides ont été observés, et que 39 % des sujets ont été perdus de vue durant leur suivi, principalement pour avoir émigré. En revanche, l'âge moyen des sujets à la fin du suivi était de 53 ans (Akleyev et coll., 2016).

Pathologies cardiovasculaires

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Afin d'étudier l'effet des rayonnements ionisants reçus *in utero* sur l'incidence de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie et des maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde et AVC) chez des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, 506 survivants exposés *in utero* ont été comparés à 1 053 survivants exposés durant l'enfance (< 10 ans) (Tatsukawa et coll., 2008). La dose moyenne reçue à l'utérus par la mère des sujets exposés *in utero* durant les bombardements était de 0,12 Gy (0-1,79). Durant la période de suivi par examens cliniques bisannuels, de 1978 à 2003, 155 cas d'hypertension, 233 cas d'hypercholestérolémie, et 9 pathologies cardiovasculaires (dont 3 décès) (infarctus du myocarde ou AVC) ont été répertoriés dans le groupe « exposé *in utero* », ces chiffres étant respectivement de 318, 508 et 48 (dont 11 décès) dans le groupe « exposé durant l'enfance ». Il n'a été observé aucun effet significatif de la dose de rayonnement reçue *in utero* pour chacune de ces pathologies, ceci quelle que soit la période de la grossesse au moment des bombardements. L'ERR/Gy était égal à 0,20 (IC 95 % [-0,39-1,38]) pour l'hypertension, à

71. NE : non estimé.

0,33 (IC 95 % [-0,27-1,43]) pour l'hypercholestérolémie, et à 2,94 (IC 95 % [-0,24-19,3] ; $p = 0,1$) pour l'infarctus du myocarde et l'AVC. La dose de rayonnements reçue durant l'enfance était, en revanche, presque significativement associée au risque d'hypertension (ERR/Gy = 0,15 ; IC 95 % [-0,01-0,34] ; $p = 0,06$), et significativement associée au risque d'infarctus du myocarde et d'AVC (ERR/Gy = 0,76 ; IC 95 % [0,31-1,36] ; $p < 0,001$). Des analyses séparées par cohorte ont été publiées et ont conduit aux mêmes résultats (Schonfeld et coll., 2012 ; Deltour et coll., 2016 ; Tsareva et coll., 2016 ; Krestinina et coll., 2017).

Une autre étude a été focalisée sur la pression artérielle systolique (Nakashima et coll., 2007). Elle a porté sur 1 014 survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki exposés *in utero*, ayant fait l'objet en moyenne de 6,93 mesures par sujet entre 9 et 19 ans. La dosimétrie version 2002 (DS02) (Cullings et coll., 2006) a été utilisée pour définir la dose reçue à l'utérus par les mères, qui était de 0,12 Gy en moyenne (de 0 à 2,37 Gy). Une augmentation significative ($p = 0,02$) de la pression artérielle systolique avec la dose reçue *in utero* (2,09 mmHg par Gy) a été observée, limitée aux sujets irradiés durant le 2^e trimestre de grossesse (4,17 mmHg par Gy), ce qui est cohérent avec la chronologie du développement vasculaire, et du système nerveux et endocrinien. De même, une augmentation significative ($p = 0,01$) du risque d'hypertension systolique (ERR/Gy = 1,23 ; IC 95 % [0,23-3,04]) a été observée, mais sans différence significative entre les trimestres.

Malformations congénitales, croissance et périmètre crânien

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Une étude longitudinale a été réalisée sur 1 473 survivants irradiés *in utero*, suivis entre l'âge de 9 et 19 ans. La dose moyenne reçue à l'utérus, estimée avec le système dosimétrique T65 (Hashizume et coll., 1973) était faible (0,066 Gy), et seulement 19 sujets avaient reçu plus de 1 Gy. Un total de 62 enfants étaient atteints de microcéphalie⁷², la plupart (86 %) ayant été exposés au 1^{er} trimestre (55 %) ou au 2^e trimestre (31 %) de la grossesse. Sur l'ensemble de la cohorte, la relation entre la dose de radiation et le risque de microcéphalie était linéaire sans seuil, le risque atteignant 60 % pour une dose supérieure à 1 Gy (1,35 Gy en moyenne). La sensibilité maximale se situait entre 0 et 7 semaines après l'ovulation ; dans ce groupe, la fréquence des microcéphalies était de 60 % pour une dose allant de 0,5 à 1 Gy et de

72. La microcéphalie est définie comme un périmètre crânien systématiquement inférieur de plus de 2 écarts-types de la moyenne pour un âge et un sexe donnés.

plus de 80 % pour une dose supérieure (Otake et Schull, 1993). Des effets similaires ont été observés pour la taille, la différence entre la radiosensibilité durant le 1^{er} trimestre et les suivants n'étant cependant qu'à la limite de la significativité ($p = 0,1$) (Otake et coll., 1993).

Accident de Tchernobyl

L'étude de Hatch et coll. (2017) a porté sur des paramètres anthropométriques de sujets exposés *in utero* dans le nord de l'Ukraine lors de l'accident de Tchernobyl (cohorte de 2 582 sujets exposés *in utero*, constituée dans les années 2000). Les auteurs ont observé des réductions similaires, statistiquement significatives et proportionnelles à la dose, tant pour le périmètre crânien (-1,0 cm/Gy, $p = 0,005$) que pour le périmètre thoracique (-0,9 cm/Gy, $p = 0,023$), ainsi qu'une réduction non significative de la taille à la naissance (-0,6 cm/Gy, $p = 0,169$). Une augmentation de la durée gestationnelle, de 0,5 semaine par Gy ($p = 0,007$) a aussi été rapportée (Hatch et coll., 2017).

Une autre étude a porté sur la taille et le poids auto-déclarés à l'adolescence ainsi que les pathologies thyroïdiennes dépistées (Neta et coll., 2014). Dans l'ensemble de la cohorte, aucune relation dose-effet significative n'a été observée pour la taille ($p = 0,29$), le poids ($p = 0,14$) ou l'IMC ($p = 0,16$) à l'adolescence. Cependant, chez les personnes sans maladie thyroïdienne ($n = 1 856$), il a été observé une association significative entre la dose et un poids plus élevé (2 100 g/Gy, $p = 0,02$) à l'adolescence, de même pour l'IMC (700 g/m² par Gy, $p = 0,02$). En revanche, chez les personnes atteintes d'une maladie thyroïdienne ($n = 579$, dont 67,4 % avec un goitre diffus simple), aucune association significative avec l'iode-131 pour le poids ($p = 0,14$) ou l'IMC ($p = 0,14$) à l'adolescence n'a été observée.

L'étude de Stepanova et coll. (2016) a comparé la fréquence de malformations congénitales mineures chez 713 sujets exposés *in utero*, et 431 témoins non exposés ; elle a mis en évidence une fréquence de ces malformations environ 2 fois plus élevée chez les sujets exposés (5,36 en moyenne par sujet) que chez les sujets non exposés (2,95 en moyenne par sujet). La fréquence de malformations congénitales augmentait avec la dose ($p < 0,001$) ; cette augmentation était plus importante pour une irradiation entre la 2^e et la 8^e semaine de grossesse. La publication de cette étude ne comporte cependant pas toutes les informations nécessaires à son interprétation, en particulier elle ne comporte ni la liste des malformations considérées, ni la fréquence de ces malformations par catégorie de doses.

Effets neurocognitifs

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Plusieurs études ont été réalisées sur le développement neurocognitif des sujets irradiés *in utero* durant les bombardements d'Hiroshima et Nagasaki.

Environ 1 600 enfants irradiés *in utero* ont été suivis à partir de 1955, quand ils avaient 10 ans. Parmi eux, 11 avaient une déficience intellectuelle sévère définie à partir de tests de quotient intellectuel (QI), comme un QI inférieur à 70 pour 8 d'entre eux ou trop bas pour être testé pour les 3 autres. Le QI moyen était de 63,8 pour les enfants dont le périmètre crânien était anormalement petit et de 68,9 pour les autres, alors qu'il était de 107,8 pour l'ensemble de la cohorte. Il n'a pas été mis en évidence d'effet de l'irradiation sur le QI si l'irradiation avait eu lieu avant la 8^e semaine ou après la 25^e semaine de grossesse. L'effet de l'irradiation était, par ailleurs, plus marqué si l'irradiation avait eu lieu entre la 8^e et la 15^e semaine (comparé à une irradiation entre la 16^e et la 25^e semaine de grossesse). La diminution du QI était de 29 points (IC 95 % [21-37]) par Gy chez les sujets irradiés entre la 8^e et la 15^e semaine de grossesse (Otake et Schull, 1984 ; Schull et Otake, 1986). Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude des performances scolaires, avec les mêmes fenêtres temporelles de radiosensibilité, et une relation linéaire sans seuil.

Une autre étude a porté sur le retard mental par une évaluation clinique d'un ou de plusieurs pédiatres, plutôt que par des tests de QI (Otake et coll., 1987 ; Otake et Schull, 1998). Le critère utilisé pour la définition de retard mental était que l'enfant se soit avéré « incapable de participer à une conversation simple, d'exécuter des tâches simples pour prendre soin de lui-même ou qu'il était complètement ingérable ou qu'il soit institutionnalisé ». Avec cette définition, 30 cas de retard mental grave avant l'âge de 17 ans ont été diagnostiqués, dont 18 (60 %) présentaient des têtes plus petites (d'au moins 2 écarts-types de la moyenne japonaise au même âge). Parmi ces 18 cas, 15 (soit 83 %) avaient été irradiés entre la 8^e et la 15^e semaine de grossesse. La relation avec la dose de rayonnement reçue *in utero* était linéaire à partir d'un seuil situé entre 0,5 et 1 Gy pour les enfants irradiés entre la 16^e et la 25^e semaine de grossesse, l'existence d'un seuil n'a pas été démontrée chez les enfants irradiés entre la 8^e et la 15^e semaine (Otake et coll., 1987 ; Otake et Schull, 1998). Pour cette dernière catégorie de sujets, le risque était très élevé, de l'ordre de 35 % pour une dose située entre 0,5 et 1 Gy et de 60 % pour une dose de 1 Gy ou plus.

Des résultats similaires ont été observés pour les convulsions sans lien avec un antécédent médical (n = 24), avec les mêmes différences de

radiosensibilité selon les périodes de la grossesse (Dunn et coll., 1990). Dans le groupe des sujets irradiés *in utero* entre la 8^e et la 15^e semaine, le risque relatif de convulsions était de 4,4 (IC 90 % [0,5-40,9]) après une dose de 0,10 à 0,49 Gy, et de 24,9 (IC 90 % [4,1-191,6]) après une dose de 0,50 Gy ou plus, cette relation se maintenant après exclusion des cas de retard mental sévère (respectivement RR = 4,4 (IC 95 % [0,5-40,9]) et 14,5 (IC 95 % [0,4-199,6]) (Dunn et coll., 1990).

Tchernobyl

Une étude a porté sur 138 enfants exposés *in utero*, vivant dans les zones de Biélorussie très contaminées par l'accident de Tchernobyl et 132 enfants biélorusses non exposés (Kolominsky et coll., 1999). Un ensemble de tests permettant d'évaluer le QI et les troubles neurocognitifs a été réalisé sur chaque enfant à l'âge de 6-7 ans et de 10-11 ans. Une estimation individuelle de la dose de radiation reçue à la thyroïde *in utero* a été réalisée (Drozdovitch et coll., 1997). Le QI à 6-7 ans et à 10-11 ans était significativement ($p < 0,05$) plus faible chez les enfants exposés *in utero* (moyenne = 89,0 et 93,7) que chez les enfants non exposés (moyenne = 92,1 et 96,1) ; les enfants exposés *in utero* présentaient davantage de troubles du développement du langage, du développement émotionnel, et de l'insertion sociale. Cependant, aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence que ce soit pour chacun des paramètres étudiés ou en fonction de la période de grossesse exposée. Kolominsky et coll. (1999) ont conclu que les différences observées entre les sujets exposés et non exposés étaient dues non pas à l'irradiation, mais au stress consécutif à tous les événements qu'avaient subi les sujets exposés. Dans l'étude de Igumnov et Drozdovitch (2000), réalisée avec la même méthodologie sur davantage de sujets (250 enfants exposés *in utero* / 250 enfants non exposés), les résultats sont très similaires.

Cette conclusion est la même que celle de l'étude de Taormina et coll. (2008) qui a porté sur 3 groupes d'enfants : 265 enfants exposés aux retombées de l'accident de Tchernobyl en Ukraine et évacués (dont 84 exposés *in utero*), 261 enfants exposés mais non évacués (dont 74 *in utero*), et 327 enfants non exposés (dont 123 *in utero* au moment de l'accident de Tchernobyl). La dose moyenne reçue par les enfants exposés était de 33 mGy. Aucune différence entre les exposés et les non exposés n'a été mise en évidence en termes de performances neurocognitives et scolaires. La seule différence concernait la perception par les mères des enfants exposés et évacués qui estimaient que leurs enfants avaient davantage de problèmes neurocognitifs.

L'étude de Heiervang et coll. (2010) a porté sur 84 adolescents considérés comme exposés *in utero* car leur mère vivait dans les régions les plus

contaminées de Norvège, et 94 adolescents non exposés. Les doses moyennes reçues à l'utérus étaient estimées à 0,93 mGy pour les adolescents exposés et à 0,01 mGy pour les adolescents non exposés, seule l'irradiation externe étant prise en compte (Heiervang et coll., 2010). Le QI moyen était de 100,4 (écart-type = 13,1) chez les sujets exposés et de 105,4 (écart-type = 12,1) chez les sujets non exposés ($p = 0,02$). La différence était limitée aux tests mesurant l'expression orale et le vocabulaire. Enfin, les auteurs ont mentionné que cette différence était significative seulement pour les adolescents exposés *in utero* entre la 8^e et la 15^e semaine de grossesse ; seulement 19 sujets avaient été exposés après la 15^e semaine de grossesse, ce qui empêche toute comparaison. Cette étude est à considérer avec précaution en raison de l'absence de dosimétrie individuelle, de l'absence de prise en compte de la contamination interne, de la faiblesse de la différence observée, du caractère extrêmement multifactoriel des tests de QI, et du fait que, mis à part les facteurs démographiques, le seul facteur d'ajustement pris en compte était le niveau d'éducation de la mère.

Synthèse sur les effets d'une irradiation *in utero*

Les tableaux 7.III et 7.IV résument les principales études précédemment présentées.

Cancers

Toutes les études disposant d'une puissance statistique suffisante, ainsi que les méta-analyses publiées sur le sujet, montrent que des doses d'irradiation externe instantanée faibles, de l'ordre d'une dizaine de mGy, reçues *in utero* augmentent le risque de survenue de cancer et de leucémies de l'enfant, d'un facteur de l'ordre de 2 à 4 (Boice et Miller, 1999 ; Wakeford et Little, 2003). Ce facteur de risque correspondrait à un excès de risque relatif par Gy (ERR/Gy) de l'ordre 100 à 300 si la relation était linéaire (ce qu'elle n'est pas) et est nettement plus important que ceux observés pour l'incidence des cancers de l'enfant après irradiation durant l'enfance. Cependant, durant l'enfance, l'incidence spontanée des cancers est très faible, et ce facteur de risque correspond en réalité à un faible nombre de cas en excès durant l'enfance. L'étude des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki montre que ce facteur de risque ne se prolonge pas après l'enfance, et que, au contraire, il diminue très rapidement et très fortement avec l'âge et, sur une période de 50 ans, devient très faible, inférieur à celui observé à l'âge adulte après irradiation durant l'enfance (Preston et coll., 2008).

Tableau 7.III : Cancers et leucémies après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Preston et coll., 2008	Cohorte, survivants d'Hiroshima et Nagasaki	Survivants exposés <i>in utero</i> (n = 2 452), dont 905 avec dose > 0,5 mGy Sujets exposés avant l'âge de 6 ans (n = 15 388), dont 6 839 avec dose > 0,05 mGy	Cancers solides 94 cas chez les survivants exposés <i>in utero</i> , dont 40 après dose > 0,5 mGy 649 cas chez sujets survivants exposés enfants (< 6 ans) dont 331 après dose > 0,5 mGy	Dosimétrie individuelle réalisée en 2002 (Chartes, 2002 ; Cullings et coll., 2006 ; Hoshi et coll., 2008 ; Hunter et Imanaka et coll., 2008) Dose médiane : entre 0,1 et 0,2 mGy	Jusqu'à l'âge d'environ 30 ans, l'ERR/Sv de cancer solide est plus important après irradiation <i>in utero</i> qu'après irradiation postnatale, mais la situation s'inverse après. À l'âge de 50 ans, l'ERR/Sv était de 1,0 (IC 95 % [0,2-2,3]) après irradiation <i>in utero</i> et de 1,7 (IC 95 % [1,1-2,5]) après irradiation post natale. À l'âge de 50 ans, l'EAR/Sv était de 6,8 (IC 95 % [0,002-48]) après irradiation <i>in utero</i> et de 56 (IC 95 % [36-79]) après irradiation post-natale.
Stewart et coll., 1956 Bithell et Stewart, 1975	Étude cas-témoins Irradiation diagnostique	Étude nationale, Royaume-Uni, période 1953-1967	Ensemble des décès par cancers de l'enfant (< 15 ans) 8 513 cas et 8 513 témoins appariés sur le sexe et la date de naissance	Irradiation diagnostique Pas de dosimétrie Décompte des examens radio-diagnostiques à partir des dossiers médicaux et de questionnaires 13,9 % des cas exposés (2,2 examens en moyenne chez les exposés) 9,9 % des témoins exposés (1,9 examens en moyenne chez les exposés)	Au moins un examen radio-diagnostique abdominal ou pelvien <i>in utero</i> accroît de 1,44 (IC 95 % [1,34-1,62]) le risque de tumeur maligne durant l'enfance. Augmentation du RR avec le nombre d'examens radio-diagnostiques Aucune hétérogénéité significative selon le type de cancer ou de leucémie de l'enfant : tous les RRs entre 1,11 (sarcomes osseux) et 1,59 (néphroblastome) Pas de variation significative selon le sexe Risque plus important si irradiation durant le 1 ^{er} trimestre Risque plus faible chez les sujets décédés plus récemment
Van Steensel-Moll et coll., 1985	Étude cas-témoins Irradiation diagnostique	Étude nationale, Pays-Bas, période de diagnostic des cas : 1973-1980	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'enfant : 519 cas et 507 témoins appariés sur le sexe, l'année de naissance et le lieu de résidence	Pas de dosimétrie Décompte des examens radio-diagnostiques à partir de questionnaires 41 cas exposés 19 témoins exposés	Au moins un examen radio-diagnostique <i>in utero</i> accroît de 2,2 (IC 95 % [1,2-3,8]) le risque de LAL durant l'enfance. Augmentation plus importante si irradiation durant le 1 ^{er} trimestre (RR = 7,2 ; IC 95 % [1,2-43,7])

Tableau 7.III (suite) : Cancers et leucémies après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Shu et coll., 1988	Étude cas-témoins Irradiation diagnostique	Shanghai, période de diagnostic des cas : 1960-1986	Toutes leucémies de l'enfant 309 cas et 618 témoins	Pas de dosimétrie. Décompte des examens radio-diagnostiques à partir d'interviews 41 cas et 35 témoins exposés	Au moins un examen radio-diagnostique pelvien <i>in utero</i> accroît de 1,9 (IC 95 % [0,7-3,8]) le risque de LAL durant l'enfance. Pas d'association pour les LAM (RR = 0,6 ; IC 95 % [0,1-5,0])
Salonen et Saxén, 1975	Étude cas-témoins Irradiation diagnostique	Finlande, période de diagnostic des cas : 1959-1968	Tous cancers et leucémies de l'enfant (< 15 ans) 972 cas et 972 témoins	Pas de dosimétrie. Décompte des examens radio-diagnostiques pelviens à partir des dossiers médicaux 41 cas et 35 témoins exposés	Risque relatif associé à un antécédent d'examen radio-diagnostique pelvien <i>in utero</i> : - Ensemble des cancers et leucémies : RR = 1,3 (IC 95 % [0,7-2,6]) - Leucémies : RR = 1,9 (IC 95 % [0,6-6,7]) - Cancers solides : RR = 1,1 (IC 95 % [0,3-4,1]) Pas d'association pour les LAM (RR = 0,6 ; IC 95 % [0,1-5,0])
Ericson et Kallen, 1994	Étude géographique nationale	Suède Incidence des cancers et des leucémies pour 2 périodes de naissance, par rapport à l'accident de Tchernobyl : 1 ^{er} janvier 1980 - 31 décembre 1984 1 ^{er} janvier 1985 - 31 décembre 1989	Cancers et leucémies aigüés durant l'enfance, entre le 1 ^{er} janvier 1987 et le 31 décembre 1991 1 ^{er} période, zones 2 et 3 : 62 pathologies malignes, dont 16 leucémies aigüés 2 ^e période, zones 2 et 3 : 70 pathologies malignes, dont 20 leucémies aigüés	Comparaison de 3 zones géographiques, définies par les dépôts surfaciques durant l'accident : moins de 5 kBq (catégorie de référence), 5 à 30 kBq/m ² et plus de 30 kBq/m ²	Pas de différence d'incidence de l'ensemble des cancers et leucémies entre les deux périodes calendaires, ni entre les 3 zones géographiques Incidence des leucémies aigüés lymphoblastiques de l'enfant non significativement plus élevée (RR = 2,2 ; IC 95 % [0,94-4,50]) dans la zone 3, la plus contaminée (30 kBq/m ² ou +) durant la deuxième période que dans la zone de référence Pas de différence pour la zone 2.

Tableau 7.III (suite) : Cancers et leucémies après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Peritidou et coll., 1996	Étude géographique nationale	Grèce Incidence des leucémies pour 3 périodes de naissance, par rapport à l'accident de Tchernobyl 1 ^{er} janvier 1980 - 31 décembre 1985 1 ^{er} juillet 1986 - 31 décembre 1987 1 ^{er} janvier 1988 - 31 décembre 1990	Leucémies aiguës durant la jeune enfance (< 5 ans) 1 ^{er} période : 209 cas 2 ^e période : 55 cas 3 ^e période : 88 cas	Pas de dosimétrie	Incidence des leucémies durant la 1 ^{re} année de vie 2,6 fois plus importante chez les enfants nés durant la 2 ^e période, et donc irradiés <i>in utero</i> (73,5 cas par million de naissance), que chez ceux nés avant l'accident de Tchernobyl (1 ^{re} période) (27,5 cas par million de naissance), ou après (3 ^e période) (28,6 cas par million de naissance) Ces différences s'estompaient si la tranche d'âge allant de 0 à 5 ans était considérée, les chiffres étant, respectivement, de 67,3, 52,1 et 56,5 cas par million de naissance pour ces mêmes périodes.
Steiner et coll., 1998	Étude géographique nationale	Allemagne Incidence des leucémies pour 3 périodes de naissance, par rapport à l'accident de Tchernobyl 1 ^{er} janvier 1980 - 31 décembre 1985 1 ^{er} juillet 1986 - 31 décembre 1987 1 ^{er} janvier 1988 - 31 décembre 1990	Leucémies aiguës durant la jeune enfance (< 5 ans) 1 ^{er} période : 1 165 cas 2 ^e période : 365 cas 3 ^e période : 769 cas	Dosimétrie basée sur des mesures répétées effectuées dans 328 districts et sur la date de naissance Dose moyenne due aux retombées : 1 ^{re} période : 0 mSv 2 ^e période : 0,128 mSv 3 ^e période : 0,55 mSv	Incidence des leucémies durant la 1 ^{re} année de vie plus importante chez les enfants nés durant la 2 ^e période, et donc irradiés <i>in utero</i> (37,7 cas par million de naissance), que chez ceux nés avant l'accident de Tchernobyl (1 ^{re} période) (23,0 cas par million de naissance), ou après (3 ^e période) (29,6 cas par million de naissance) Ces différences s'estompaient si la tranche d'âge allant de 0 à 5 ans était considérée, les chiffres étant, respectivement, de 70,0, 64,7 et 75,8 par million de naissance pour ces mêmes périodes. Pas de relation avec la dose de radiation reçue <i>in utero</i>

Tableau 7.III (fin) : Cancers et leucémies après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Akleyev et coll., 2016 Schüz et coll., 2017	Pool de 2 études de cohortes	Russie 1 ^{re} étude : 8 466 enfants nés entre 1950 et 1960 des travailleuses du complexe nucléaire de Mayak (Akleyev et coll., 2016) 2 ^e étude : 11 070 enfants nés entre 1950 et 1961 des femmes vivant dans les villages contaminés par le complexe nucléaire de Mayak, le long de la rivière Techa (Schüz et coll., 2017)	Tous cancers solides : 369 cas et 195 décès 91 cancers digestifs, 64 cancers du système respiratoire, 49 cancers du sein (Akleyev et coll., 2016) Leucémies : 28 cas et 23 décès. Lymphomes : 28 cas et 11 décès (Schüz et coll., 2017)	Dosimétrie individuelle basée sur les films dosimétriques des travailleuses (Khokhryakov et coll., 2013) et sur la date de naissance, le sexe et l'historique des lieux d'habitation des femmes vivant dans les villages contaminés (Degteva et coll., 2007) Dose moyenne reçue <i>in utero</i> : 11,4 mGy (médiane = 0,3 mGy, range de 0 à 995 mGy) Dose moyenne irradiation postnatale : 14 mGy (médiane = 0,4 mGy, range de 0 à 552 mGy)	Pas d'augmentation du risque de cancer solide (ERR/10 mGy = -0,01 ; IC 95 % [-0,04-0,01]) ou de décès par cancer (ERR/10 mGy = -0,02 ; IC 95 % [-0,06 à 0,01]) associée à la dose de radiation reçue <i>in utero</i> . Même résultat pour les principaux types de cancers solides Augmentation significative du risque de leucémie pour l'incidence (ERR/10 mGy = 0,04 ; IC 95 % [0,01-0,24]), mais pas pour la mortalité (ERR/10 mGy = -0,01 ; IC 95 % [NE-0,13]) Augmentation du risque de lymphome pour l'incidence (ERR/10 mGy = 0,09 ; IC 95 % [-0,01-0,24]), nombre trop faible pour la mortalité
Hatch et coll., 2009 Hatch et coll., 2019	Cohorte – <i>Screening</i> pathologies thyroïdiennes	2 582 sujets exposés <i>in utero</i> durant l'accident de Tchernobyl, <i>screening</i> : 2003-2006 et 2012-2015	Pathologies thyroïdiennes Second <i>screening</i> , 221 nodules thyroïdiens bénins et 8 cancers thyroïdiens	Estimation individuelle de la dose reçue à la thyroïde (Likhitarov et coll., 2011) : moyenne 0,072 Gy (0,001 à 3,2 Gy)	Augmentation non significative du risque de cancer thyroïdien (EOR/Gy = 3,9 ; IC 95 % [-1,5-65,7]), et significative du risque de nodule thyroïdien ≥ 10 mm (ERR/Gy = 4,2 ; IC 95 % [0,7-11,6] ; p = 0,009), mais pas pour les nodules de taille inférieure à 10 mm (Hatch et coll., 2019)

Abbreviations : NE : Non estimé ; RR : Risque relatif ; Gy : Gray ; IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

Tableau 7.IV : Pathologies non cancéreuses après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Tatsukawa et coll., 2008	Cohorte	506 Survivants d'Hiroshima et Nagasaki exposés <i>in utero</i>	155 cas d'hypertension 233 cas d'hypercholestérolémie 9 pathologies cardiovasculaires	Dosimétrie individuelle, version DS02 (Cullings et coll., 2006) Dose moyenne à l'utérus : 0,12 Gy (0-1,79 Gy)	Pas de relation significative entre la dose reçue <i>in utero</i> et le risque d'hypertension, d'hypercholestérolémie, ni de pathologies cardiovasculaires
Nakashima et coll., 2007	Cohorte	10 144 survivants d'Hiroshima et Nagasaki exposés <i>in utero</i>	Pression artérielle systolique : 6,93 mesures par sujet Hypertension systolique : 94 cas	Dosimétrie individuelle, version DS02 (Cullings et coll., 2006) Dose moyenne à l'utérus : 0,12 Gy (0-2,37 Gy)	Augmentation significative ($p = 0,02$) de la pression artérielle systolique avec la dose reçue <i>in utero</i> : 2,09 mmHg par Gy, limitée aux sujets irradiés durant le 2 ^e trimestre (4,17 mmHg par Gy) Augmentation significative ($p = 0,01$) du risque d'hypertension systolique : ERR/Gy = 1,23 (IC 95 % [0,23-3,04]), pas de différence significative entre les trimestres
Hatch et coll., 2017 Neta et coll., 2014	Cohorte	2 582 sujets exposés <i>in utero</i> durant l'accident de Tchernobyl	Paramètres anthropométriques à la naissance (Hatch et coll., 2017) et durant l'enfance (Neta et coll., 2014)	Estimation individuelle de la dose reçue à la thyroïde à la thyroïde (Likhartov et coll., 2011) : moyenne 0,072 Gy (0,001-3,2 Gy)	Réduction du périmètre crânien ($-1,0$ cm/Gy, $P = 0,005$), du périmètre thoracique ($-0,9$ cm/Gy, $P = 0,023$) Augmentation de la durée gestationnelle (+ 0,5 semaine/Gy, $p = 0,007$) (Hatch et coll., 2017) Ensemble de la cohorte : à l'adolescence, pas de relation entre la dose et la taille ($P = 0,29$), le poids ($P = 0,14$) ou l'IMC ($P = 0,16$) Sujets sans maladie thyroïdienne ($n = 1 856$), augmentation du poids (+ 2 100 g/Gy, $P = 0,02$), et de l'IMC (700 g/m ² par Gy, $p = 0,02$) avec la dose à la thyroïde (Neta et coll., 2014)

Tableau 7.IV (suite) : Pathologies non cancéreuses après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Otake et Schull, 1993 Otake et coll., 1993 Otake et coll., 1996 Otake et Schull, 1998 Dunn et coll., 1990	Cohorte suivie longitudinale-ment jusqu'à l'âge adulte	De 1 000 à 1 500 survivants d'Hiroshima et Nagasaki exposés <i>in utero</i> selon les paramètres étudiés, dont environ 500 ayant reçu plus de 1 mGy <i>in utero</i>	Croissance, microcéphalie, QI, retard mental, convulsions, niveau scolaire	Dosimétrie individuelle, version T65 (Hashizume et coll., 1973) Dose moyenne à l'utérus : 0,066 Gy (0-1,99 Gy)	Effet significatif de la dose de radiation reçue <i>in utero</i> pour tous les paramètres étudiés Risque de petite taille et de microcéphalie plus important si irradiation entre la 1 ^{re} et la 7 ^{me} semaine, mais présent pour les deux premiers trimestres Risque neurocognitif plus important si irradiation entre la 8 ^e et la 15 ^e semaine, et faible ou inexistant ou faible si irradiation avant la 8 ^e ou après la 25 ^e semaine de grossesse Pas de tendance pour non linéarité ou l'existence d'un seuil pour tous les paramètres, sauf les paramètres neurocognitifs après irradiation entre la 16 ^e et la 25 ^e semaine Risques élevés si irradiation durant les périodes radiosensibles : 60 % ou plus pour tous les critères de jugement
Stepanova et coll., 2016	Cohorte	713 sujets exposés <i>in utero</i> durant l'accident de Tchernobyl, et 431 sujets non-exposés	Malformations congénitales mineures	Pas de dosimétrie individuelle publiée. Doses comprises entre 10 et 370 mGy	Fréquence des malformations congénitales mineures égale à 2,95 en moyenne par sujet dans le groupe non exposé, et à 5,36 dans le groupe exposé (p < 0,05). Différence plus importante pour les malformations de l'appareil locomoteur (0,64 versus 1,35 en moyenne) Augmentation de la fréquence de malformations congénitales avec la dose (p < 0,001) Augmentation plus importante si irradiation entre la 2 ^e et la 8 ^e semaine de grossesse
Heieriang et coll., 2010	Exposés / non exposés, Norvège	84 adolescents exposés <i>in utero</i> , car vivant dans les zones de Norvège contaminées par les retombées de Tchernobyl 94 adolescents non exposés	Développement neurocognitif à l'adolescence : ensemble de tests. Un seul temps de mesure	Pas de dosimétrie individuelle Zones exposées : 0,93 mGy Zones non-exposées : 0,01 mGy	QI significativement plus faible chez les adolescents exposés (moyenne = 100,4 ; écart-type = 13,1) que chez les adolescents non exposés (moyenne = 105,4 ; écart-type = 12,1) Différence limitée aux tests mesurant l'expression orale et le vocabulaire Différence significative seulement pour les adolescents exposés <i>in utero</i> entre la 8 ^e et la 15 ^e semaine de grossesse, mais seulement 19 sujets exposés après la 15 ^e semaine de grossesse

Tableau 7.IV (fin) : Pathologies non cancéreuses après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Kolominsky et coll., 1999	Exposés / non exposés Biélorussie	138 enfants exposés <i>in utero</i> , car vivant dans les zones de Biélorussie hautement contaminées par les retombées de Tchernobyl 132 enfants non exposés	Développement neurocognitif : ensemble de tests à l'âge de 6-7 ans et de 10-11 ans	Estimation individuelle de la dose de radiation reçue à la thyroïde <i>in utero</i> (Drozdoitch et coll., 1997) : 0 à 0,3 Gy : 66 sujets 0,3 à 1,0 Gy : 62 sujets 1,0 Gy ou plus : 10 sujets	QI à 6-7 ans et à 10-11 ans significativement plus faible chez les enfants exposés <i>in utero</i> (moyenne : 89,0 et 93,7) que chez les enfants non exposés (moyenne : 92,1 et 96,1) Plus de troubles du développement du langage, du développement émotionnel et de l'insertion sociale dans le groupe exposé Aucune relation dose-effet pour chacun des paramètres étudiés, ni en fonction de la période gestationnelle d'exposition
Igumnov et Drozdovitch, 2000	Exposés / non exposés Biélorussie	250 enfants exposés <i>in utero</i> , car vivant dans les zones de Biélorussie hautement contaminées par les retombées de Tchernobyl 250 enfants non exposés	Développement neurocognitif : ensemble de tests à l'âge de 6-7 ans et de 10-11 ans	Estimation individuelle de la dose de radiation reçue à la thyroïde <i>in utero</i> (Drozdoitch et coll., 1997) : 0 à 0,3 Gy : 135 sujets 0,3 à 1,0 Gy : 95 sujets 1,0 Gy ou plus : 20 sujets	QI à 6-7 ans et à 10-11 ans significativement plus faible chez les enfants exposés <i>in utero</i> (moyenne : 89,6 et 94,3) que chez les enfants non exposés (moyenne : 92,1 et 95,8) Plus de troubles du développement émotionnel et de troubles multiples dans le groupe exposé Aucune relation dose-effet pour chacun des paramètres étudiés, ni en fonction de la période gestationnelle d'exposition
Taormina et coll., 2008	Exposés / non exposés Ukraine	265 enfants exposés et évacués, dont 84 <i>in utero</i> 261 enfants exposés et évacués, dont 74 <i>in utero</i> 327 enfants non exposés, dont 123 <i>in utero</i> au moment de l'accident de Tchernobyl	Développement neurocognitif : ensemble de tests Niveau scolaire	Pas de dosimétrie individuelle Dose moyenne reçue par les enfants exposés : 33 mGy	Pas de différence entre exposés et non exposés, pour aucun des critères étudiés Les mères des enfants exposés et évacués avaient rapporté plus de problèmes neurocognitifs chez leurs enfants que les mères des autres

En revanche, les effets des faibles doses d'irradiation chronique sont moins bien connus et plus contradictoires. Il n'existe pas d'étude ayant une puissance suffisante pour aborder le risque de cancer de l'enfant après irradiation *in utero*. Une puissance suffisante ne pourrait être atteinte que par des études cas-témoins nationales similaires à l'étude d'Oxford sur l'irradiation radio-diagnostique, mais portant sur l'irradiation chronique significative, qui puisse être caractérisée pour chaque cas et témoins, ce qui est difficilement réalisable. Les seules études disponibles portent sur les enfants des personnes ayant travaillé dans le complexe nucléaire de Mayak dans l'Oural ou vivant dans les villages proches de la rivière Techa contaminée par ce complexe (Akleyev et coll., 2016 ; Schüz et coll., 2017). Ces études qui portent au total sur environ 20 000 sujets potentiellement irradiés *in utero* n'ont pas la puissance nécessaire pour analyser l'effet de l'irradiation chronique *in utero* sur le risque de cancer de l'enfant, mais seulement sur celui de cancer à l'âge adulte. Les résultats de ces études, à savoir l'absence d'augmentation de risque pour les cancers solides et la faible augmentation du risque pour les leucémies et lymphomes, sont compatibles avec les résultats de l'étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki et concluent à des risques très faibles à l'âge adulte.

Les études portant sur l'incidence des leucémies en Suède (Ericson et Kallen, 1994), Grèce (Petridou et coll., 1996) et Allemagne (Steiner et coll., 1998) chez les enfants qui étaient *in utero* au moment de l'accident de Tchernobyl sont difficiles à interpréter, car elles portent sur des niveaux de doses très faibles, proches voire inférieures à l'irradiation naturelle, et du fait que leurs résultats ne sont pas cohérents car elles concluent à des différences entre les exposés et les non exposés, mais à l'absence de relation dose-effet chez ces premiers. Elles tendent cependant à montrer que ces expositions ont pu contribuer à avancer l'âge d'apparition de certaines leucémies de l'enfant.

Pathologies cardiovasculaires

Les seules études sur l'incidence des pathologies cardiovasculaires après irradiation *in utero* ont été réalisées sur les enfants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki (Nakashima et coll., 2007 ; Tatsukawa et coll., 2008). Hormis pour l'étude de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie, ou d'autres biomarqueurs, la puissance de ces études est cependant très faible, car seulement quelques dizaines de pathologies sont apparues à ce jour chez les survivants irradiés *in utero*. Les résultats de ces études, bien que non significatifs pour la première (Tatsukawa et coll., 2008), conduisent à des facteurs de risque compatibles avec ceux observés après irradiation durant l'enfance.

Il n'existe pas à ce jour d'étude sur les pathologies cardiovasculaires chez les sujets ayant subi une irradiation chronique *in utero*.

Autres pathologies

L'étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki montre que l'irradiation *in utero*, même à dose modérée, induit des pathologies du développement, des troubles de la croissance, du développement cérébral, du langage, et des déficits neurocognitifs sévères. Les études réalisées à ce jour portent cependant sur de faibles nombres de sujets (moins de 1 000), et ne permettent pas de conclure pour les effets des doses faibles, inférieures à 50 mGy (Otake et coll., 1993).

L'effet de l'irradiation chronique *in utero* sur ces mêmes troubles a été étudié dans plusieurs études portant sur les sujets vivant dans les zones contaminées par l'accident de Tchernobyl. Les études réalisées dans les zones fortement contaminées de Biélorussie ont rapporté des résultats similaires à ceux observés chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki pour les troubles neurocognitifs, dans une comparaison exposés-non exposés, mais sans relation avec la dose de radiation reçue *in utero* (Kolominsky et coll., 1999 ; Igumnov et Drozdovitch, 2000). Une autre étude, réalisée en Ukraine, n'a observé aucun effet (Taormina et coll., 2008).

Limites des données disponibles

La principale incertitude actuelle concerne l'incidence des cancers à l'âge adulte. Les résultats obtenus sur les survivants d'Hiroshima et Nagasaki, qui montrent une incidence des cancers à l'âge adulte plus faible après irradiation *in utero* qu'après irradiation durant l'enfance sont basés sur peu de cas et doivent être confirmés dans une analyse ultérieure, lorsque les survivants auront dépassé l'âge de 70 ans. Cette nouvelle analyse sera possible dans moins de 10 ans, et elle sera nettement plus puissante.

Bien que portant sur de faibles effectifs, les études concernant les paramètres neurocognitifs chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki montrent clairement que des doses faibles de radiation reçue *in utero*, de l'ordre d'une centaine de mGy, augmentent fortement le risque de retard mental sévère et que ce risque augmente linéairement avec la dose de radiation pour atteindre des taux très importants, 60 % ou plus pour des doses d'un Gy ou plus. Cependant, une incertitude existe à propos de l'effet des doses très faibles car les études ne portent que sur environ 500 sujets ayant reçu plus de 1 mGy, dont 292 ayant reçu entre 1 et 9 mGy et 169 entre 10 et 49 mGy. Ces nombres sont trop faibles pour pouvoir aborder l'effet des doses inférieures à 50 mGy. Une interpolation linéaire à partir des incidences observées pour les doses supérieures amène à estimer que l'augmentation du risque de déficit mental sévère serait de l'ordre de 0,04 % par mGy, soit 0,4 % pour une dose

de 10 mGy. Il n'existe actuellement pas de données permettant d'infirmier ou de confirmer le type de relation dose-effet pour les faibles doses. Les autres études, portant sur l'irradiation chronique *in utero*, sont trop imprécises pour apporter une information supplémentaire.

Conclusion

Effets d'une irradiation préconceptionnelle

Les connaissances concernant les effets de l'irradiation préconceptionnelle sont récentes. À l'heure actuelle, les données provenant d'études dont la dosimétrie est de bonne qualité sont rassurantes et ne montrent pas de risque sanitaire chez les descendants d'individus exposés à une irradiation préconceptionnelle. Cette conclusion est bien documentée pour les cancers et leucémies, mais insuffisamment pour les autres pathologies, notamment les pathologies chroniques, qui, à ce jour, n'ont pas été assez étudiées. De plus, cette conclusion ne concerne que l'irradiation instantanée, répétée ou non. Très peu d'information existe actuellement sur les effets de l'irradiation préconceptionnelle chronique. Il est nécessaire de réaliser des études dans ce domaine car les effets de l'irradiation chronique pourraient être différents de ceux de l'irradiation instantanée.

Effets d'une irradiation *in utero*

Les faibles doses de rayonnements ionisants, de l'ordre de quelques dizaines de mGy, reçues *in utero* augmentent fortement le risque de développer, durant l'enfance, un cancer ou une leucémie, ainsi que le risque de troubles du développement et de troubles neurocognitifs sévères.

S'agissant de la survenue des cancers et leucémies durant l'enfance, le risque est d'un facteur 2 pour une dose de l'ordre d'une dizaine de mGy reçue instantanément en une ou quelques fois durant le 1^{er} trimestre de grossesse, soit un risque beaucoup plus important qu'après une irradiation au cours de l'enfance. Heureusement, les cancers de l'enfant sont rares, et ce facteur de risque additionnel correspondrait, sur l'ensemble de l'enfance (0 à 15 ans), à environ 1 à 2 cas pour 1 000 enfants ayant reçu *in utero* une dose d'une dizaine ou de quelques dizaines de mGy. En revanche, les risques à l'âge adulte sont plus faibles que suggéré il y a quelques décennies par projection des risques relatifs observés dans l'enfance. En particulier, le risque de développer un cancer ou une leucémie à l'âge adulte est, si les résultats obtenus

chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki sont confirmés dans des analyses ultérieures, plus faible qu'après irradiation dans l'enfance.

Les risques de cancer et de leucémie dans l'enfance après irradiation chronique à faible dose *in utero* sont moins bien documentés. D'un côté, les études portant sur l'incidence des leucémies dans les zones d'Europe faiblement contaminées chez les enfants qui étaient *in utero* au moment de l'accident de Tchernobyl concernent des niveaux de doses très faibles, proches ou inférieures à l'irradiation naturelle, et leurs résultats ne sont pas cohérents, notamment car elles concluent à des différences entre les exposés et les non exposés, mais à l'absence de relation dose-effet chez ces premiers. D'un autre côté, les études portant sur des doses significatives d'irradiation chronique, réalisées chez les enfants des travailleuses du complexe nucléaire de Mayak ou des femmes vivant dans les villages contaminés par ce complexe, portent sur des populations trop faibles pour étudier l'incidence des cancers de l'enfant. En revanche, ces dernières études ont la puissance suffisante pour étudier l'incidence des cancers à l'âge adulte, et leurs résultats vont dans le sens de ceux obtenus chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki irradiés *in utero*, à savoir un risque égal ou inférieur à celui observé après irradiation dans l'enfance.

La puissance des études ayant porté sur les pathologies cardiovasculaires après irradiation *in utero* est faible. Les résultats obtenus chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki montrent cependant que les facteurs de risque ne sont très probablement pas supérieurs à ceux observés après irradiation durant l'enfance. Il n'existe pas à ce jour d'étude sur les pathologies cardiovasculaires chez les sujets ayant subi une irradiation chronique *in utero*.

Bien qu'ils n'aient pas pu être étudiés sur des populations de taille suffisante, les effets sur la croissance corporelle et les risques neurocognitifs de l'irradiation instantanée aux faibles doses sont très probablement le principal problème de santé publique induit par cette irradiation : l'interpolation aux faibles doses de la relation dose-effet pour les retards mentaux sévères observés chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki irradiés *in utero* conduit à estimer un nombre de cas de l'ordre de 10 à 30 pour 1 000 enfants ayant reçu *in utero* une dose d'une dizaine ou de quelques dizaines de mGy entre la 8^e et la 15^e semaine de grossesse, période la plus sensible. Il n'existe cependant pas à ce jour d'étude permettant de confirmer ou d'infirmer ces estimations.

RÉFÉRENCES

Aghajanyan A, Kuzmina N, Sipyagyna A, *et al.* Analysis of genomic instability in the offspring of fathers exposed to low doses of ionizing radiation. *Environ Mol Mutagen* 2011 ; 52 : 538-46.

Akleyev A, Deltour I, Krestinina L, *et al.* Incidence and mortality of solid cancers in people exposed in utero to ionizing radiation: pooled analyses of two cohorts from the Southern Urals, Russia. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0160372.

Andersson M, Juel K, Ishikawa Y, Storm HH. Effects of preconceptional irradiation on mortality and cancer incidence in the offspring of patients given injections of Thorotrast. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 1866-7.

Bailey HD, Armstrong BK, de Klerk NH, *et al.* Exposure to diagnostic radiological procedures and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 : 2897-909.

Bithell JF, Stewart AM. Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford survey. *Br J Cancer* 1975 ; 31 : 271-87.

Boice JD, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999 ; 59 : 227-33.

Bollaerts K, Simons K, Van Bladel L, *et al.* Childhood leukaemia near nuclear sites in Belgium, 2002-2008. *Eur J Cancer Prev* 2018 ; 27 : 184-91.

Bunch KJ, Vincent TJ, Black RJ, *et al.* Updated investigations of cancer excesses in individuals born or resident in the vicinity of Sellafield and Dounreay. *Br J Cancer* 2014 ; 111 : 1814-23.

Bunin GR, Felice MA, Davidson W, *et al.* Medical radiation exposure and risk of retinoblastoma resulting from new germline RB1 mutation. *Int J Cancer* 2011 ; 128 : 2393-404.

Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, *et al.* Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 45-52.

Chaizhunusova N, Madiyeva M, Tanaka K, *et al.* Cytogenetic abnormalities of the descendants of permanent residents of heavily contaminated East Kazakhstan. *Radiat Environ Biophys* 2017 ; 56 : 337-43.

Chow EJ, Kamineni A, Daling JR, *et al.* Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 ; 163 : 887-94.

Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, *et al.* Dose estimation for atomic bomb survivor studies: its evolution and present status. *Radiat Res* 2006 ; 166 : 219-54.

Degteva MO, Shagina NB, Tolstykh EI, *et al.* An approach to reduction of uncertainties in internal doses reconstructed for the Techa River population. *Radiat Prot Dosimetry* 2007 ; 127 : 480-5.

Deltour I, Tsareva Y, Schonfeld SJ, *et al.* Risk of hematologic malignancies in the offspring of female workers of the Mayak nuclear facility in the Southern Urals, Russian Federation. *Radiat Res* 2016 ; 186 : 415-21.

Dickinson HO, Parker L. Quantifying the effect of population mixing on childhood leukaemia risk: the Seascale cluster. *Br J Cancer* 1999 ; 81 : 144-51.

Dickinson HO, Parker L. Leukaemias and non-Hodgkin's lymphoma in children of Sellafield male radiation workers. *Int J Cancer* 2002a ; 99 : 437-44.

Dickinson HO, Parker L. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children of Sellafield male radiation workers. *Int J Cancer* 2002b ; 101 : 100.

do Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, *et al.* Malformations in the offspring of women with thyroid cancer treated with radioiodine for the ablation of thyroid remnants. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006 ; 50 : 930-3.

Doyle P, Maconochie N, Roman E, *et al.* Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. *Lancet* 2000 ; 356 : 1293-9.

Draper GJ, Little MP, Sorahan T, *et al.* Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ* 1997 ; 315 : 1181-8.

Drozdovitch VV, Goulko GM, Minenko VF, *et al.* Thyroid dose reconstruction for the population of Belarus after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 1997 ; 36 : 17-23.

Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, *et al.* Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. *Nature* 1996 ; 380 : 683-6.

Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, *et al.* Further evidence for elevated human minisatellite mutation rate in Belarus eight years after the Chernobyl accident. *Mutat Res-Fund Mol M* 1997 ; 381 : 267-78.

Dubrova YE, Grant G, Chumak AA, *et al.* Elevated minisatellite mutation rate in the post-chernobyl families from Ukraine. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 801-9.

Dunn K, Yoshimaru H, Otake M, *et al.* Prenatal exposure to ionizing radiation and subsequent development of seizures. *Am J Epidemiol* 1990 ; 131 : 114-23.

Ericson A, Kallen B. Pregnancy outcome in Sweden after the Chernobyl accident. *Environ Res* 1994 ; 67 : 149-59.

Evrard AS, Hémon D, Morin A, *et al.* Childhood leukaemia incidence around French nuclear installations using geographic zoning based on gaseous discharge dose estimates. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 1342-7.

Fard-Esfahani A, Hadifar M, Fallahi B, *et al.* Radioiodine treatment complications to the mother and child in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med* 2009 ; 12 : 37-40.

Fujiwara S, Suyama A, Cologne JB, *et al.* Prevalence of adult-onset multifactorial disease among offspring of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2008 ; 170 : 451-7.

Gardner MJ, Hall AJ, Snee MP, *et al.* Methods and basic data of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990 ; 17 : 429-34.

Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, *et al.* Therapeutic administration of ¹³¹I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 2008 ; 49 : 845-52.

Garsi JP, Schlumberger M, Ricard M, *et al.* Health outcomes of children fathered by patients treated with radioiodine for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 ; 71 : 880-3.

Grant EJ, Furukawa K, Sakata R, *et al.* Risk of death among children of atomic bomb survivors after 62 years of follow-up : a cohort study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1316-23.

Haggar FA, Pereira G, Preen D, *et al.* Adverse obstetric and perinatal outcomes following treatment of adolescent and young adult cancer: a population-based cohort study. *PLoS One* 2014 ; 9 : e113292.

Hashizume T, Maruyama T, Nishizawa K, *et al.* Dose estimation of human fetus exposed in utero to radiations from atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 1973 ; 14 : 346-62.

Hatch M, Brenner A, Bogdanova T, *et al.* A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed in utero to iodine-131 from Chernobyl fallout. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 899-906.

Hatch M, Little MP, Brenner AV, *et al.* Neonatal outcomes following exposure in utero to fallout from Chernobyl. *Eur J Epidemiol* 2017 ; 32 : 1075-88.

Hatch M, Brenner AV, Cahoon EK, *et al.* Thyroid cancer and benign nodules after exposure in utero to fallout from Chernobyl. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 ; 104 : 41-8.

Hawkins MM, Draper GJ, Winter DL. Cancer in the offspring of survivors of childhood leukaemia and non-Hodgkin lymphomas. *Br J Cancer* 1995 ; 71 : 1335-9.

Heiervang KS, Mednick S, Sundet K, *et al.* Effect of low dose ionizing radiation exposure in utero on cognitive function in adolescence: effect of low dose ionizing radiation exposure. *Scand J Psychol* 2010 ; 51 : 210-5.

Heinävaara S, Toikkanen S, Pasanen K, *et al.* Cancer incidence in the vicinity of Finnish nuclear power plants: an emphasis on childhood leukemia. *Cancer Causes Control* 2010 ; 21 : 587-95.

Horai M, Mishima H, Hayashida C, *et al.* Detection of de novo single nucleotide variants in offspring of atomic-bomb survivors close to the hypocenter by whole-genome sequencing. *J Hum Genet* 2018 ; 63 : 357-63.

Hoshi M, Endo S, Tanaka K, *et al.* Intercomparison study on (¹⁵²)Eu gamma ray and (³⁶)Cl AMS measurements for development of the new Hiroshima-Nagasaki atomic bomb dosimetry system 2002 (DS02). *Radiat Environ Biophys* 2008 ; 47 : 313-22.

Hunter N, Charles MW. An update on the discrepancy between calculated and measured neutron-induced radioactivity levels in Hiroshima. *J Radiol Prot* 2002 ; 22 : 345-56.

Igumnov S, Drozdovitch V. The intellectual development, mental and behavioural disorders in children from Belarus exposed in utero following the chernobyl accident. *Eur Psychiatry* 2000 ; 15 : 244-53.

Imanaka T, Endo S, Tanaka K, *et al.* Gamma-ray exposure from neutron-induced radionuclides in soil in Hiroshima and Nagasaki based on DS02 calculations. *Radiat Environ Biophys* 2008 ; 47 : 331-6.

Izumi S, Koyama K, Soda M, *et al.* Cancer incidence in children and young adults did not increase relative to parental exposure to atomic bombs. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 1709-13.

Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Congenital malformation in offspring of female cancer survivors: a national cohort study. *Eur J Cancer Prev* 2018 ; 27 : 274-8.

Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, *et al.* Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. *Int J Cancer* 2008 ; 122 : 721-6.

Khokhryakov VV, Khokhryakov VF, Suslova KG, *et al.* Mayak worker dosimetry system 2008 (MWDS-2008): assessment of internal dose from measurement results of plutonium activity in urine. *Health Phys* 2013 ; 104 : 366-78.

Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 1988 ; 2 : 1323-7.

Kinlen LJ. An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *Br J Cancer* 2012 ; 107 : 1163-8.

Kolominsky Y, Igumnov S, Drozdovitch V. The psychological development of children from Belarus exposed in the prenatal period to radiation from the Chernobyl atomic power plant. *J Child Psychol Psychiatry* 1999 ; 40 : 299-305.

Krestinina LY, Kharyuzov YE, Epiphanova SB, *et al.* Cancer incidence after in utero exposure to ionizing radiation in Techa river residents. *Radiat Res* 2017 ; 188 : 314-24.

Laurier D, Grosche B, Auvinen A, *et al.* Childhood leukaemia risks: from unexplained findings near nuclear installations to recommendations for future research. *J Radiol Prot* 2014 ; 34 : R53-68.

Likhtarov I, Kovgan L, Chepurny M, *et al.* Estimation of the thyroid doses for Ukrainian children exposed in utero after the chernobyl accident. *Health Phys* 2011 ; 100 : 583-93.

Madanat-Harjuoja LM, Malila N, Lähteenmäki P, *et al.* Risk of cancer among children of cancer patients – a nationwide study in Finland. *Int J Cancer* 2010 ; 126 : 1196-205.

Marradi P, Schaison G, Alby N, *et al.* Children born of leukemic parents. A propos of 23 children. *Nouv Rev Fr Hematol* 1982 ; 24 : 75-80.

McLaughlin JR, King WD, Anderson TW, *et al.* Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *BMJ* 1993 ; 307 : 959-66.

Momen NC, Ernst A, Arendt LH, *et al.* Maternal cancer and congenital anomalies in children – a Danish nationwide cohort study. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0173355.

Mueller BA, Chow EJ, Kamineni A, *et al.* Pregnancy outcomes in female childhood and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 ; 163 : 879-86.

Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987 ; 60 : 1143-50.

Nakashima E, Akahoshi M, Neriishi K, *et al.* Systolic blood pressure and systolic hypertension in adolescence of atomic bomb survivors exposed in utero. *Radiat Res* 2007 ; 168 : 593-9.

Neel JV, Schull WJ, McDonald DJ, *et al.* The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki : preliminary report. *Science* 1953 ; 118 : 537-41.

Neel JV, Schull WJ. *The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki.* Washington (DC) : National Academies Press (US), 1956.

Neel JV. New approaches to evaluating the genetic effects of the atomic bombs (Invited Editorial). *Am J Hum Genet* 1995 ; 57 : 1263-66.

Neta G, Hatch M, Kitahara CM, *et al.* In utero exposure to iodine-131 from Chernobyl fallout and anthropometric characteristics in adolescence. *Radiat Res* 2014 ; 181 : 293-301.

Nielsen BF, Schmidt AA, Mulvihill JJ, *et al.* Chromosomal abnormalities in offspring of young cancer survivors: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2018 ; 110 : 534-8.

Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, *et al.* Reproduction following treatment for childhood leukemia: a population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol* 1991 ; 19 : 459-66.

Otake M, Schull WJ. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation; a reassessment. *Br J Radiol* 1984 ; 57 : 409-14.

Otake M, Schull WJ. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1993 ; 63 : 255-70.

Otake M, Schull WJ. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998 ; 74 : 159-71.

Otake M, Yoshimaru H, Schull. *Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: a comparison of the T65DR and DS86 dosimetry systems.* RERF Technical Report n° 16-87. Hiroshima Radiation Effects Research Foundation, 1987.

Otake M, Fujikoshi Y, Schull WJ, *et al.* A longitudinal study of growth and development of stature among prenatally exposed atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1993 ; 134 : 94-101.

Otake M, Schull WJ, Lee S. Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors : a re-analysis. *Int J Radiat Biol* 1996 ; 70 : 755-63.

Parker L, Pearce MS, Dickinson HO, *et al.* Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet* 1999 ; 354 : 1407-14.

Petridou E, Trichopoulos D, Dessypris N, *et al.* Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 1996 ; 382 : 352.

Preston DL, Cullings H, Suyama A, *et al.* Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 428-36.

Rokicka-Milewska R, Derulska D, Armata J, *et al.* Children cured of acute lymphoid leukemia. Long-term follow-up studies, including progeny. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986 ; 8 : 208-12.

Sabeti Rad Z, Friberg B, Henic E, *et al.* Congenital malformations in offspring of women with a history of malignancy. *Birth Defects Res* 2017a ; 109 : 224-33.

Sabeti Rad Z, Friberg B, Henic E, *et al.* Prematurity and neonatal outcome including congenital malformations after maternal malignancy within six months prior to or during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017b ; 96 : 1357-64.

Salonen T, Saxén L. Risk indicators in childhood malignancies. *Int J Cancer* 1975 ; 15 : 941-6.

Schonfeld SJ, Tsareva YV, Preston DL, *et al.* Cancer mortality following in utero exposure among offspring of female Mayak worker cohort members. *Radiat Res* 2012 ; 178 : 160-5.

Schull WJ, Neel JV. Atomic bomb exposure and the pregnancies of biologically related parents. A prospective study of the genetic effects of ionizing radiation in man. *Am J Public Health Nations Health* 1959 ; 49 : 1621-9.

Schull WJ, Otake M. Learning disabilities in individuals exposed prenatally to ionizing radiation: the Hiroshima and Nagasaki experiences. *Adv Space Res* 1986 ; 6 : 223-32.

Schull WJ, Otake M, Neel JV. Genetic effects of the atomic bombs: a reappraisal. *Science* 1981 ; 213 : 1220-7.

Schüz J, Deltour I, Krestinina LY, *et al.* In utero exposure to radiation and haematological malignancies : pooled analysis of Southern Urals cohorts. *Br J Cancer* 2017 ; 116 : 126-33.

Seppänen VI, Artama MS, Malila NK, *et al.* Risk for congenital anomalies in offspring of childhood, adolescent and young adult cancer survivors. *Int J Cancer* 2016 ; 139 : 1721-30.

Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S, *et al.* Childhood leukemia around French nuclear power plants: the Geocap study, 2002-2007. *Int J Cancer* 2012 ; 131 : E769-80.

Shu XO, Gao YT, Brinton LA, *et al.* A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* 1988 ; 62 : 635-44.

Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, *et al.* Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 239-45.

Sorahan T, Haylock RG, Muirhead CR, *et al.* Cancer in the offspring of radiation workers: an investigation of employment timing and a reanalysis using updated dose information. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 1215-20.

Spycher BD, Feller M, Zwahlen M, *et al.* Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2011 ; 40 : 1247-60.

Ståhl O, Boyd HA, Giwercman A, *et al.* Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 398-406.

Steiner M, Burkart W, Grosche B, *et al.* Trends in infant leukaemia in West Germany in relation to in utero exposure due to Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 1998 ; 37 : 87-93.

Stepanova YI, Vdovenko VY, Misharina ZA, *et al.* Genetic effects in children exposed in prenatal period to ionizing radiation after the Chornobyl nuclear power plant accident. *Exp Oncol* 2016 ; 38 : 272-5.

Stewart A, Webb J, Giles D, *et al.* Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *The Lancet* 1956 ; 268 : 447.

Taormina DP, Rozenblatt S, Guey LT, *et al.* The Chornobyl accident and cognitive functioning: a follow-up study of infant evacuees at age 19 years. *Psychol Med* 2008 ; 38 : 489-97.

Tatsukawa Y, Nakashima E, Yamada M, *et al.* Cardiovascular disease risk among atomic bomb survivors exposed in utero, 1978-2003. *Radiat Res* 2008 ; 170 : 269-74.

Tatsukawa Y, Cologne JB, Hsu WL, *et al.* Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study. *J Radiol Prot* 2013 ; 33 : 281-93.

Tawn EJ, Curwen GB, Rees GS, Jonas P. Germline minisatellite mutations in workers occupationally exposed to radiation at the Sellafield nuclear facility. *J Radiol Prot* 2015 ; 35 : 21-36.

Tsareva Y, Deltour I, Sokolnikov M, *et al.* Risk of solid cancer in the offspring of female workers of the Mayak nuclear facility in the Southern Urals, Russian Federation. *Radiat Environ Biophys* 2016 ; 55 : 291-7.

van der Kooi ALF, Brewster DH, Wood R, *et al.* Perinatal risks in female cancer survivors: a population-based analysis. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0202805.

van der Kooi ALF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, *et al.* Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2019 ; 111 : 126-37.

van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vandenbroucke JP, *et al.* Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? *Int J Epidemiol* 1985 ; 14 : 555-9.

Wakeford R, Little MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* 2003 ; 79 : 293-309.

Winther JF, Boice JD, Jr., Frederiksen K, *et al.* Radiotherapy for childhood cancer and risk for congenital malformations in offspring: a population-based cohort study. *Clin Genet* 2009 ; 75 : 50-6.

Winther JF, Olsen JH, Wu H, *et al.* Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 27-33.

8

Effets des radiations ionisantes sur la reproduction, le développement, et effets transgénérationnels

Chez l'animal et l'Homme, de nombreuses études ont montré que les radiations ionisantes peuvent induire des dommages aux cellules germinales mâles et femelles, en particulier au niveau de leur ADN. Bien que ces dommages n'affectent pas cliniquement l'animal ou l'individu lui-même, ils peuvent avoir des conséquences sur sa fonction de reproduction ; chez l'animal, il a été démontré que ces conséquences peuvent également se manifester sur les générations suivantes provoquant des désordres génétiques de différents types et de sévérité variable.

Chez l'Homme, les données dans le domaine de la transmission de maladies et d'anomalies génétiques à la suite d'une exposition aux radiations ionisantes sont assez rares et leur expérimentation peut poser des questions d'éthique. Les données les plus complètes sur les effets et conséquences des radiations sur la reproduction et sur les générations suivantes proviennent des expérimentations sur l'animal.

Ces travaux ont révélé que les conséquences des radiations sur la fonction de reproduction incluent essentiellement la baisse de la fertilité due aux dommages au niveau des cellules germinales, les fausses couches, la mort fœtale *in utero*, le changement du rapport mâle/femelle (*sex-ratio*) de la progéniture et les malformations congénitales.

Effets des radiations ionisantes sur la reproduction : données chez l'animal et l'Homme

Effets des radiations sur les cellules germinales femelles

Chez l'animal

Les estimations du risque génétique associé à une exposition aux radiations ionisantes ont été largement basées sur des données obtenues chez la souris. L'induction de dommages génétiques par les radiations a été étudiée dans les ovocytes de souris en utilisant des paramètres mesurables tels que les effets létaux dominants (mort embryonnaire ou fœtale), les mutations de loci spécifiques et les aberrations chromosomiques analysées par cytogénétique.

L'induction de dommages génétiques par les radiations a été étudiée au niveau des ovocytes à différents stades de maturation.

Chez les rongeurs ainsi que chez tous les mammifères, les ovocytes immatures au repos sont les principales cellules germinales femelles à risque de mutations héréditaires induites car, d'une part, elles ont une longue durée de vie⁷³ et, d'autre part, elles représentent de loin les principales composantes de la réserve germinale femelle (Adriaens et coll., 2009). Malgré de nombreuses tentatives pour détecter les effets génétiques de l'irradiation d'ovocytes de souris au repos (plus de 6 semaines entre l'irradiation et l'accouplement), aucune altération génétique détectable n'a généralement pu être observée dans ces cellules (synthèse dans UNSCEAR, 1986), excepté pour une irradiation chronique aux rayons gamma (Griffin et Tease, 1988).

La transposition de ces résultats négatifs aux femmes a été beaucoup remise en question en raison de certaines différences entre les ovocytes au repos de la souris et ceux de la femme. En effet, les chromosomes des ovocytes au repos de la souris sont de type dictyé, possédant une chromatine d'aspect pulvérulent alors que les chromosomes des ovocytes au repos chez la femme sont du type diplotène vrai (chromatine partiellement décondensée). De plus, les ovocytes au repos de la souris sont très sensibles aux radiations, puisque quelques centaines de mGy suffisent à tuer la plupart des ovocytes immatures chez la souris et à rendre celle-ci très rapidement stérile, alors que plusieurs Gy sont requis pour provoquer la stérilité chez une femme.

L'un des rares articles traitant de la sensibilité génétique des ovocytes de souris au stade diplotène vrai, semblable à celui de la femme, est celui de Selby et coll. (1991). Dans cette étude, des mutations de loci spécifiques ont

été observées après irradiation de souris femelles juste avant la naissance pour que les ovocytes soient au stade diplotène vrai, un stade qui, chez la souris, précède de quelques heures le stade de repos dictyé. Les ovocytes ont été irradiés par 3 Gy de rayons X et se sont révélés très résistants à la mort cellulaire, et la fréquence de mutations de loci spécifiques était très basse.

L'induction de dommages génétiques a également été étudiée dans les ovocytes de souris matures ou en maturation, révélant que la fréquence des dommages génétiques variait considérablement avec l'intervalle de temps entre l'irradiation et l'ovulation. Une irradiation d'ovocytes matures quelques heures avant l'ovulation induisait la fréquence la plus élevée de dommages génétiques, alors qu'une irradiation appliquée quelques jours (1,5 jour) avant l'ovulation réduisait cette fréquence, des intervalles plus longs entre irradiation et ovulation induisant une augmentation progressive des dommages génétiques (Searle et Beechey, 1974 ; Reichert et coll., 1975 ; Brewen et Payne, 1979 ; Hansmann et coll., 1982 ; Tease et Fisher, 1986 ; Jacquet, 2004 ; Jacquet et coll., 2005 ; Adriaens et coll., 2009).

L'incidence des anomalies du nombre de chromosomes et des anomalies chromosomiques structurelles induites par les rayons X a été examinée à différents stades de développement, allant des ovocytes en métaphase-II aux embryons post-implantatoires, après irradiation des ovocytes pré-ovulatoires de souris bloqués au stade de diacinèse (Tease et Fisher, 1996).

Après une irradiation unique par 1 Gy de rayons X, le taux d'hyperploïdie (gain de chromosomes) s'est révélé supérieur aux taux observés chez les témoins non irradiés, à la métaphase II, chez les embryons à une cellule et les embryons de 3,5 jours avant l'implantation, mais pas chez les fœtus de 8,5 jours après implantation. Dans ce dernier cas, cependant, la fréquence du mosaïcisme était considérablement accrue.

Des fréquences d'anomalies chromosomiques structurelles élevées étaient présentes dans les ovocytes au stade de métaphase II et aux stades embryonnaires pré-implantatoires, mais pas dans les préparations chromosomiques des fœtus post-implantatoires de 8,5 jours. Dans un premier temps, ces résultats semblaient confirmer ceux obtenus précédemment par Reichert et coll. (1984), qui ont suggéré que les embryons présentant des anomalies chromosomiques structurelles induites par l'irradiation par les rayons X d'ovocytes au stade pré-ovulatoire étaient incapables de survivre à terme. Cependant, une analyse chromosomique (G-banding⁷⁴) plus précise de fœtus issus de

74. Technique d'analyse en cytogénétique permettant la détermination d'un caryotype par coloration des chromosomes métaphasiques au Giemsa après traitement à la trypsine, engendrant l'apparition de bandes sombres sur les chromosomes.

l'irradiation d'ovocytes au stade pré-ovulatoire (1 Gy de rayons X) a montré par la suite que près de 14 % des fœtus post-implantatoires de 14,5 jours portaient un réarrangement chromosomique (Tease et Fisher, 1996). Dans cette étude, la survie des fœtus post-implantatoires n'a pas été suivie au-delà de 14,5 jours et aucun groupe témoin n'a été inclus.

Dans l'ensemble, ces données indiquent que la présence d'aberrations du nombre de chromosomes telles que le gain de chromosomes induit par les radiations est incompatible avec la survie embryonnaire, mais une proportion d'embryons présentant des lésions chromosomiques structurales sont capables de se développer au-delà de la moitié de la gestation. Ces derniers sont donc potentiellement capables de contribuer à la transmission des dommages génétiques à la génération suivante, à condition qu'ils survivent.

Quelques études cytogénétiques ont également été menées sur des ovocytes de hamster chinois irradiés avec 2 Gy à différents moments de l'ovulation. La sensibilité à l'induction des dommages chromosomiques était maximale au stade de diacinèse, puis diminuait avec des intervalles plus longs avant l'ovulation pour devenir très faible entre 1 et 3,5 jours avant l'ovulation (3,1 % des ovocytes présentant des aberrations). Ces résultats ont donc confirmé la plus grande sensibilité des ovocytes de rongeurs au stade de diacinèse, correspondant au passage de la prophase à la métaphase I. Cependant, compte tenu du taux d'aberrations, ils ont également suggéré que l'ovocyte de hamster chinois était environ deux fois moins radiosensible que l'ovocyte de souris (Kamiguchi et Mikamo, 1982 ; Mikamo, 1982).

Concernant les effets sur la fertilité, il a été montré que chez la souris, une dose de 0,5 Gy de rayons X réduisait d'un facteur 4 le nombre de portées, induisant ultérieurement une stérilité permanente. Cela peut être attribué à la destruction des ovocytes immatures enfermés dans les follicules primordiaux et à l'incapacité ultérieure de remplacer les plus grands follicules, les plus résistants, au fur et à mesure qu'ils mûrissent jusqu'à l'ovulation. La haute sensibilité des stades folliculaires précoces et la faible sensibilité des gros follicules ont été observées par analyse histologique chez la souris et le rat. Pour les ovocytes enfermés dans les follicules primordiaux, la DL50 (dose létale pour 50 % des ovocytes) chez la souris adulte était seulement d'environ 0,15 Gy, tandis que celle des ovocytes de rat était d'environ 1 Gy (Baker et coll., 1971).

Il existe peu d'informations sur les dommages aux ovocytes induits par les radiations chez d'autres rongeurs. Pour le hamster doré, il a été montré que, comme chez la souris, les ovocytes immatures sont plus sensibles que les ovocytes matures (Cox et Lyon, 1975). Les études d'irradiation sur des

nouveau-nés d'hamsters chinois dont les ovocytes se trouvent en méiose I, ont montré que la sensibilité de l'ovocyte à la mort cellulaire induite par les rayons X dépend du stade méiotique (Tateno et Mikamo, 1989). Les ovocytes de cette espèce se sont révélés très résistants aux rayonnements au stade pachytène, mais leur sensibilité a fortement augmenté pendant les phases entre le diplotène et le dictyotène, entraînant la mort de presque la totalité des ovocytes après exposition à 1 Gy (Tateno et Mikamo, 1984).

Des études réalisées par Jacquet et coll. (1994) ont suggéré que le cochon d'Inde (cobaye) pourrait représenter un meilleur modèle que la souris pour les études des effets génétiques suite à une exposition aux rayonnements ionisants chez les femmes. En effet, certaines caractéristiques morphologiques et physiologiques du cobaye femelle (structure et densité des ovaires, cycle œstral long avec sélection folliculaire, longue période de gestation avec folliculogénèse commençant à l'intérieur de l'utérus) (Bookhout, 1946 ; Deanesly, 1975) en font un modèle attrayant, plus proche de la situation chez la femme.

Chez le cobaye, Oakberg et Clark (1961) ont rapporté qu'une irradiation de 2 Gy de rayons X induisait une destruction des follicules multicouches dans un délai de 3 jours. La sensibilité élevée des gros follicules à la destruction cellulaire a ensuite été confirmée par Jacquet et coll., (1997a, b). En revanche, les follicules primordiaux portant de gros ovocytes présents à la naissance étaient extrêmement résistants, puisqu'une irradiation aux rayons X de 2 ou 4 Gy n'avait aucun effet significatif sur la fertilité des animaux évalués 6 et 12 mois après exposition (Jacquet et coll., 2001). L'analyse histologique des ovaires a suggéré que la DL50 pour les gros ovocytes au repos de cobaye était d'environ 4 Gy, une valeur proche de celle rapportée par d'autres auteurs pour des ovocytes humains au repos (Wallace et coll., 1989).

Chez l'Homme

L'ovaire de mammifères contient un stock défini de follicules au repos. L'espèce humaine compte approximativement $6,8 \times 10^6$ cellules germinales pendant la vie fœtale. À la naissance, ce nombre est déjà réduit à 2×10^6 cellules viables et il ne reste qu'environ 300 000 cellules germinales au début de la puberté. Au cours de la vie reproductive normale, 300 à 500 ovocytes matures seront ovulés. Cela signifie que la grande majorité des follicules (plus de 99 %) du stock initial est perdue par un processus d'atrésie (Baird et Mitchell, 2002 ; Simon et coll., 2005). C'est ce caractère non renouvelable du stock d'ovocytes qui le rend si vulnérable. En effet, l'exposition à des agents externes peut contribuer à accélérer l'épuisement des ovocytes,

pouvant entraîner une insuffisance ovarienne précoce, une perte du potentiel reproducteur et une apparition prématurée de problèmes associés à la ménopause chez les jeunes femmes (Waxman, 1983 ; Ried et Jaffe, 1994 ; Blumenfeld et coll., 1999 ; Morita et Tilly, 1999). L'apoptose a été identifiée comme le mécanisme responsable de la perte spontanée des ovocytes en développement ainsi que de la perte d'ovocytes après traitement *in vitro* à la doxorubicine, un agent anticancéreux (Morita et Tilly, 1999 ; Morita et coll., 1999 et 2000).

En 1971, Baker rapportait que les femmes âgées de moins de 35 ans, ayant subi une exposition fractionnée aux rayonnements ionisants égale ou supérieure à 20 Gy, avaient conservé des ovocytes car des grossesses avaient été constatées. Ceci dit, la taille réelle du stock d'ovocytes ayant survécu n'est pas connue. Les follicules à couches multiples ont probablement été détruits bien avant les follicules primordiaux, comme cela avait été observé chez les singes et les cobayes (Baker, 1971 ; Oakberg et Clark, 1961). Depuis lors, et en raison de l'augmentation des taux de survie des patients sous traitement anticancéreux durant l'enfance ou à un jeune âge, de plus amples informations sur la fertilité après radiothérapie sont devenues disponibles (Wallace et coll., 2003).

La radiothérapie est maintenant une cause bien connue de dommages aux ovaires et de ménopause accélérée avec infertilité permanente. L'irradiation totale de l'axe cérébro-spinal, de l'abdomen ou du bassin expose potentiellement les ovaires à cette irradiation. Des résultats suggèrent que la dose nécessaire pour détruire 50 % des follicules primordiaux (DL50) serait inférieure à 2 Gy (Wallace et coll., 2003), au lieu de 6-18 Gy (Bianchi, 1983) ou de 4 Gy (Wallace et coll., 1989), comme évalué précédemment.

Le degré de dommage aux ovaires est lié au volume traité, à la dose totale d'irradiation, au protocole de fractionnement et à l'âge au moment du traitement, les femmes plus âgées risquant davantage d'être impactées (Lushbaugh et Casarett, 1976 ; Green, 1997 ; Meirov et Nugent, 2001 ; Wallace et coll., 2005). Ainsi, la dose stérilisante efficace (DSE : dose de radiothérapie fractionnée pour laquelle une insuffisance ovarienne prématurée se produit immédiatement après le traitement chez 97,5 % des patientes) diminue avec l'augmentation de l'âge au début du traitement, car la population de follicules primordiaux diminue avec l'âge. La dose stérilisante efficace à la naissance est de 20,3 Gy, 18,4 Gy à 10 ans, 16,5 Gy à 20 ans et 14,3 Gy à 30 ans (Wallace et coll., 2005).

Sur la base de la DL50 estimée à 2 Gy pour les ovocytes humains, il est désormais possible par des modèles de calcul de prédire de manière fiable

l'âge de l'insuffisance ovarienne après un traitement par une dose connue de radiothérapie. Ce modèle permet aux cliniciens de guider éventuellement les patientes vers des solutions de préservation de la fertilité (Wallace et coll., 2003 et 2005).

Effets des radiations sur les cellules germinales mâles

Chez l'animal

De manière similaire à d'autres tissus caractérisés par un fort taux de renouvellement cellulaire, le tissu testiculaire adulte est très sensible aux radiations comme démontré par des données recueillies à l'aide de modèles de rongeurs. Ceci est lié à la grande sensibilité des spermatogonies, cellules immatures pour lesquelles la dose létale moyenne a été estimée à 0,5 Gy (van der Meer et coll., 1992). Cependant, par rapport aux cellules somatiques, les cellules spermatogéniques sont moins radiosensibles, en termes de nombre de dommages à l'ADN (Ahmadi et Ng, 1999 ; Paris et coll., 2011). En effet, en raison de leur organisation spatiale étroite dans les tubes séminifères et par conséquent d'un apport en oxygène limité, les cellules spermatogéniques sont dans un état hypoxique spécifique qui les protège des radiations (Zheng et Olive, 1997). Comparées à la plupart des cellules somatiques, les cellules spermatogéniques sont également caractérisées par un taux de réparation de l'ADN plus lent, associé à une fréquence plus élevée de lésions non réparées (Ahmadi et Ng, 1999 ; Paris et coll., 2011).

Chez la souris, le stade du développement de la spermatogenèse au moment de l'irradiation montre que les cellules à division rapide sont les plus radiosensibles et particulièrement celles en phase mitotique (van Beek et coll., 1986). Ainsi, les spermatogonies semblent les plus radiosensibles, suivies des spermatides alors que les spermatozoïdes apparaissent comme les plus radio-résistants (Marjault et Allemand, 2016). À l'intérieur des tubules, les cellules spermatogéniques sont associées aux cellules de Sertoli qui fournissent les nutriments, les facteurs de croissance et les cytokines nécessaires à leur différenciation. Selon plusieurs auteurs, dans des études chez le rat, les cellules de Sertoli semblent très radio-résistantes (Delic et coll., 1986 ; Pineau et coll., 1989).

Finalement, l'âge de l'individu conditionne aussi les effets délétères des irradiations. En effet, les testicules sont d'autant plus sensibles que le sujet est jeune. Ainsi, la période prénatale est la plus radiosensible en comparaison à la pré-puberté, la puberté ou l'âge adulte (Tindal et coll., 1975 ; Coffigny et coll., 1982 ; Moreno et coll., 2001).

Les conséquences de l'irradiation des testicules chez la souris sont à la fois macroscopiques, à savoir la diminution du poids du testicule de manière dépendante de la dose 16 et 45 jours après exposition à 4 et 1 Gy, respectivement, et microscopique, avec l'épuisement des cellules dans les tubes séminifères et la réduction du nombre de spermatozoïdes 45 jours après une exposition à 0,25 Gy (Cordelli et coll., 2012).

Comme l'irradiation interfère avec l'intégrité des cellules germinales mâles, elle pourrait théoriquement induire une instabilité génétique transmissible à la descendance. La persistance de cette instabilité chez la souris sur plusieurs générations de descendants en absence de nouvelle irradiation (Nomura, 1982, 1983 et 2003) soulève la question d'un risque génétique ou de cancer différé.

En 1959, le groupe de Russell du Laboratoire national d'Oak Ridge a obtenu des résultats sur des souris montrant que la progéniture issue de spermatogonies irradiées ne présentait pas de durée de vie réduite ni de risque accru de cancer. Ces résultats sont décrits dans un article publié en 1993 (Cosgrove et coll., 1993).

En 1965, Kohn et coll. ont rapporté qu'il n'existait aucune preuve de réduction de la durée de vie ou d'augmentation du risque de cancer chez 3 000 descendants de souris de souche CAF1 dérivés de spermatogonies irradiées aux rayons X à des doses allant jusqu'à 7,2 Gy (Kohn et coll., 1965). Précédemment, il a été rapporté par le même groupe que ni le rapport mâle/femelle, ni la taille de la portée, ni le taux de mortalité au cours des cinq premières semaines de vie prénatale n'étaient influencés par une irradiation paternelle aux rayons X allant jusqu'à 7,2 Gy (Kohn et coll., 1960).

Dans les années 1980, Kirk et Lyon ont observé des malformations congénitales qui se manifestaient par des cas d'exencéphalie et de nanisme chez la première génération des parents mâles irradiés aux stades pré- et post-méiotiques avec de fortes doses de rayons X (1-5 Gy) (Kirk et Lyon, 1984). Par ailleurs, Nomura a publié une série d'articles montrant que les descendants de souris issus de spermatogonies irradiées présentaient un risque accru de développer des tumeurs (Nomura, 1982, 1983 et 1988).

Dans les années 1990, le groupe de Cattanach a publié deux articles affirmant que les résultats de Nomura ne pourraient pas être reproduits après l'irradiation de cellules post-méiotiques (spermatides et spermatozoïdes), qui seraient plus sensibles aux radiations que les spermatogonies (Cattanach et coll., 1995 et 1998). Il n'est pas possible de comparer directement les données des différents laboratoires car les souches de souris utilisées étaient différentes (Nomura utilisait les souches ICR, LT et N5, alors que Cattanach et ses

collègues utilisaient des souches BALB/c et C3H, qui sont plus couramment utilisées).

Si l'effet transgénérationnel des radiations, rapporté par Nomura, dépendait de la souche utilisée, il ne peut pas être considéré comme une règle générale en raison de l'existence d'une consanguinité dans ces modèles murins.

Chez l'Homme

Plusieurs facteurs liés à l'irradiation auront un impact différent sur la sphère reproductive. Ainsi, chez l'homme, bien que l'irradiation aiguë soit moins bien tolérée en thérapeutique que l'irradiation fractionnée, cette dernière est plus toxique vis-à-vis du testicule, sauf lorsque l'intervalle entre les irradiations est suffisamment long pour permettre la régénération des cellules spermatogéniques atteintes (Speiser et coll., 1973). Le type de rayonnement et sa dose auront aussi une importance capitale sur la spermatogenèse. Il est couramment admis que les neutrons ou l'association neutrons-gamma sont plus cytotoxiques que les rayons gamma ou X administrés séparément (Rowley et coll., 1974).

La différenciation des cellules spermatogéniques dépend strictement de l'environnement somatique. Les cellules de Leydig, situées dans les espaces entre les tubes séminifères, déclenchent la stéroïdogénèse et sembleraient être les plus radio-résistantes au niveau testiculaire (Rowley et coll., 1974).

Changement du rapport mâle/femelle

Des études menées sur la drosophile ont montré que l'exposition du génome maternel à des radiations peut entraîner une augmentation de la fréquence de décès chez la progéniture masculine en raison de l'augmentation de la fréquence de mutations létales sur le chromosome X, avec pour conséquence une réduction du rapport mâle/femelle.

En revanche, lorsque le génome paternel est exposé à des radiations, le chromosome X irradié est transmis uniquement à la progéniture féminine. Par conséquent, les mutations dominantes liées au chromosome X peuvent affecter de manière préférentielle la survie de la progéniture féminine, ce qui peut entraîner une augmentation du rapport mâle/femelle. Comme cette hypothèse semble simple et que la collecte de données est assez facile, des données du rapport mâle/femelle ont été rapportées dans certaines études.

Les premières données issues d'études sur la descendance des survivants de la bombe atomique d'Hiroshima et Nagasaki révélaient que le rapport

mâle/femelle tend à diminuer dans le cas des expositions maternelles et à augmenter dans le cas des expositions paternelles (Neel et Schull, 1956 ; Schull et Neel, 1958), ce qui était en accord avec les tendances attendues de l'hypothèse mentionnée ci-dessus. Comme les résultats n'étaient pas statistiquement significatifs, des données supplémentaires étaient nécessaires. Les données plus larges, incluant les résultats de 140 542 enfants, n'ont pas corroboré les tendances initiales (Neel et coll., 1991).

Par ailleurs, dans la descendance de survivants de cancers traités par radiothérapie, il existe plusieurs études sur le rapport mâle/femelle, mais aucune d'entre elles n'a montré d'effet avéré de l'exposition des parents aux rayonnements (Chow et coll., 1990 ; Winther et coll., 2003).

Mortinatalité et naissance prématurée

Une étude américaine sur les survivants d'un groupe de patients traités par radiothérapie pour un cancer infantile, a montré, chez les filles exposées avant la ménarche, que les effets néfastes les plus probants sont la mortinatalité et le décès néonatal, bien qu'il n'y ait aucun risque associé à une exposition après la ménarche (Signorello et coll., 2010). Les auteurs ont interprété leurs observations comme représentant un effet des rayonnements sur l'utérus plutôt que sur les ovaires (ovocytes). Fait intéressant, il y avait aussi un risque accru d'avortement spontané dans une cohorte de femmes danoises survivantes d'un cancer durant l'enfance (Winther et coll., 2008). Cependant, la dosimétrie chez ces patientes danoises était très limitée, et il n'est donc pas clair si le risque accru d'avortement observé était associé à la radiothérapie ou à une exposition concomitante à la chimiothérapie.

Dans les études des descendants des survivants de la bombe atomique d'Hiroshima et Nagasaki, aucun excès de mortinatalité ni de décès néonatal n'a été rapporté (Otake et coll., 1990). En revanche, un excès de risque de mortinatalité a été observé chez les descendants des travailleurs du nucléaire de Sellafield (1957, Royaume-Uni) (Parker et coll., 1999). L'analyse de Parker et coll. (1999) a été beaucoup critiquée car elle utilise certains modèles mathématiques pouvant entraîner des biais et ne prend pas en compte certains facteurs associés à la mère, tels que l'âge et le nombre de grossesses, pouvant affecter le taux de mortinatalité (Little et coll., 1999 ; Abrahamson et Tawn, 2001). À l'heure actuelle, il n'y a pas de preuves fiables d'une augmentation de la mortinatalité chez les enfants de pères et de mères irradiés.

En résumé, l'exposition des cellules germinales aux rayonnements ionisants peut induire des aberrations chromosomiques structurelles et du nombre de

chromosomes (études essentiellement chez l'animal) ainsi qu'une baisse de la fertilité (études chez l'animal et l'Homme).

Quant à la radiosensibilité des cellules germinales, il a été démontré qu'elle dépend non seulement de la dose reçue mais également du stade de maturation. Ainsi chez la souris, les ovocytes immatures sont plus radiosensibles que les ovocytes matures. Chez la femme, à l'inverse de la souris, les ovocytes immatures sont plus radio-résistants que les ovocytes matures. La radiothérapie est une cause de dommages aux ovaires, le degré de ces dommages étant lié au volume traité, à la dose totale d'irradiation, au protocole de fractionnement et à l'âge au moment du traitement.

De manière similaire chez l'Homme et la souris, les spermatogonies semblent les plus radiosensibles, suivies des spermatozoïdes, alors que les spermatozoïdes apparaissent comme les plus radio-résistants.

Effets transgénérationnels suite à une irradiation parentale : données chez l'animal et chez l'Homme

Les effets transgénérationnels sont les effets observés dans la descendance après l'irradiation d'un ou des deux parents avant la conception⁷⁵. Les travaux sur les effets transgénérationnels ont fait l'objet de nombreux débats et controverses, et la signification biologique de certains paramètres analysés a été mise en doute.

Les données récentes qui montrent des effets transgénérationnels des radiations s'appuient sur des techniques moléculaires utilisées pour caractériser les altérations génétiques et les modifications épigénétiques dans la descendance non irradiée.

Chez la souris, les altérations génétiques observées dans la descendance des parents irradiés incluent les aberrations chromosomiques, la formation de micronoyaux, une augmentation des mutations minisatellites/ESTR (séquences répétées) et une modification du profil d'expression de gènes, qui sont toutes des caractéristiques de l'instabilité génomique (Dubrova et coll., 2000a, b, c ; Morgan, 2003 ; Barber et coll., 2006).

Les modifications épigénétiques induisent des changements d'expression des gènes (transcription, traduction, et post-traduction) qui n'impliquent pas de modifications de la séquence d'ADN génomique. Ces processus épigénétiques

75. Pour des précisions sur la transmission transgénérationnelle, se reporter à l'introduction du chapitre 7 « Études épidémiologiques sur les effets d'une exposition préconceptionnelle ou *in utero* aux radiations ionisantes ».

jouent un rôle important, mais pas encore bien compris, dans l'instabilité génomique transgénérationnelle qui pourrait être associée au développement d'un cancer ultérieur. Les modifications épigénétiques observées dans la descendance des parents irradiés concernent principalement la méthylation de l'ADN, la modification du profil des micro-ARN non codants (miRNA), les ADN méthylases et histone acétylases, et les processus de condensation de la chromatine.

Chez l'animal

Malformations congénitales

Plusieurs études ont été consacrées aux effets des rayonnements sur l'incidence des anomalies congénitales graves chez la souris. Ainsi, des doses de rayonnement de 1 à 5 Gy pourraient doubler la fréquence de base des anomalies congénitales dans cette espèce, mais cette fréquence dépend du type de rayonnement, de la dose, du stade des cellules germinales et de la souche (Nomura, 1982, 1988 ; Kirk et Lyon, 1982, 1984 ; Russell et Kelly, 1982 ; Lyon et Renshaw, 1988 ; Müller et Schotten, 1995). En accord avec les conclusions d'autres études utilisant la létalité dominante, les mutations génétiques ou les aberrations chromosomiques comme outils de mesure des effets des radiations, Kirk et Lyon (1982) ont rapporté que l'incidence des anomalies congénitales augmentait avec le temps entre l'exposition et la conception.

Les malformations congénitales les plus fréquemment observées après irradiation parentale chez la souris, sont le nanisme (défini par un poids à la naissance inférieur de 75 % à la moyenne de la portée) et l'exencéphalie (souvent associée à l'exophtalmie avec les yeux ouverts). La base génétique des anomalies n'a pas été complètement établie. Cependant, certains travaux ont pointé l'implication de mutations dominantes avec une pénétrance élevée qui sont exprimées et éliminées en grande majorité dans la première génération. Des études complémentaires ont montré que la base génétique des anomalies congénitales était hétérogène, certaines anomalies étant dues à des mutations de gènes de haute pénétrance et rapidement éliminées, et d'autres dues à des gènes de faible pénétrance et transmissibles à la génération suivante de manière mineure (Kirk, 1982 et 1984 ; Nomura, 1982 et 1988 ; Lyon, 1988).

Aberrations chromosomiques

Chez les souris, il existe des preuves d'une augmentation de dommages à l'ADN dans la première génération (F1) issue de pères irradiés. Des mâles

de la souche BALB/c et CBA/Ca ont été respectivement irradiés avec 1 et 2 Gy de rayons X, puis accouplés 6 semaines après l'irradiation (et donc au stade spermatogonie) à des femelles non irradiées de la même souche. Le test des comètes⁷⁶ effectué au niveau de la moelle osseuse de la progéniture mâle F1 a révélé un taux anormalement élevé de fragmentation de l'ADN (Clermont, 1972 ; Barber et coll., 2006). Un dédoublement du nombre de foci γ -H2AX (détectant des cassures double-brin de l'ADN) a également été constaté dans des échantillons de rates congelées provenant des descendants de la première génération des deux souches (Barber et coll., 2006). Ces études apportent la preuve d'une instabilité génomique dans la génération F1.

Chez le rat, des aberrations chromosomiques ont été observées au niveau des cellules hépatiques, dont la prolifération était stimulée par hépatectomie partielle, chez les première et deuxième générations issues de pères exposés à de fortes doses de rayons gamma. Dans cette étude, des rats Wistar mâles avaient reçu 3 Gy de rayons gamma, 25 jours avant l'accouplement (stade spermatides post-méiotiques) avec des femelles non irradiées. Cette étude fournit des arguments en faveur d'une instabilité transgénérationnelle du génome. Cependant, cette étude où les cellules germinales concernées ont été irradiées au stade spermatides post-méiotiques reste isolée et nécessite confirmation par d'autres études indépendantes (Slovinska et coll., 2004).

Altération de la prolifération cellulaire

Il est établi depuis de nombreuses décennies que les micro-organismes et les cellules en culture qui survivent à des doses de rayonnement supérieures à 0,5 Gy, par exemple, présentent fréquemment une diminution du taux de prolifération cellulaire. Cela peut également se produire chez l'animal entier. Des tests de chimères d'agrégation d'embryons pré-implantatoires ont été exploités dans une série d'études dans lesquelles la capacité de prolifération relative de cellules embryonnaires présentant des antécédents d'irradiation a été comparée à des cellules non irradiées.

Afin de tester la capacité de prolifération des embryons issus des cellules germinales paternelles exposées à une irradiation, des souris mâles ont été irradiées et accouplées une fois par semaine pendant 9 semaines après irradiation, afin d'évaluer la réponse des cellules germinales mâles matures (semaine 1 après irradiation) ou précoces telles que les cellules souches appelées spermatogonies (semaines 8-9 post-irradiation).

76. Test microélectrophorétique qui permet d'évaluer *in vitro* et *in vivo* les cassures d'ADN simple- et double-brin.

Une première étude a montré une altération de la prolifération pour les cellules présentant des antécédents d'irradiation paternelle (0,05 Gy, 0,17 Gy ou 1,73 Gy). La réduction de la prolifération a atteint son pic maximal à la 7^e semaine (Obasaju et coll., 1989). Dans une étude ultérieure plus détaillée, des souris mâles ont été brièvement irradiées avec les rayons gamma du césium-137 à différentes doses (0,0015, 0,005, 0,010 ou 0,05 Gy) et ensuite accouplées au cours de 8 semaines consécutives à des femelles non traitées. Là encore, des diminutions significatives des taux de prolifération ont été observées aux semaines 4, 6 et 7 après irradiation pour le groupe recevant la dose de 0,01 Gy et aux semaines 5 et 6 pour le groupe recevant la dose de 0,05 Gy (Warner et coll., 1991). D'autres travaux ont montré que le déficit de la prolifération cellulaire persistait dans la deuxième génération d'embryons (F2) lorsque les mâles F0 recevaient 1 Gy de rayons gamma 6 et 7 semaines avant la conception de la première génération (F1) (Wiley et coll., 1997). Le déficit de prolifération observé lors de l'irradiation des spermatogonies semble présent dans les cellules germinales mâles ainsi que dans les cellules embryonnaires de la deuxième génération (Baulch et coll., 2002).

Des expériences visant à élucider le mécanisme moléculaire associé au déficit de prolifération cellulaire chez la souris ont révélé l'implication de la communication intercellulaire *via* les jonctions lacunaires (*gap junctions*) (Vance et Wiley, 1999) ainsi qu'une altération de l'expression de certains gènes régulateurs de la prolifération, qui persisterait dans la troisième (F3) et la quatrième (F4) générations (Baulch et coll., 2001 et 2005).

Une autre étude a observé la prolifération cellulaire chez des rats ayant subi une hépatectomie partielle. Les hépatocytes des descendants de rats Wistar mâles ayant reçu 3 Gy 25 jours avant l'accouplement (c'est-à-dire au stade spermatide post-méiotique) ont montré une activité de prolifération réduite par rapport aux hépatocytes de la progéniture des rats non irradiés. Cette réduction de prolifération était associée à une fréquence plus élevée d'aberrations chromosomiques et une proportion plus élevée de cellules avec des fragments d'ADN apoptotiques. Des modifications similaires, bien que moins prononcées, ont été observées dans les cellules hépatiques en régénération chez les première (F1) et deuxième générations (F2) de rats mâles irradiés (Slovinska et coll., 2004).

En résumé, un déficit de prolifération cellulaire persistant sur plusieurs générations a été rapporté dans la progéniture de souris mâles irradiés. Chez le rat, un travail plus limité a confirmé cette observation. Cet effet impliquerait probablement des modifications épigénétiques au niveau de l'expression de certains gènes impliqués dans la régulation du processus de prolifération.

Modifications de séquences ESTR (Expanded Simple Tandem Repeat)

Diverses études ont examiné les fréquences des modifications moléculaires des séquences d'ADN répétées en tandem en tant qu'indicateurs potentiels du risque mutationnel au niveau de la lignée germinale après une exposition à des radiations (Bouffler et coll., 2006). Chez les souris, les loci ESTR (*Expanded Simple Tandem Repeat*) instables présentent un taux de mutation spontanée très élevé dans les cellules germinales et somatiques, probablement en raison d'un mécanisme de glissement de réplication similaire à celui de l'instabilité des microsatellites. En effet, les ESTR sont structurellement similaires aux microsatellites, simplement plus longs.

Plusieurs études d'analyse de pedigree génétique effectuées chez la souris par différents groupes de recherche ont montré de fortes fréquences de mutation ESTR chez la progéniture de première génération (F1) (mutations induites dans la lignée germinale F0) issue de souris mâles exposées à des agents chimiques mutagènes (Vilarino-Güell et coll., 2003) et à des radiations ionisantes (Dubrova et coll., 1998a et b ; Fan et coll., 1995 ; Somers et coll., 2004 ; Adiga et coll., 2010). Dans ces études, l'augmentation des fréquences de mutations ESTR était dépendante de la dose et dans certains cas du stade de la spermatogenèse au moment de l'irradiation. En raison des très hautes fréquences d'induction, il a été conclu que les mutations résultaient d'une forme d'instabilité conduisant à des événements non-ciblés dans la lignée germinale irradiée.

Utilisant la même technique d'analyse de pedigree, Barber et coll. (2002) ont examiné chez 3 lignées de souris, les mutations ESTR *de novo* qui apparaissent dans les lignées germinales des progénitures de première et deuxième générations (F1 et F2) non irradiées issues de souris mâles irradiées à différents moments de la spermatogenèse. Cette étude a montré une augmentation du taux des mutations ESTR dans la première et la deuxième génération. Une analyse plus poussée de la descendance F1 et F2 non exposée a montré que des taux élevés de mutation ESTR étaient accompagnés de mutations élevées de gènes codants pour des protéines (*ie*, *hprt*) non seulement au niveau de la lignée germinale, mais également dans les tissus somatiques, tels que la rate et la moelle osseuse (Barber et coll., 2006).

Une étude ultérieure sur des souris mâles Balb/C irradiées une seule fois aux rayons gamma (0,10 à 1 Gy) au stade pré-méiotique a confirmé l'augmentation de mutations ESTR au niveau des cellules germinales et somatiques (cerveau) de la première génération et a rapporté une dose seuil de 0,5 Gy. Les auteurs ont rapporté que l'événement de type seuil dépend de la quantité de dommages à l'ADN chez les individus F0. L'exposition unique aux

radiations de la génération F0 induirait des changements permanents du profil épigénétique chez les F0 qui seraient transmis à la génération suivante (F1) et déstabiliseraient leur génome (Mughal et coll., 2012).

Induction de cancers

Les travaux de Nomura concernant les tumeurs héréditaires chez la souris suite à une irradiation de la lignée germinale mâle par des rayons X ont révélé une augmentation significative du nombre de tumeurs du poumon, principalement des adénomes bénins, chez les descendants (Nomura, 1982 et 1983).

Ces tumeurs ont été héritées comme s'il s'agissait de mutations dominantes avec une pénétrance d'environ 40 %. L'induction d'adénomes bénins s'est révélée un modèle utile de carcinogenèse radio-induite, et les tumeurs peuvent être analysées de manière quantitative dans les poumons rendus translucides (Ullrich, 1980).

Depuis les études initiales de Nomura, des effets héréditaires d'une exposition parentale avant la conception ont été rapportés (Lord et coll., 1998 ; Hoyes et coll., 2001) mais, là encore, des résultats contradictoires peuvent être obtenus lorsque différentes souches de souris sont impliquées.

Par exemple, Cattanaach et coll. (1995) ont utilisé des souris BALB/cJ pour étudier l'induction de tumeurs du poumon chez les descendants de souris mâles irradiées. Dans leur étude, les auteurs ont utilisé les conditions expérimentales telles que définies par Nomura (Nomura, 1982). Cependant, les résultats ont été négatifs. L'incidence tumorale observée n'était pas plus élevée chez les descendants d'animaux irradiés que chez les témoins non irradiés.

En revanche, il convient de souligner que les auteurs ont trouvé que l'irradiation avait une incidence sur la proportion de femelles fertiles et sur la taille moyenne de la portée, montrant une réponse létale dominante dépendante de la dose.

En essayant de concilier ces différences, les auteurs ont suggéré que les incohérences observées pourraient être dues à des variations saisonnières. Alternativement, les différences rapportées pourraient refléter les différences de souches des souris utilisées.

En appui à ses découvertes expérimentales initiales (Nomura, 1975), Nomura a émis l'hypothèse que si des mutations de la lignée germinale induites par les rayonnements entraînaient des tumeurs héréditaires du poumon chez la

progéniture, toutes les cellules du poumon devraient alors porter les mêmes mutations et avoir une chance égale de former une tumeur.

Après exposition postnatale à l'uréthane, un agent chimique cancérigène, de la descendance issue de mâles irradiés, Nomura a décrit une augmentation significative du nombre de nodules tumoraux dans les poumons (Nomura, 1982 et 1983). L'auteur a conclu que l'irradiation paternelle préconceptionnelle pouvait induire des changements transmissibles rendant la progéniture plus sensible aux expositions ultérieures à des agents endommageant l'ADN. Par la suite, d'autres études confirmant les conclusions de Nomura ont été publiées.

Lord et ses collègues ont démontré que l'irradiation paternelle préconceptionnelle au plutonium injecté (^{239}Pu /particules), aux rayons gamma du césium-137 ou avec un radionucléide émetteur d'électrons Auger (^{55}Fe) pouvait conduire à un effet transgénérationnel, à savoir une augmentation des leucémies chez la progéniture et une sensibilité accrue à une exposition à un agent cancérigène secondaire, la méthylnitrosourée (Lord et coll., 1998). En utilisant une souche non consanguine (SHR), une autre étude a démontré chez les F1 issus de mâles irradiés une augmentation de tumeurs du poumon après traitement postnatal à l'uréthane (Vorobstova et Kitaev, 1988). Par la suite, le même groupe a montré une augmentation du cancer de la peau chez les F1 issus de mâles irradiés après exposition postnatale au TPA (12-O-tétradécanoylphorbol-13-acétate), un puissant inducteur de tumeur (Vorobstova et coll., 1993).

Concernant les leucémies, Nomura n'a pas constaté d'augmentation chez les descendants de souris ICR irradiées à haut débit de dose au stade spermatogonie. En revanche, lorsque les spermatogonies des souris N5 étaient irradiées, l'incidence de la leucémie aiguë lymphocytaire était 10 fois plus élevée chez la progéniture que chez les témoins non irradiés (Nomura, 1978, 1982, 1986 et 2003). Une fois encore, les différences de souches peuvent être à l'origine de la variation de prédisposition génétique à l'induction de leucémie par les radiations.

Modifications épigénétiques

Chez la souris C57BL, Koturbash et coll. (2006) ont étudié la méthylation de l'ADN au niveau des cytosines dans les tissus somatiques des descendants non exposés issus de parents irradiés de manière globale avec une seule dose de 2,5 Gy. Les auteurs ont observé une perte générale de la méthylation de l'ADN associée à une expression plus faible de l'ADN méthyltransférase DNMT3b dans le thymus de la progéniture F1 ainsi qu'à une augmentation

des dommages à l'ADN reflétés par l'augmentation des foci γ -H2AX (phosphorylation d'histone H2AX qui se lie et s'accumule au niveau des brins d'ADN endommagés). Ces observations reflètent une instabilité du génome chez la progéniture conçue une semaine après l'exposition paternelle.

Filkowski et coll. (2010) ont étudié le rôle de l'épigénétique dans l'instabilité génomique transgénérationnelle chez la souris C57BL. Ils ont montré qu'une irradiation paternelle globale à haut débit de dose avec 2,5 Gy de rayons X induirait dans le thymus de la descendance de première génération une altération du microRNAome (augmentation de la famille miR29), une hypométhylation de l'ADN due à la diminution des ADN méthyltransférases DNMT3 et la réactivation des éléments transposables qui affectent l'expression normale des gènes. Ces modifications délétères influencent la stabilité génomique de la descendance et pourraient avoir un effet carcinogène à long terme.

Dans une étude portant sur les conséquences transgénérationnelles d'une irradiation paternelle crânienne, localisée, Tamminga et coll. (2008) ont montré une hypométhylation de l'ADN au niveau des cellules somatiques (moelle osseuse, thymus et rate) ainsi qu'une réduction de l'expression des ADN méthyltransférases DNMT1 et 3 chez la progéniture non exposée conçue une semaine après l'exposition paternelle.

Plus récemment, Kamstra et coll. (2018) ont exploré le profil de méthylation sur plusieurs générations de poissons zèbres issus de parents irradiés. Ces auteurs ont rapporté des modifications du profil de méthylation sur des sites génomiques bien spécifiques (la région promotrice) persistant sur 3 générations.

Chez l'Homme

Modifications génétiques

À ce jour, aucune maladie génétique, c'est-à-dire héréditaire, induite par un rayonnement ionisant n'a été formellement démontrée dans une population humaine exposée aux rayonnements ionisants. Les études sur les descendances d'individus traités par radiothérapie pour un cancer (Byrne et coll., 1998) ou des femmes traitées par irradiation pendant la petite enfance pour un hémangiome (Kallen et coll., 1998) n'ont pas démontré d'effets significatifs attribuables à l'exposition parentale aux rayonnements ionisants (UNSCEAR, 2001). De plus, un certain nombre d'études impliquant des enfants de survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et Nagasaki n'ont pas permis de détecter des effets génétiques transmis à la descendance à la suite de l'exposition aux radiations (Neel et coll., 1980 ; Kodaira et coll.,

1995 ; Satoh et Kodaira, 1996 ; Satoh et coll., 1996). Dans ce contexte, une cohorte de 31 150 enfants nés de parents qui se trouvaient à moins de 2 km de l'hypocentre au moment des bombardements a été comparée à une cohorte témoin de 41 066 enfants. Au cours des premières années de l'enfance, les anomalies congénitales, le développement physique et la survie ont été étudiés. En plus d'une évaluation médicale complète, des études cytogénétiques ont été réalisées et les propriétés électrophorétiques d'une série de protéines sériques ou d'enzymes érythrocytaires ont été analysées. Aucun de ces indicateurs n'a été modifié de manière significative à la suite de l'exposition parentale aux radiations (Neel, 1998).

Par ailleurs, d'autres études génétiques ont été effectuées sur la population exposée à la suite de l'accident de Tchernobyl. Une augmentation de la trisomie 21 (syndrome de Down) a été signalée dès neuf mois après l'accident à Berlin-Ouest (Sperling et coll., 1994). De manière similaire, une telle augmentation a été rapportée en Bavière (Burkart et coll., 1997). Cependant, d'autres études ont remis en cause l'imputabilité des retombées de Tchernobyl dans ces observations car l'exposition aux radiations était très faible (Burkart et coll., 1997). À ce titre, il est important de mentionner que la prévalence du syndrome de Down a été rapportée comme étant plus élevée à Berlin-Ouest (0,0061) que dans les zones contaminées de la Biélorussie (0,0026) neuf mois après l'accident de Tchernobyl (Sperling et coll., 2012). En outre, le taux plus élevé en Bavière pouvait être attribué à une période précédant les retombées.

En Hongrie, aucune augmentation du syndrome de Down n'a été observée après l'accident de Tchernobyl (Czeizel et coll., 1991) et une étude couvrant l'Europe a montré des résultats similaires (de Wals et coll., 1988).

Malformations congénitales

À la suite de l'accident de Tchernobyl, plusieurs études ont été ré-analysées par Little (1993) pour examiner la fréquence des anomalies congénitales et d'autres conséquences sur la reproduction. Little a conclu qu'il n'existait aucune preuve cohérente d'un effet radio-induit sur la grossesse à la suite de l'accident de Tchernobyl. Cependant, ces études ont apporté des preuves d'effets indirects, notamment une augmentation des avortements provoqués en raison des anxiétés créées. Le nombre de ces avortements était suffisamment important pour expliquer une réduction du nombre total de naissances post-Tchernobyl.

Dans le rapport du Forum des Nations Unies sur Tchernobyl (WHO, 2006), étant données les doses reçues par les parents avant ou après la conception,

il apparaît que les études épidémiologiques réalisées après l'accident sont cohérentes avec la littérature scientifique antérieure. Elles ne montrent pas d'augmentation des malformations ou de la mortalité infantile comme conséquence directe de l'exposition aux radiations.

Parmi les autres études épidémiologiques, on compte celles portant sur les enfants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki (Neel et coll., 1991), sur des patients traités par radiothérapie dans l'enfance (Byrne et coll., 1998 ; Kallen et coll., 1998 ; Winther et coll., 2009 ; Green et coll., 2009 ; Tawn et coll., 2011 ; Signorello et coll., 2012) et sur les travailleurs du secteur nucléaire (Doyle et coll., 2000).

Dans leur ensemble, ces études n'ont pas montré de lien entre l'exposition parentale à de faibles doses de rayonnement et une issue défavorable de la grossesse.

Peu d'études disposent d'un pouvoir statistique suffisant pour conclure de façon définitive. En effet, soit les doses sont trop faibles, soit les populations étudiées sont trop petites. Les données ne montrent pas d'association entre l'exposition parentale aux radiations et les anomalies congénitales dans leur ensemble. S'il existe une association, il s'agit probablement d'un lien faible entre l'exposition aux radiations des pères et l'augmentation du nombre de mort-nés et des anomalies du tube neural (spina-bifida et anencéphalie) chez leurs enfants. Toutefois, seulement deux études, portant sur des travailleurs du secteur nucléaire, le Site d'Hanford aux États-Unis et de Sellafield au Royaume-Uni, ont rapporté de tels effets (Sever et coll., 1988a, b ; Parker et coll., 1999). Il est intéressant de noter que les auteurs de l'étude du Site d'Hanford ont eux-mêmes conclu que les corrélations positives mentionnées dans leur étude pourraient fortement représenter des faux-positifs, au vu du nombre important de tests statistiques effectués, et que l'étude de Parker sur les travailleurs du site nucléaire de Sellafield était en contradiction avec des études antérieures concernant le même site (Gardner et coll., 1987 ; Dummer et coll., 1998).

Récemment, un rapport portant sur les conséquences génétiques des essais nucléaires français dans le Pacifique a fait mention d'un nombre de cas particulièrement élevé de troubles envahissants du développement associés à des anomalies morphologiques et/ou des retards mentaux chez les petits-enfants des vétérans du Centre d'Expérimentation du Pacifique (CEP) ou des habitants des atolls concernés par les essais nucléaires (Sueur, 2018). Dans ce rapport, l'auteur pose l'hypothèse d'un effet transgénérationnel chez l'homme en génération F2 suite à l'exposition de la génération F0 à de faibles doses de radiations. Cependant, plusieurs questions liées à cette hypothèse

restent à éclaircir avant de pouvoir attribuer aux radiations les pathologies décrites chez les petits-enfants des vétérans ou des habitants des atolls exposés. L'absence d'informations dosimétriques précises concernant les grands-parents des enfants diagnostiqués ne peut permettre d'établir un lien, qui plus est causal, entre ces affections pédopsychiatriques et les radiations ionisantes. D'autre part, si des dommages et donc des mutations peuvent être produits chez un individu de la génération F0 exposé aux radiations ionisantes, ces mutations radio-induites ne sont transmissibles que sous des contraintes physiques et biologiques très fortes (doses suffisamment élevées mais entraînant des dommages sublétaux ; tolérance aux cassures de l'ADN non réparées pendant l'embryogénèse) (Inserm, 2018).

Il est important de garder à l'esprit que les études portant sur les populations humaines sont difficiles à interpréter, car les effets attribués aux radiations pourraient être dus à d'autres facteurs liés au mode de vie et à l'environnement (consanguinité, stress génotoxique, exposition à d'autres agents) (UNSCEAR, 2001 ; COMARE, 2004).

La transmission de mutations directement radio-induites à la génération F1 est très improbable dans le cadre des retombées des essais nucléaires en Polynésie française. Elle l'est donc plus encore pour la génération F2 à moins que d'autres cofacteurs interviennent. Dans ce cas, les radiations ne peuvent être impliquées directement dans les cas cliniques rapportés en F2.

Mutations minisatellites

L'analyse des taux de mutations au niveau de séquences du génome appelées minisatellites a été appliquée pour étudier les effets génétiques dans les populations humaines exposées aux radiations.

Les minisatellites humains sont constitués de séquences répétées en tandem d'un motif de base de 10 à 100 pb et certaines sont hautement polymorphes entre les individus dans la séquence du motif répété mais aussi dans le nombre de répétitions. Comme ces séquences portent davantage de mutations que les séquences codantes, elles constituent des marqueurs attrayants pour le dépistage des populations quant aux effets génétiques d'agents mutagènes.

Une augmentation du taux de mutations des minisatellites a été rapportée chez les enfants des personnes vivant dans les régions les plus contaminées suite à l'accident de Tchernobyl (Dubrova et coll., 1996 et 1997). Cependant, les résultats de cette étude ont été critiqués pour différentes raisons. Premièrement, il a été avancé que l'utilisation de familles britanniques en tant que groupe témoin introduisait un biais important ainsi que d'éventuelles différences ethniques / génétiques par rapport à la population

Biélorusse. Deuxièmement, les familles du Royaume-Uni auraient pu être exposées de différentes manières à une exposition environnementale telle qu'à des produits chimiques industriels et agricoles potentiellement mutagènes susceptibles de contribuer aux variations retrouvées dans les lignées germinales. Troisièmement, les raisons pour lesquelles les familles ayant reçu des doses de rayonnement insignifiantes n'étaient pas incluses dans l'étude en tant que groupe témoin, ni pourquoi un deuxième ensemble d'enfants conçus avant l'accident n'avait pu être utilisé comme témoins n'étaient pas claires (UNSCEAR, 2001).

Pour confirmer les résultats de ces études et déterminer si le taux de mutations est également élevé au niveau de la lignée germinale d'autres cohortes post-Tchernobyl, Dubrova et coll. (2002a) ont étendu l'étude au groupe de familles vivant dans les zones contaminées de Kiev et de Zhitomir en Ukraine. Dans cette nouvelle étude, les groupes non exposés et exposés portaient le même patrimoine génétique. Les résultats ont révélé une augmentation statistiquement significative (d'un facteur 1,6) du taux de mutations dans la lignée germinale des pères exposés.

Au cours de la même année, l'étude de mutations des minisatellites effectuée par le même groupe sur 40 familles vivant dans le district hautement contaminé du Kazakhstan aux alentours du site de tests nucléaires de Semipalatinsk a révélé un doublement du taux de mutations des minisatellites chez les parents exposés et leurs enfants (Dubrova et coll., 2002b).

Ces résultats positifs de Dubrova et coll. (1996) contrastent avec ceux d'études similaires réalisées par d'autres groupes afin de déterminer le taux de mutations de la lignée germinale par l'étude des variations des mini- ou microsattellites chez les descendants des liquidateurs de Tchernobyl d'origine ukrainienne ou estonienne et qui se sont toutes révélées négatives (Livshits et coll., 2001 ; Kiuru et coll., 2003 ; Slebos et coll., 2004 ; Furitsu et coll., 2005 ; Ryo et coll., 2006). De plus, l'analyse des mutations de huit loci minisatellites hypervariables chez les enfants des survivants de la bombe atomique d'Hiroshima et Nagasaki, irradiés à des doses beaucoup plus élevées (dose moyenne : 0,1 Gy), s'est également révélée négative (Kodaira et coll., 1995 et 2004).

Plusieurs hypothèses pourraient expliquer la discordance entre les données recueillies auprès des enfants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki et l'induction de mutations de la lignée germinale humaine dans la majorité des études impliquant les enfants de parents vivant dans un environnement contaminé par les radiations. En premier lieu, les expositions étaient différentes dans les deux types de populations. Les bombardements se sont traduits

par une exposition à très haut débit de dose avec une prédominance de rayons gamma et une faible contribution des neutrons, tandis que la contamination à Tchernobyl a entraîné des expositions à plus faible débit de dose à l'iode-131 et au césium-137 ainsi qu'à d'autres radionucléides internalisés. En outre, l'étude des minisatellites au Japon a été effectuée plus de 10 ans après l'exposition et, dans de nombreux cas, un seul parent avait été exposé. En revanche, dans l'étude de Dubrova sur les 127 familles de la région de Biélorussie les deux parents avaient été exposés à une irradiation chronique (Dubrova et coll., 1997), ce qui représente un scénario d'exposition très différent de celui des Japonais.

La controverse autour de l'induction de mutations au niveau des minisatellites est loin d'être résolue. May et coll. (2000) ont examiné la fréquence de mutation de minisatellites hypervariables dans le sperme de trois patients atteints de séminome (cancer testiculaire) après une radiothérapie hémipelvienne. Les doses de radiation diffusées aux testicules ont été répertoriées et les taux de mutation de l'ADN de spermatozoïdes avant traitement ont été comparés à ceux obtenus à partir de cellules méiotiques et post-méiotiques irradiées.

Aucun signe de mutation germinale induite par les radiations au niveau de ces loci hypervariables n'a été observé. La signification biologique et les conséquences ultimes des modifications induites par les radiations au niveau des minisatellites ne sont pas connues. Cependant, les loci minisatellites constituent un moyen permettant de surveiller efficacement les mutations germinales dans des échantillons de population relativement restreints et résolvent les problèmes liés aux taux de mutation intrinsèquement bas pour la plupart des locus de gènes qui nécessitent des échantillons de très grande taille pour les analyses génétiques traditionnelles.

Compte tenu de la fréquence des mutations dans ces allèles hypervariables et de l'absence de preuves formelles de différences significatives du taux de mutation entre les familles témoins et les familles exposées, il est peu probable que les loci minisatellites eux-mêmes soient la cible directe des radiations. Si l'augmentation du taux de mutation n'est pas directement causée par des dommages à l'ADN, elle pourrait résulter d'événements non ciblés associés à une instabilité génomique induite par les radiations (Dubrova et coll., 2000c).

Aberrations chromosomiques

Plusieurs études cytogénétiques ont été réalisées chez la descendance de parents irradiés pour des raisons médicales ou suite à une exposition

accidentelle afin de détecter une instabilité génétique qui pourrait jouer un rôle dans le cancer radio-induit et les maladies héréditaires. Ainsi, Tawn et coll. (2005) ont effectué une analyse cytogénétique sur 25 adultes traités par radiothérapie pour un cancer durant leur enfance, 26 sujets non irradiés (groupe témoin) ainsi que sur leurs 43 enfants. Les doses reçues aux gonades des parents variaient considérablement, les doses paternelles allant de 0,01 à 1,20 Gy et les doses maternelles allant de moins de 0,01 Gy à 9,20 Gy. Chez les patients irradiés, la fréquence des dicentriques était plus élevée que chez les témoins non irradiés. Cependant, la fréquence des aberrations potentiellement les plus transmissibles telles que les aberrations chromatidiques ou les lacunes chromosomiques, n'était pas plus élevée que chez les témoins. Chez les enfants, la fréquence des aberrations chromosomiques était plus faible que dans le groupe des enfants témoins. Ces résultats montrent une absence de transmission de l'instabilité génétique aux cellules somatiques de la descendance par le biais des cellules germinales. Dans cette étude, aucun effet transgénérationnel n'a été associé à la radiothérapie durant l'enfance.

Les descendants de première génération (F1) des survivants de la bombe atomique (Hiroshima et Nagasaki) ont eux aussi fait l'objet d'études cytogénétiques. Il n'est pas apparu d'augmentation du nombre d'enfants issus de parents exposés porteurs d'aberrations chromosomiques. Dans cette étude, la fréquence de l'aneuploïdie et des réarrangements structurels au niveau des chromosomes sexuels était plus élevée pour les descendants des parents témoins que pour les descendants des parents exposés (Awa et coll., 1987).

Par ailleurs, une étude portant sur 79 enfants de liquidateurs de Tchernobyl (exposition moyenne 231 mSv) a rapporté une fréquence élevée d'aberrations chromosomiques au niveau des lymphocytes du sang périphérique par rapport aux enfants de parents non irradiés (Aghajanyan et coll., 2009). Cependant, les détails expérimentaux étaient insuffisants et la composition des sujets témoins manquait de clarté.

Une étude publiée ultérieurement par le même groupe et portant sur 39 enfants de 31 familles dont le père était liquidateur a également révélé des fréquences plus élevées de cellules aberrantes par rapport au groupe témoin (Aghajanyan et coll., 2011). Le délai entre l'exposition et la conception variait de 1 mois à 18 ans, mais ce facteur ne semble pas affecter la fréquence des cellules aberrantes. Cette étude a été critiquée car des méthodes statistiques inappropriées semblent avoir été utilisées et, comme dans l'étude précédente, la composition du groupe témoin manque de clarté.

En résumé sur les effets transgénérationnels, chez la souris, les études cytogénétiques réalisées sur les descendants de parents irradiés à fortes doses

montrent une instabilité génomique. Chez le rat, une étude rapporte également une instabilité génomique transgénérationnelle (Slovinska et coll., 2004), mais elle mérite d'être confirmée par d'autres études. En revanche, les études en populations humaines, où les doses moyennes d'exposition sont beaucoup plus faibles que les doses administrées dans les études sur les animaux, restent non concluantes.

Conséquences d'une irradiation de l'embryon ou du fœtus : données chez l'animal

Cette partie sur les conséquences d'une irradiation de l'embryon et du fœtus porte uniquement sur les données chez l'animal. Les données chez l'Homme sont développées dans le chapitre 7 « Études épidémiologiques sur les effets d'une exposition préconceptionnelle ou *in utero* aux radiations ionisantes ».

Les mammifères sont particulièrement sensibles aux radiations lors du développement prénatal. Les principaux effets des radiations sur l'embryon ou le fœtus peuvent aller de l'absence d'effets détectables jusqu'au décès prénatal, au décès néonatal, au retard de croissance, aux malformations congénitales et aux néoplasies postnatales. Lors de l'évaluation des effets de l'exposition aux rayonnements ionisants pendant la gestation, il est essentiel de prendre en compte toute une série de facteurs. Parmi ceux-ci figurent le type de radiations, la dose reçue par le fœtus et l'âge gestationnel. Selon leur âge gestationnel, deux fœtus peuvent être impactés différemment lorsqu'ils sont exposés à la même dose de rayonnement. Il est donc important de discuter des conséquences de l'irradiation *in utero* pendant les trois périodes du développement gestationnel.

Le développement du fœtus se divise globalement en trois phases principales présentant chacune une sensibilité particulière aux effets des radiations. Chez la souris, ces périodes sont la période pré-implantatoire, qui s'étend de la fécondation jusqu'à l'implantation de l'embryon dans l'utérus maternel (jusqu'au 5^e jour post-conception), la période de l'organogenèse durant laquelle les différents organes sont formés (du 5^e au 13^e jour post-conception), et la période fœtale, correspondant à la croissance des organes nouvellement formés (du 13^e au 20^e jour de la gestation)⁷⁷.

77. Chez l'Homme, la période pré-implantatoire s'étend jusqu'à la 2^e semaine post-conception, la période de l'organogenèse de la 2^e à la 8^e semaine après la conception, et la période fœtale de la 8^e semaine jusqu'à la fin de la grossesse.

Phase pré-implantatoire

Durant cette période, il existe un petit nombre de cellules présentant des mitoses fréquentes.

Durant les années 1970, les techniques *in vitro* furent introduites en radiobiologie pour étudier les effets et mécanismes d'action des radiations sur l'embryon pré-implanté. Ces techniques présentaient divers avantages tels que l'incubation dans des conditions bien définies ainsi qu'un timing rigoureux des traitements, la possibilité d'observer le développement de l'embryon à tout moment, et de réaliser des études morphologiques, cytogénétiques ou biochimiques spécifiques.

Dans les études consacrées aux effets des radiations sur l'embryon pré-implanté, on peut interrompre la mise en culture après 4 ou 5 jours, au moment où les embryons ont normalement atteint le stade de blastocyste prêt à s'implanter. Les résultats de ces études ont montré qu'outre leurs effets létaux, les radiations pouvaient affecter la vitesse de clivage des embryons pré-implantés et induire un retard dans leur développement.

La mort embryonnaire résultant d'une irradiation aux différents stades pré-implantatoires survient généralement vers le moment de l'implantation, c'est-à-dire lors de la formation du blastocyste. Toutefois, les valeurs de DL50 (doses nécessaires pour empêcher 50 % des embryons d'atteindre le stade de blastocyste) obtenues après irradiation aux divers stades montrent une grande variabilité selon les auteurs. Ainsi, les valeurs obtenues pour une irradiation au stade 2 cellules varient d'environ un facteur 2 à 4 Gy, tandis que pour le stade 4 cellules elles vont de 2 à 5 Gy. Les variations peuvent en partie s'expliquer par le fait que les embryons ont été irradiés à différents moments du cycle cellulaire. En effet, des études réalisées essentiellement sur des embryons aux stades 1 et 2 cellules rigoureusement synchronisés ont montré que la radiosensibilité de l'embryon peut varier grandement au cours du même cycle cellulaire. Ainsi par exemple, la radiosensibilité de l'embryon peut varier d'un facteur 10 au cours du même stade 1 cellule, et c'est dans les 4 à 8 heures suivant la fécondation qu'elle semble la plus élevée pour l'ensemble du développement embryonnaire pré-implantatoire, avec une DL50 située entre 40 et 70 cGy selon les souches de souris (Yamada et coll., 1982 ; Jacquet et Grinfeld, 1990).

Les mécanismes de la mort embryonnaire radio-induite ont été étudiés et les résultats ont mis en évidence la présence de dommages morphologiques sur l'embryon ainsi que d'aberrations chromosomiques structurales et du nombre de chromosomes. En effet, les premières études sur la mort embryonnaire

durant la période pré-implantatoire ont rapporté que des doses très faibles de radiations étaient capables de provoquer des dommages morphologiques de l'embryon. Des embryons qui n'avaient reçu que 5 cGy peu après la fécondation montraient déjà 6 heures plus tard des anomalies cytoplasmiques et nucléaires, une pycnose ou une dissolution complète des blastomères (Rugh, 1959). Des observations similaires ont été rapportées par la suite pour des embryons au stade 2 cellules irradiés *in vitro* aux rayons X (0 à 4 Gy) (Kirkpatrick, 1973).

D'autre part, certaines études ont suggéré que des anomalies chromosomiques, entre autres des aneuploïdies, pourraient jouer un rôle important dans la mortalité radio-induite. Ces études cytogénétiques réalisées sur des embryons aux stades 1 et 2 cellules irradiés ont montré que la mort embryonnaire radio-induite était clairement liée à la présence de micronoyaux. Une constatation intéressante était que de nouveaux micronoyaux apparaissaient au cours de la seconde ou même 3^e et 4^e mitose après l'irradiation. Ces micronoyaux étaient constitués de fragments chromosomiques acentriques mais aussi de chromosomes entiers, comme le montrait l'accroissement concomitant de métaphases hypoploïdes (Russell et Montgomery, 1966 ; Weissenborn et Streffer, 1988).

Les radiations peuvent également provoquer, à faibles doses, de simples retards de développement. Suite à une irradiation d'embryons unicellulaires de souche BALB/c, ceux-ci peuvent évoluer normalement jusque vers la fin de leur premier cycle cellulaire, mais demeurent ensuite bloqués juste avant la mitose, incapables de se diviser. Ce blocage temporaire de la division, connu sous le nom d'arrêt en G2 est un phénomène commun à toutes les cellules irradiées, mais il est très fortement amplifié chez les embryons unicellulaires BALB/c (Grinfeld et Jacquet, 1987).

Les expérimentations sur animaux ont généralement montré que l'effet des radiations ionisantes durant la période pré-implantatoire est de type « tout ou rien » : survie sans anomalie ou disparition de l'embryon (Russell et Russell, 1954). L'embryon unicellulaire (premier jour de la gestation) est plus sensible qu'aux stades ultérieurs à la mortalité induite par les radiations, principalement durant les premières heures suivant la fécondation.

Bien que controversées, certaines données expérimentales sur le modèle de souris remettent en cause la loi du tout ou rien de Russell et ne permettent toutefois pas d'exclure totalement un éventuel effet permanent d'une irradiation durant la période pré-implantatoire, et plus particulièrement au stade unicellulaire (Pampfer et Streffer, 1988 ; Müller et Streffer, 1990 ; Gu et coll., 1997 ; Jacquet et coll., 1995c ; Rutledge et coll., 1992). Ces études ont

montré qu'une irradiation de plus de 100 mGy peu après la fécondation peut augmenter le risque de malformations congénitales dans certaines souches de souris. Les mécanismes moléculaires impliqués dans les malformations congénitales suite à une irradiation de l'embryon au stade pré-implantatoire ne sont pas totalement connus. Cependant, les études sur la lignée Heiligenberger suggèrent un lien entre le gastroschisis, qui affecte le développement de la paroi abdominale, et l'instabilité génomique induite par les radiations telles que les cassures chromatidiques observées dans les fibroblastes de la peau (Pampfer et Streffer, 1988).

La radiosensibilité de l'embryon diminue fortement aux stades pluricellulaires étant donné que la perte d'une cellule non encore différenciée peut être compensée. En revanche, une trop grande mortalité cellulaire interdit tout développement embryonnaire⁷⁸.

Tenant compte de l'ensemble des travaux issus de l'expérimentation animale, la mortalité demeure la conséquence principale d'une irradiation au stade pré-implantatoire. Toutefois, aux doses généralement utilisées en radiologie diagnostique et en médecine nucléaire, on peut considérer la période pré-implantatoire comme à « très faible risque » de complications futures pour l'enfant à naître.

Phase de l'organogenèse principale

Pendant la période de l'organogenèse, le risque principal est celui de malformations congénitales. À chaque espèce correspond une période de susceptibilité pour le développement d'une malformation particulière et celle-ci coïncide avec le moment de la différenciation et de l'organisation de la structure concernée (Brent, 1960 ; Semagin, 1964 ; Ohzu, 1965 ; Cahill et Yuile, 1970 ; Devi et Baskar, 1996 ; Derradji et coll., 2008). L'augmentation de la dose de radiations se traduit par le prolongement de la période de susceptibilité et l'augmentation de l'incidence des malformations.

Il est généralement admis que le mécanisme responsable de l'apparition des malformations est la mort cellulaire qui résulte en l'arrêt du développement de la structure à un stade précoce. L'apparition de malformations est un phénomène déterministe, c'est-à-dire qu'il est régi par un seuil déterminé par le nombre de cellules endommagées non remplaçables dans la structure

78. Il convient également de noter qu'en dehors de toute irradiation, la perte embryonnaire « spontanée » durant cette période pré-implantatoire a été estimée chez l'Homme à environ 15 %, tandis qu'environ 20 % des grossesses se termineraient au moment de l'implantation. Parallèlement, dans l'espèce humaine, l'incidence d'anomalies congénitales « spontanées » atteint 6 %.

en développement, et donc par la dose reçue. D'après les résultats d'études expérimentales, l'apparition de malformations présenterait un seuil d'environ 100 mGy (UNSCEAR, 1986). Cependant, dans certaines études, des malformations ont été observées avec des doses de radiations inférieures à 100 mGy quand celles-ci étaient délivrées au cours de la période critique du développement de l'organe concerné. Ainsi, une dose aussi faible que 0,05 Gy peut provoquer une polydactylie (Ohzu, 1965), une malformation du squelette, une diminution du poids de la portée et une réduction de la longueur de la queue chez la souris (Jacobsen, 1965). Des faibles doses similaires sont également connues pour produire des anomalies chez le rat (Brent, 1960). De faibles expositions continues aux radiations par des rayons X (1 cGy/jour) ou à l'eau tritiée (0,3 à 3,0 cGy/jour) tout au long de la gestation ont entraîné une diminution du poids du cerveau chez le rat (Semagin, 1964 ; Cahill et Yuile, 1970).

En plus des malformations congénitales, l'irradiation du fœtus au stade de l'organogenèse précoce induit un retard de croissance intra-utérin qui se manifeste par un faible poids à la naissance qui serait réversible. En effet, les animaux de petits poids à la naissance peuvent atteindre un poids normal à l'âge adulte. Le retard de croissance résulterait de la mort de cellules non remplacées et ce phénomène est considéré comme la marque d'une adaptation du fœtus à un stress vécu *in utero* (Seckl et Holmes, 2007 ; Sreetharan et coll., 2017). La plupart des études expérimentales chez l'animal (souris et rats) ont démontré que ce phénomène présentait un seuil de 0,5 Gy (Sikov et coll., 1969 ; Kimler et coll., 1988 ; Zhong et coll., 1996). Cependant, deux études, l'une sur la souris et l'autre sur le rat, ont rapporté des seuils de 50 mGy et 100-200 mGy, respectivement (Jensh et coll., 1986 ; Prakash Hande et coll., 1990).

On sait depuis longtemps que les individus porteurs de certaines mutations dans des gènes impliqués dans des processus cellulaires importants comme la réparation de l'ADN ou l'apoptose présentent davantage de risque de développer des cancers. Les travaux issus de l'expérimentation animale ont montré que les embryons porteurs de telles mutations étaient aussi plus susceptibles de développer diverses malformations suite à une irradiation durant la phase de l'organogenèse (Jacquet et coll., 2015). Ces données ont été obtenues avec des doses largement supérieures à celles rencontrées en médecine nucléaire, soit bien au-delà de 100 mGy. Il est clair que des études complémentaires sur les facteurs génétiques susceptibles d'accroître la radiosensibilité embryonnaire seraient souhaitables.

Phase du développement foetal

Les conséquences d'une irradiation durant la phase du développement foetal sont moins spectaculaires que celles induites pendant la période de l'organogenèse. Elles sont néanmoins bien présentes et concernent principalement des effets sur le système nerveux central et un retard de croissance.

Dans le modèle animal murin, les effets de l'irradiation sur le système nerveux central peuvent induire une diminution des facultés d'apprentissage et de mémorisation, une microcéphalie ainsi qu'une altération du comportement social. Une étude récente portant sur des fœtus de souris irradiés de manière unique à haut débit de dose au jour 11 de gestation avec des doses allant de 0,1 à 1 Gy a présenté des preuves concluantes d'effets persistants (jusqu'à 15 semaines) sur le système nerveux central et a permis de mieux comprendre la corrélation entre la taille du cerveau et la performance dans des tests de comportement. Dans cette étude, un changement dépendant de la dose a été observé pour l'activité dans la cage, le comportement social, l'exploration liée à l'anxiété et les performances spatio-cognitives. Bien que les modifications comportementales chez les animaux exposés à de faibles doses soient légères, l'étude a toutefois mis en évidence que l'émotivité et les capacités cognitives supérieures étaient affectées chez les souris exposées à des doses supérieures ou égales à 0,10 Gy. La microcéphalie était apparente à partir de 0,33 Gy et accompagnée de variations du volume de certaines régions du cerveau par comparaison aux témoins (Verreet et coll., 2016).

Les mécanismes moléculaires impliqués dans la réponse du cerveau en développement aux radiations ionisantes incluent l'activation de certains gènes dépendants de p53 nouvellement identifiés, et impliqués dans l'activation d'un programme de différenciation neuronale (Quintens et coll., 2015).

Le retard de croissance quant à lui, peut être global ou local suite à une altération du développement des tissus qui est très actif à ce stade. Contrairement à la période de l'organogenèse où le retard de croissance est réversible, il est permanent après une exposition pendant la phase du développement foetal (Uma Devi, 1999).

Conclusion

De très nombreuses études ont rapporté que les radiations ionisantes peuvent induire des dommages aux cellules germinales mâles et femelles chez l'animal et l'Homme. La sévérité des dommages dépend non seulement de la dose reçue mais aussi du stade de maturation des cellules germinales au moment

de l'irradiation. Si les dommages à l'ADN ne peuvent être réparés par la cellule, ils peuvent avoir une conséquence sur la fertilité, la survenue de fausses couches, et éventuellement se transmettre aux générations suivantes dans le cas de dommages à l'ADN stables.

Les conséquences transgénérationnelles après exposition parentale aux radiations ont été bien démontrées chez la souris ; en revanche, les études sur les populations humaines restent encore controversées et non concluantes. Les principales raisons à cela sont les différences de doses, souvent plus faibles dans les études chez l'Homme que celles utilisées dans les études expérimentales chez l'animal, le type de radiations, le mode d'exposition ainsi que le temps séparant la conception de l'exposition qui est souvent très court dans les études expérimentales. À cela s'ajoute le manque de données en population humaine et de suivi approprié de grandes cohortes sur plusieurs générations. Ces limites méthodologiques pourraient expliquer le fait, qu'à ce jour, des effets transgénérationnels des radiations n'ont pu être mis en évidence avec certitude chez l'Homme. Cependant, un manque de preuves solides ne constitue pas la preuve d'une absence d'effets.

Quant à l'irradiation de l'embryon ou du fœtus *in utero*, il a été montré chez l'animal que les conséquences dépendaient non seulement de la dose mais du stade gestationnel au moment de l'irradiation. Ainsi, une irradiation pendant la phase pré-implantatoire induirait majoritairement la mort de l'embryon tandis qu'une irradiation au stade de l'organogénèse induirait des malformations congénitales. Enfin, une irradiation au moment du développement fœtal aurait pour conséquences des effets sur le système nerveux central et un retard de croissance.

RÉFÉRENCES

Abrahamson S, Tawn EJ. Risk of stillbirth in offspring of men exposed to ionising radiation. *J Radiol Prot* 2001 ; 21 : 133-44.

Adiga SK, Upadhy D, Kalthur G, *et al.* Transgenerational changes in somatic and germ line genetic integrity of first-generation offspring derived from the DNA damaged sperm. *Fertil Steril* 2010 ; 93 : 2486-90.

Adriaens I, Smitz J, Jacquet P. The current knowledge on radiosensitivity of ovarian follicle development stages. *Hum Reprod Update* 2009 ; 15 : 359-77.

Aghajanyan A, Suskov I. Transgenerational genomic instability in children of irradiated parents as a result of the Chernobyl nuclear accident. *Mutat Res* 2009 ; 671 : 52-7.

Aghajanyan A, Kuzmina N, Sipyagyna A, *et al.* Analysis of genomic instability in the offspring of fathers exposed to low doses of ionizing radiation. *Environ Mol Mutagen* 2011 ; 7 : 538-46.

Ahmadi A, Ng SC. Fertilizing ability of DNA-damaged spermatozoa. *J Exp Zool* 1999 ; 284 : 696-704.

Awa AA. Chromosome aberrations in a-bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki. In : Obe G, Natarajan AT, eds. *Chromosomal aberrations basic and applied aspects*. Berlin, Heidelberg : Springer, 1987 : 180-190.

Baird DT, Mitchell A. Hormonal control of folliculogenesis: the key to successful reproduction. *E Schering Res Fdn W* 2002 ; 41 : 1-9.

Baker TG. Comparative aspects of the effects of radiation during oogenesis. *Mutat Res* 1971 ; 11 : 9-22.

Barber R, Plumb MA, Boulton E, *et al.* Elevated mutation rates in the germ line of first- and second-generation offspring of irradiated male mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 6877-82.

Barber RC, Hickenbotham P, Hatch T, *et al.* Radiation-induced transgenerational alterations in genome stability and DNA damage. *Oncogene* 2006 ; 25 : 7336-42.

Baulch JE, Raabe OG, Wiley LM, *et al.* Germline drift in chimeric male mice possessing an F2 component with a paternal F0 radiation history. *Mutagenesis* 2002 ; 17 : 9-13.

Baulch JE, Raabe OG, Wiley LM. Heritable effects of paternal irradiation in mice on signaling protein kinase activities in F3 offspring. *Mutagenesis* 2001 ; 16 : 17-23.

Baulch JE, Raabe OG. Gamma irradiation of Type B spermatogonia leads to heritable genomic instability in four generations of mice. *Mutagenesis* 2005 ; 20 : 337-43.

Bianchi M. Cytotoxic insult to germinal tissue, part 2. The ovary. In : Potten CS, Hendry JH, eds. *Cytotoxic insult to tissue: effects on cell lineages*. Edinburgh, UK : Churchill-Livingstone, 1983 : 309-28.

Blumenfeld Z, Avivi I, Ritter M, *et al.* Preservation of fertility and ovarian function and minimizing chemotherapy-induced gonadotoxicity in young women. *J Soc Gynecol Invest* 1999 ; 6 : 229-39.

Bookhout CG. The development of the guinea pig ovary from sexual differentiation to maturity. *Anat Rec* 1946 ; 94 : 359.

Bouffler SD, Bridges BA, Cooper DN, *et al.* Assessing radiation-associated mutational risk to the germline: repetitive DNA sequences as mutational targets and biomarkers. *Radiat Res* 2006 ; 165 : 249-68.

Brewen JG, Payne HS. X-ray stage sensitivity of mouse oocytes and its bearing on dose-response curves. *Genetics* 1979 ; 91 : 149-61.

Brent RL. The indirect effect of irradiation on embryonic development. II. Irradiation of the placenta. *Am J Dis Child* 1960, 100 : 103-8.

Burkart W, Grosche B, Schoetzau A. Down syndrome clusters in Germany after the Chernobyl accident. *Radiat Res* 1997, 147 : 321-8.

- Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, *et al.* Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 45-52.
- Cahill DF, Yuile CL. Tritium: some effects of continuous exposure in utero on mammalian development. *Radiat Res* 1970 ; 44 : 727-37.
- Cattanach BM, Patrick G, Papworth D, *et al.* Investigation of lung-tumor induction in Balb Cj mice following paternal X-irradiation. *Int J Radiat Biol* 1995 ; 67 : 607-15.
- Cattanach BM, Papworth D, Patrick G, *et al.* Investigation of lung tumour induction in C3H/HeH mice, with and without tumour promotion with urethane, following paternal X-irradiation. *Mutat Res-Fund Mol M* 1998 ; 403 : 1-12.
- Chow EJ, Kamineni A, Daling JR, *et al.* Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 ; 163 : 887-94.
- Clermont Y. Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiol Rev* 1972 ; 52 : 198-236.
- Coffigny H, Dutreix C, Pasquier C, *et al.* Radiosensibilité des cellules germinales foetales. *Trav Scient CRSSA* 1982 ; 3 : 116-8.
- COMARE (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment). *Eighth report. Review of pregnancy outcomes following preconceptional exposure to radiation.* 2004 : 83 p.
- Cordelli E, Eleuteri P, Grollino MG, *et al.* Direct and delayed X-ray-induced DNA damage in male mouse germ cells. *Environ Mol Mutagen* 2012 ; 53 : 429-39.
- Cosgrove GE, Selby PB, Upton AC, *et al.* Lifespan and autopsy findings in the first-generation offspring of X-irradiated male mice. *Mutat Res* 1993 ; 319 : 71-9.
- Cox BD, Lyon MF. X-ray induced dominant lethal mutations in mature and immature oocytes of guinea-pigs and golden hamsters. *Mutat Res* 1975 ; 28 : 421-36.
- Czeizel AE, Elek C, Susanszky E. The evaluation of the germinal mutagenic impact of Chernobyl radiological contamination in Hungary. *Mutagenesis* 1991 ; 6 : 285-8.
- De Wals P, Bertrand F, de la Mata I, Lechat MF. Evaluation of the genetic impact of the Chernobyl accident: Analysis of the frequency of chromosomal anomalies in 19 EUROCAT registries from 1 January 1986 to 31 March 1987. *Acta Paediatr Lat* 1988 ; 41 (suppl 3) : 846-54.
- Delic JI, Hendry JH, Morris ID, *et al.* Dose and time relationships in the endocrine response of the irradiated adult rat testis. *J Androl* 1986 ; 7 : 32-41.
- Deanesly R. Follicle formation in guinea-pigs and rabbits. A comparative study with notes on the rete ovarii. *J Reprod Fertil* 1975 ; 45 : 371-4.
- Derradji H, Bekaert S, De Meyer T, *et al.* Ionizing radiation-induced gene modulations, cytokine content changes and telomere shortening in mouse fetuses exhibiting forelimb defects. *Dev Biol* 2008 ; 322 : 302-13.
- Devi PU, Baskar R. Influence of gestational age at exposure on the prenatal effects of gamma-radiation. *Int J Radiat Biol* 1996 ; 70 : 45-52.

Doyle P, Maconochie N, Roman E, *et al.* Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. *Lancet* 2000 ; 356 : 1293-9.

Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, *et al.* Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. *Nature* 1996 ; 380 : 683-6.

Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, *et al.* Further evidence for elevated human minisatellite mutation rate in Belarus eight years after the Chernobyl accident. *Mutat Res-Fund Mol M* 1997 ; 381 : 267-78.

Dubrova YE, Plumb M, Brown J, *et al.* Stage specificity, dose response, and doubling dose for mouse minisatellite germ-line mutation induced by acute radiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998a ; 95 : 6251-5.

Dubrova YE, Plumb M, Brown J, *et al.* Radiation-induced germline instability at minisatellite loci. *Int J Radiat Biol* 1998b ; 74 : 689-96.

Dubrova YE, Plumb M, Brown J, *et al.* Induction of minisatellite mutations in the mouse germline by low-dose chronic exposure to gamma-radiation and fission neutrons. *Mutat Res-Fund Mol M* 2000a ; 453 : 17-24.

Dubrova YE, Plumb M, Gutierrez B, *et al.* Transgenerational mutation by radiation. *Nature* 2000b ; 405 : 37.

Dubrova YE, Plumb MA, Jeffreys AJ. Induction of germline mutation at minisatellite loci by environmental factors. *Radiat Res (vol. 2, Congress proceedings)* 2000c ; 516-9.

Dubrova YE, Grant G, Chumak AA, *et al.* Elevated minisatellite mutation rate in the post-Chernobyl families from Ukraine. *Am J Hum Genet* 2002a ; 71 : 801-9.

Dubrova YE, Bersimbaev RI, Djansugurova LB, *et al.* Nuclear weapons tests and human germline mutation rate. *Science* 2002b ; 295 : 1037.

Dummer TJ, Dickinson HO, Pearce MS, *et al.* Stillbirth rates around the nuclear installation at Sellafield, North West England : 1950-1989. *Int J Epidemiol* 1998 ; 27 : 74-82.

Fan YJ, Wang Z, Sadamoto S, *et al.* Dose-response of a radiation induction of a germline mutation at a hypervariable mouse minisatellite locus. *Int J Radiat Biol* 1995 ; 68 : 177-83.

Filkowski JN, Illynskyy Y, Tamminga J, *et al.* Hypomethylation and genome instability in the germline of exposed parents and their progeny is associated with altered miRNA expression. *Carcinogenesis* 2010 ; 31 : 1110-5.

Furitsu K, Ryo H, Yeliseeva KG, *et al.* Microsatellite mutations show no increases in the children of the Chernobyl liquidators. *Mutat Res* 2005 ; 581 : 69-82.

Gardner MJ, Hall AJ, Downes S, *et al.* Follow up study of children born to mothers resident in Seascale, West Cumbria (birth cohort). *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987a ; 295 : 822-7.

Gardner MJ, Hall AJ, Downes S, *et al.* Follow up study of children born elsewhere but attending schools in Seascale, West Cumbria (schools cohort). *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987b ; 295 : 819-22.

- Green DM. Fertility and pregnancy outcome after treatment for cancer in childhood or adolescence. *Oncologist* 1997 ; 2 : 171-9.
- Green DM, Sklar CA, Boice JD Jr, *et al.* Ovarian failure and reproductive outcomes after childhood cancer treatment: results from the Childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2009 ; 27 : 2374-81.
- Griffin CS, Tease C. Gamma-ray-induced numerical and structural chromosome-anomalies in mouse immature oocytes. *Mutat Res* 1988 ; 202 : 209-13.
- Grinfeld S, Jacquet P. An unusual radiation-induced G2 arrest in the zygote of the BALB/c mouse strain. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1987 ; 51 : 353-63.
- Gu Y, Kai M, Kusama T. The embryonic and fetal effects in ICR mice irradiated in the various stages of the preimplantation period. *Radiat Res* 1997 ; 147 : 735-40.
- Hansmann I, Jenderny J, Probeck HD. Nondisjunction and chromosome breakage in mouse oocytes after various x-ray doses. *Hum Genet* 1982 ; 61 : 190-2.
- Hoyes KP, Lord BI, Mccann C, *et al.* Transgenerational effects of preconception paternal contamination with (55)Fe. *Radiat Res* 2001 ; 156 : 488-94.
- Inserm. *Analyse scientifique du rapport : « Les conséquences génétiques des essais nucléaires français dans le Pacifique, chez les petits-enfants des vétérans du Centre d'expérimentation du Pacifique et des habitants des Tuamotu Gambiers »*. Rapport, décembre 2018 : 69 p.
- Jacobsen L. Low-dose embryonic X-irradiation in mice and some seasonal effects in the perinatal period. *Radiat Res* 1965 ; 25 : 611-25.
- Jacquet P. Sensitivity of germ cells and embryos to ionizing radiation. *J Biol Regul Homeost Agents* 2004 ; 18 : 106-14.
- Jacquet P, Grinfeld S. Influence of some methodological factors on the radiosensitivity of the mouse zygote. *Teratology* 1990 ; 42 : 453-62.
- Jacquet P, Vankerkom J, Lambiet-Collier M. The female guinea pig, a useful model for the genetic hazard of radiation in man ; preliminary results on germ cell radiosensitivity in foetal and adult animals. *Int J Radiat Biol* 1994 ; 65 : 357-67.
- Jacquet P, De Saint-George L, Vankerkom J, *et al.* A method for chromosome preparation of guinea pig oocytes. *Mutat Res* 1995a ; 334 : 309-16.
- Jacquet P, De Saint-Georges L, Barrio S, *et al.* Morphological effects of caffeine, okadaic acid and genistein in one-cell mouse embryos blocked in G2 by X-irradiation. *Int J Radiat Biol* 1995b ; 67 : 347-58.
- Jacquet P, De Saint-Georges L, Vankerkom J, *et al.* Embryonic death, dwarfism and fetal malformations after irradiation of embryos at the zygote stage: studies on two mouse strains. *Mutat Res* 1995c ; 332 : 73-87.
- Jacquet P, De Saint-Georges L, Buset J, *et al.* Cytogenetic effects of X-rays in the guinea pig female germ cells. I. The immature oocyte. *Mutat Res* 1997a ; 391 : 189-92.
- Jacquet P, De Saint-Georges L, Buset J, *et al.* Cytogenetic effects of X-rays in the guinea pig female germ cells. II. The maturing oocyte. *Mutat Res* 1997b ; 391 : 193-9.

Jacquet P, Buset J, Vankerkom J, *et al.* Radiation-induced chromosome aberrations in the guinea-pig growing oocytes and their relation to follicular atresia. *Mutat Res* 2001 ; 473 : 249-54.

Jacquet P, Adriaens I, Buset J, *et al.* Cytogenetic studies in mouse oocytes irradiated in vitro at different stages of maturation, by use of an early preantral follicle culture system. *Mutat Res* 2005 ; 583 : 168-77.

Jacquet P, Van Buul P, Van Duijn-Goedhart A, *et al.* Radiation sensitivity of the gastrula-stage embryo: Chromosome aberrations and mutation induction in lacZ transgenic mice: The roles of DNA double-strand break repair systems. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2015 ; 792 : 26-34.

Jensh RP, Brent RL, Vogel WH. Studies concerning the effects of low level prenatal X-irradiation on postnatal growth and adult behaviour in the Wistar rat. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1986 ; 50 : 1069-81.

Kallen B, Karlsson P, Lundell M, *et al.* Outcome of reproduction in women irradiated for skin hemangioma in infancy. *Radiat Res* 1998 ; 149 : 202-8.

Kamiguchi Y, Mikamo K. Dose-response relationship for induction of structural chromosome-aberrations in Chinese-hamster oocytes after X-irradiation. *Mutat Res* 1982 ; 103 : 33-7.

Kamstra JH, Hurem S, Martin LM, *et al.* Ionizing radiation induces transgenerational effects of DNA methylation in zebrafish. *Sci Rep* 2018 ; 8 : 15373.

Kimler BF, Norton S. Behavioral changes and structural defects in rats irradiated in utero. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988 ; 15 : 1171-7.

Kirk KM, Lyon MF. Induction of congenital-malformations in the offspring of male-mice treated with X-rays at pre-meiotic and post-meiotic stages. *Mutat Res* 1984 ; 125 : 75-85.

Kirk M, Lyon MF. Induction of congenital anomalies in offspring of female mice exposed to varying doses of X-rays. *Mutat Res* 1982 ; 106 : 73-83.

Kirkpatrick JF. Radiation induced abnormalities in early in vitro mouse embryos. *Anat Rec* 1973 ; 176 : 397-403.

Kiuru A, Auvinen A, Luokkamaki M, *et al.* Hereditary minisatellite mutations among the offspring of Estonian Chernobyl cleanup workers. *Radiat Res* 2003 ; 159 : 651-5.

Kodaira M, Satoh C, Hiyama K, *et al.* Lack of effects of atomic bomb radiation on genetic instability of tandem-repetitive elements in human germ cells. *Am J Hum Genet* 1995 ; 57 : 1275-83.

Kodaira M, Izumi S, Takahashi N, *et al.* No evidence of radiation effect on mutation rates at hypervariable minisatellite loci in the germ cells of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2004 ; 162 : 350-6.

Kohn HI. The effect of paternal X-ray exposure on the secondary sex ratio in mice (F(1) generation). *Genetics* 1960 ; 45 : 771-8.

Kohn HI, Epling ML, Guttman PH, Bailey DW. Effect of paternal (spermatogonial) X-ray exposure in the mouse: life span, X-ray tolerance, and tumor incidence of the progeny. *Radiat Res* 1965 ; 25 : 423-44.

Koturbash I, Rugo RE, Hendricks CA, *et al.* Irradiation induces DNA damage and modulates epigenetic effectors in distant bystander tissue *in vivo*. *Oncogene* 2006 ; 25 : 4267-75.

Little J. The Chernobyl accident, congenital anomalies and other reproductive outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993 ; 7 : 121-51.

Little MP, Muirhead CR, Charles MW. Describing time and age variations in the risk of radiation-induced solid tumour incidence in the Japanese atomic bomb survivors using generalized relative and absolute risk models. *Stat Med* 1999 ; 18 : 17-33.

Livshits LA, Malyarchuk SG, Kravchenko SA, *et al.* Children of Chernobyl cleanup workers do not show elevated rates of mutations in minisatellite alleles. *Radiat Res* 2001 ; 155 : 74-80.

Lord BI, Woolford LB, Wang L, *et al.* Induction of lympho-haemopoietic malignancy: impact of preconception paternal irradiation. *Int J Radiat Biol* 1998 ; 74 : 721-8.

Lushbaugh CC, Casarett GW. Effects of gonadal irradiation in clinical radiation-therapy. *Cancer* 1976 ; 37 : 1111-20.

Lyon MF, Renshaw R. Induction of congenital malformation in mice by parental irradiation: transmission to later generations. *Mutat Res* 1988 ; 198 : 277-83.

Marjault HB, Allemand I. Consequences of irradiation on adult spermatogenesis: Between infertility and hereditary risk. *Mutat Res* 2016 ; 770 : 340-8.

May CA, Tamaki K, Neumann R, *et al.* Minisatellite mutation frequency in human sperm following radiotherapy. *Mutat Res-Fund Mol M* 2000 ; 453 : 67-75.

Meirow D, Nugent D. The effects of radiotherapy and chemotherapy on female reproduction. *Hum Reprod Update* 2001 ; 7 : 535-43.

Mikamo K. Meiotic Chromosomal radiosensitivity in primary oocytes of the Chinese-hamster. *Cytogenet Cell Genet* 1982 ; 33 : 88-94.

Moreno SG, Dutrillaux B, Coffigny H. High sensitivity of rat foetal germ cells to low dose-rate irradiation. *Int J Radiat Biol* 2001 ; 77 : 529-38.

Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects *in vivo*, clastogenic factors and transgenerational effects. *Radiat Res* 2003 ; 159 : 581-96.

Morita Y, Tilly JL. Oocyte apoptosis: like sand through an hourglass. *Dev Biol* 1999 ; 213 : 1-17.

Morita Y, Perez GI, Maravei DV, *et al.* Targeted expression of Bcl-2 in mouse oocytes inhibits ovarian follicle atresia and prevents spontaneous and chemotherapy-induced oocyte apoptosis *in vitro*. *Mol Endocrinol* 1999 ; 13 : 841-50.

Morita Y, Perez GI, Paris F, *et al.* Oocyte apoptosis is suppressed by disruption of the acid sphingomyelinase gene or by sphingosine-1-phosphate therapy. *Nat Med* 2000 ; 6 : 1109-14.

Mughal SK, Myazin AE, Zhavoronkov LP, *et al.* The dose and dose-rate effects of paternal irradiation on transgenerational instability in mice: a radiotherapy connection. *PLoS One* 2012 ; 7 : e41300.

Müller WU, Streffer C. Lethal and teratogenic effects after exposure to X-rays at various times of early murine gestation. *Teratology* 1990 ; 42 : 643-50.

Müller WU, Schotten H. Induction of malformations by X-ray exposure of various stages of the oogenesis of mice. *Mutat Res* 1995 ; 331 : 119-25.

Neel JV. Reappraisal of studies concerning the genetic effects of the radiation of humans, mice, and *Drosophila*. *Environ Mol Mutagen* 1998 ; 31 : 4-10.

Neel JV, Schull WJ. Analysis of the sex ratio data. In : Neel JV, Schull WJ, eds. *The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki*. Washington (DC) : National Academies Press (US), 1956.

Neel JV, Satoh C, Hamilton HB, *et al.* Search for mutations affecting protein structure in children of atomic bomb survivors: preliminary report. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1980 ; 77 : 4221-5.

Neel JV, Schull WJ, Awa AA, *et al.* The children of parents exposed to atomic bombs: estimates of the genetic doubling dose of radiation for humans. *Am J Hum Genet* 1991 ; 46 : 1053-72.

Nomura T. Letter : Transmission of tumors and malformations to the next generation of mice subsequent to urethan treatment. *Cancer Res* 1975 ; 35 : 264-6.

Nomura T. Changed urethan and radiation response of the mouse germ cell to tumor induction. In : Severi L, ed. *Tumors of early life in man and animals*. Perugia : Perugia University Press, 1978 : 873-91.

Nomura T. Parental exposure to X rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice. *Nature* 1982 ; 296 : 575-7.

Nomura T. X-ray-induced germ-line mutation leading to tumors. Its manifestation in mice given urethane post-natally. *Mutat Res* 1983 ; 121 : 59-65.

Nomura T. Further studies on X-ray and chemically induced germ-line alterations causing tumors and malformations in mice. In : Ramel C, ed. *Genetic toxicology of environmental chemicals. Part B: Genetic effects and applied mutagenesis*. New York : Alan R. Liss, 1986 : 13-20.

Nomura T. X-ray-induced and chemically-induced germ-line mutation causing phenotypical anomalies in mice. *Mutat Res* 1988 ; 198 : 309-20.

Nomura T. Transgenerational carcinogenesis: induction and transmission of genetic alterations and mechanisms of carcinogenesis. *Mutat Res* 2003 ; 544 : 425-32.

Oakberg EF, Clark E. Effect of dose and dose rate on radiation damage to mouse spermatogonia and oocytes as measured by cell survival. *J Cell Comp Physiol* 1961 ; 58 : 173-82.

- Obasaju MF, Wiley LM, Oudiz DJ, *et al.* A chimera embryo assay reveals a decrease in embryonic cellular proliferation induced by sperm from X-irradiated male mice. *Radiat Res* 1989 ; 118 : 246-56.
- Ohzu E. Effects of low-dose x-irradiation on early mouse embryos. *Radiat Res* 1965 ; 26 : 107-13.
- Otake M, Schull WJ, Neel JV. Congenital malformations, stillbirths, and early mortality among the children of atomic bomb survivors : a reanalysis. *Radiat Res* 1990 ; 122 : 1-11.
- Pampfer S, Streffer C. Prenatal death and malformations after irradiation of mouse zygotes with neutrons or X-rays. *Teratology* 1988 ; 37 : 599-607.
- Paris L, Cordelli E, Eleuteri P, *et al.* Kinetics of gamma-H2AX induction and removal in bone marrow and testicular cells of mice after X-ray irradiation. *Mutagenesis* 2011 ; 26 : 563-72.
- Parker L, Pearce MS, Dickinson HO, *et al.* Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet* 1999 ; 354 : 1407-14.
- Pineau C, Velez De La Calle JF, Pinon-Lataillade G, *et al.* Assessment of testicular function after acute and chronic irradiation: further evidence for an influence of late spermatids on Sertoli cell function in the adult rat. *Endocrinology* 1989 ; 124 : 2720-8.
- Prakash Hande M, Ume Devi P, Jagetia GC. Effect of “in utero” exposure to low doses of low energy X-rays on the postnatal development of mouse. *J Radiat Res* 1990 ; 31 : 354-60.
- Quintens R, Verreet T, Janssen A, *et al.* Identification of novel radiation-induced p53-dependent transcripts extensively regulated during mouse brain development. *Biol Open* 2015 ; 4 : 331-44.
- Reichert W, Hansmann I, Rohrborn G. Chromosome anomalies in mouse oocytes after irradiation. *Humangenetik* 1975 ; 28 : 25-38.
- Reichert W, Buselmaier W, Vogel F. Elimination of X-ray-induced chromosomal aberrations in the progeny of female mice. *Mutat Res* 1984 ; 139 : 87-94.
- Ried HL, Jaffe N. Radiation-induced changes in long-term survivors of childhood-cancer after treatment with radiation-therapy. *Semin Roentgenol* 1994 ; 29 : 6-14.
- Rowley MJ, Leach DR, Warner GA, *et al.* Effect of graded doses of ionizing radiation on the human testis. *Radiat Res* 1974 ; 59 : 665-78.
- Rugh R. Embryonic and fetal effects of X-irradiation. *Trans N Engl Obstet Gynecol Soc* 1959 ; 13 : 15-25.
- Russell LB, Russell WL. An analysis of the changing radiation response of the developing mouse embryo. *J Cell Physiol* 1954 ; 43 (suppl) : 103-49.
- Russell LB, Montgomery CS. Radiation-sensitivity differences within cell-division cycles during mouse cleavage. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1966 ; 10 : 151-64.

Russell WL, Kelly EM. Specific-locus mutation frequencies in mouse stem-cell spermatogonia at very low radiation dose rates. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982 ; 79 : 539-41.

Rutledge JC, Generoso WM, Shourbaji A, *et al.* Developmental anomalies derived from exposure of zygotes and first-cleavage embryos to mutagens. *Mutat Res* 1992 ; 296 : 167-77.

Ryo H, Nakajima H, Nomura T. Germ-line mutations at a mouse ESTR (Pc-3) locus and human microsatellite loci. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl B) : B31-7.

Satoh C, Kodaira M. Effects of radiation on children. *Nature* 1996 ; 383 : 226.

Satoh C, Takahashi N, Asakawa J, *et al.* Genetic analysis of children of atomic bomb survivors. *Environ Health Perspect* 1996 ; 104 (suppl 3) : 511-9.

Schull WJ, Neel JV. Radiation and the sex ratio in man. *Science* 1958 ; 128 : 343-8.

Searle AG, Beechey CV. Cytogenetic effects of X-rays and fission neutrons in female mice. *Mutat Res* 1974 ; 24 : 171-86.

Seckl JR, Holmes MC. Mechanisms of disease: glucocorticoids, their placental metabolism and fetal "programming" of adult pathophysiology. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007 ; 3 : 479-88.

Selby PB, Lee SS, Kelly EM, *et al.* Specific-locus experiments show that female mice exposed near the time of birth to low-LET ionizing radiation exhibit both a low mutational response and a dose-rate effect. *Mutat Res* 1991 ; 249 : 351-67.

Semagin VN. Remote changes in the higher nervous activity of rats repeatedly exposed to radiation during the antenatal period. *J Radiobiologia* 1964 ; 119 : 911-5.

Sever LE, Hessel NA, Gilbert ES, McIntyre JM. The prevalence at birth of congenital malformations in communities near the Hanford site. *Am J Epidemiol* 1988a ; 127 : 243-54.

Sever LE, Gilbert ES, Hessel NA, McIntyre JM. A case-control study of congenital malformations and occupational exposure to low-level ionizing radiation. *Am J Epidemiol* 1988b ; 127 : 226-42.

Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, *et al.* Stillbirth and neonatal death in relation to radiation exposure before conception: a retrospective cohort study. *Lancet* 2010 ; 376 : 624-30.

Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, *et al.* Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 239-45.

Sikov MR, Resta CF, Lofstrom JE. The effects of prenatal X-irradiation of the rat on postnatal growth and mortality. *Radiat Res* 1969 ; 40 : 133-48.

Simon B, Lee SJ, Partridge AH, *et al.* Preserving fertility after cancer. *Ca-Cancer J Clin* 2005 ; 55 : 211-28.

Slebos RJ, Little RE, Umbach DM, *et al.* Mini- and microsatellite mutations in children from Chernobyl accident cleanup workers. *Mutat Res* 2004 ; 559 : 143-51.

- Slovinska L, Elbertova A, Misurova E. Transmission of genome damage from irradiated male rats to their progeny. *Mutat Res* 2004 ; 559 : 29-37.
- Somers CM, Sharma R, Quinn JS, *et al.* Gamma radiation-induced heritable mutations at repetitive DNA loci in out-bred mice. *Mutat Res* 2004 ; 568 : 69-78.
- Speiser B, Rubin P, Casarett G. Aspermia following lower truncal irradiation in Hodgkin's disease. *Cancer* 1973 ; 32 : 692-8.
- Sperling K, Pelz J, Wegner RD, *et al.* Significant increase in trisomy 21 in Berlin nine months after the Chernobyl reactor accident: temporal correlation or causal relation? *BMJ* 1994 ; 309 : 158-62.
- Sperling K, Neitzel H, Scherb H. Evidence for an increase in trisomy 21 (Down syndrome) in Europe after the Chernobyl reactor accident. *Genet Epidemiol* 2012 ; 36 : 48-55.
- Sreetharan S, Thome C, Tharmalingam S, *et al.* Ionizing radiation exposure during pregnancy: effects on postnatal development and life. *Radiat Res* 2017 ; 187 : 647-58.
- Sueur C. *Les Conséquences génétiques des essais nucléaires français dans le Pacifique, chez les petits-enfants des vétérans du Centre d'Expérimentation du Pacifique et des habitants des Tuamotu Gambiers.* Rapport, janvier 2018 : 115 p.
- Tammaing J, Koturbash I, Baker M, *et al.* Paternal cranial irradiation induces distant bystander DNA damage in the germline and leads to epigenetic alterations in the offspring. *Cell Cycle* 2008 ; 7 : 1238-45.
- Tateno H, Mikamo K. Neonatal oocyte development and selective oocyte-killing by X-rays in the Chinese hamster, *Cricetulus griseus*. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1984 ; 45 : 139-49.
- Tateno H, Mikamo K. Effects of neonatal ovarian X-irradiation in the Chinese-hamster. 1. Correlation between the age of irradiation and the fertility span. *J Radiat Res* 1989 ; 30 : 185-90.
- Tawn EJ, Whitehouse CA, Winther JF, *et al.* Chromosome analysis in childhood cancer survivors and their offspring – no evidence for radiotherapy-induced persistent genomic instability. *Mutat Res* 2005 ; 583 : 198-206.
- Tawn EJ, Rees GS, Leith C, *et al.* Germline minisatellite mutations in survivors of childhood and young adult cancer treated with radiation. *Int J Radiat Biol* 2011 ; 87 : 330-40.
- Tease C, Fisher G. X-ray-induced chromosome aberrations in immediately preovulatory oocytes. *Mutat Res* 1986 ; 173 : 211-5.
- Tease C, Fisher G. Cytogenetic and genetic studies of radiation-induced chromosome damage in mouse oocytes. I. Numerical and structural chromosome anomalies in metaphase II oocytes, pre- and post-implantation embryos. *Mutat Res* 1996 ; 349 : 145-53.
- Tindall DJ, Vitale R, Means AR. Androgen binding protein as a biochemical marker of formation of the blood-testis barrier. *Endocrinology* 1975 ; 97 : 636-48.

Ullrich RL. Effects of split doses of X rays or neutrons on lung tumor formation in RFM mice. *Radiat Res* 1980 ; 83 : 138-45.

Uma Devi P. Comments on the paper "Adaptive response in embryogenesis" by Wang *et al.*, *Radiat. Res.* 150, 120-122 (1998). *Radiat Res* 1999 ; 151 : 121.

UNSCEAR. *Genetic and somatic effects of ionizing radiation. United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation. Unscear 1986 Report.* Report to the General assembly, with annexes. United Nations, New York, 1986.

UNSCEAR. *Hereditary effects of radiation. United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation. Unscear 2001 Report.* Report to the General assembly, with scientific annex. United Nations, New York, 2001.

van Beek ME, Davids JA, de Rooij DG. Variation in the sensitivity of the mouse spermatogonial stem cell population to fission neutron irradiation during the cycle of the seminiferous epithelium. *Radiat Res* 1986 ; 108 : 282-95.

Van Der Meer Y, Huiskamp R, Davids JA, *et al.* The sensitivity to X rays of mouse spermatogonia that are committed to differentiate and of differentiating spermatogonia. *Radiat Res* 1992 ; 130 : 296-302.

Vance MM, Wiley LM. Gap junction intercellular communication mediates the competitive cell proliferation disadvantage of irradiated mouse preimplantation embryos in aggregation chimeras. *Radiat Res* 1999 ; 152 : 544-51.

Verreet T, Rangarajan JR, Quintens R, *et al.* Persistent impact of in utero irradiation on mouse brain structure and function characterized by MR imaging and behavioral analysis. *Front Behav Neurosci* 2016 ; 10 : 83.

Vilariño-Güell C, Smith AG, Dubrova YE. Germline mutation induction at mouse repeat DNA loci by chemical mutagens. *Mutat Res* 2003 ; 526 : 63-73.

Vorobtsova IE, Kitaev EM. Urethane-induced lung adenomas in the first-generation progeny of irradiated male mice. *Carcinogenesis* 1988 ; 9 : 1931-4.

Vorobtsova IE, Aliyakparova LM, Anisimov VN. Promotion of skin tumors by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two generations of descendants of male mice exposed to X-ray irradiation. *Mutat Res* 1993 ; 287 : 207-16.

Wallace WHB, Shalet SM, Hendry JH, *et al.* Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood – the radiosensitivity of the human oocyte. *Br J Radiol* 1989 ; 62 : 995-8.

Wallace WHB, Thomson AB, Kelsey TW. The radiosensitivity of the human oocyte. *Hum Reprod* 2003 ; 18 : 117-21.

Wallace WHB, Thomson AB, Saran F, *et al.* Predicting age of ovarian failure after radiation to a field that includes the ovaries. *Int J Radiat Oncol* 2005 ; 62 : 738-44.

Warner P, Wiley LM, Oudiz DJ, *et al.* Paternally inherited effects of gamma radiation on mouse preimplantation development detected by the chimera assay. *Radiat Res* 1991 ; 128 : 48-58.

Waxman J. Chemotherapy and the adult gonad – a review. *J Roy Soc Med* 1983 ; 76 : 144-8.

Weissenborn U, Streffer C. Analysis of structural and numerical chromosomal anomalies at the first, second, and third mitosis after irradiation of one-cell mouse embryos with X-rays or neutrons. *Int J Radiat Biol* 1988 ; 54 : 381-94.

WHO (World Health Organization). *Health effects of the Chernobyl accident and special health care programmes. Report of the UN Chernobyl forum expert group "Health"*. Geneva : World Health Organization, 2006.

Wiley LM, Baulch JE, Raabe OG, *et al.* Impaired cell proliferation in mice that persists across at least two generations after paternal irradiation. *Radiat Res* 1997 ; 148 : 145-51.

Winther JF, Boice JD, Jr., Thomsen BL, *et al.* Sex ratio among offspring of childhood cancer survivors treated with radiotherapy. *Br J Cancer* 2003 ; 88 : 382-7.

Winther JF, Boice JD Jr, Svendsen AL, *et al.* Spontaneous abortion in a Danish population-based cohort of childhood cancer survivors. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 4340-6.

Winther JF, Boice JD, Jr., Frederiksen K, *et al.* Radiotherapy for childhood cancer and risk for congenital malformations in offspring: a population-based cohort study. *Clin Genet* 2009 ; 75 : 50-6.

Yamada T, Yukawa O, Matsuda Y, *et al.* Changes in radiosensitivity of the in vitro fertilized mouse ova during zygotic stage from fertilization to first cleavage. *J Radiat Res* 1982 ; 23 : 450-6.

Zheng H, Olive PL. Influence of oxygen on radiation-induced DNA damage in testicular cells of C3H mice. *Int J Radiat Biol* 1997 ; 71 : 275-82.

Zhong DZ, Pei C, Xiu-Qin L. Neurobehavioral study of prenatal exposure to hyperthermia combined with irradiation in mice. *Neurotoxicol Teratol* 1996 ; 18 : 703-9.

IV

Connaissances sur l'estimation
d'une exposition aux radiations
ionisantes et sur leurs effets
cellulaires et moléculaires

9

Méthodes physiques de dosimétrie rétrospective

Dans ce chapitre, il s'agit de présenter les techniques de dosimétrie rétrospective dites physiques et de discuter de la pertinence et l'apport potentiel de ces techniques dans le contexte de la reconstitution des doses reçues par les populations de Polynésie française suite aux essais nucléaires. Les données fournies par ces techniques ont été utilisées, en complément d'autres approches, pour reconstituer les doses aux individus liées à une exposition externe ou pour valider des méthodes d'évaluation de doses dans le cadre d'études épidémiologiques ou de suivis sanitaires de populations exposées. Les principales études dans lesquelles ces méthodes ont pu être mises en œuvre concernent l'exposition de populations et de travailleurs du nucléaire suite aux accidents nucléaires de Tchernobyl, du complexe industriel de Mayak ou suite aux essais nucléaires au Kazakhstan et aux États-Unis.

Les méthodes de dosimétrie décrites et discutées reposent sur l'utilisation de phénomènes physiques pour l'analyse des échantillons étudiés et la quantification de la dose absorbée, que ces échantillons soient issus de prélèvements biologiques humains (par ex. émail dentaire) ou de prélèvements réalisés dans l'environnement (par ex. briques et porcelaines). C'est en ce sens que ces méthodes dites physiques se distinguent des méthodes dites de dosimétrie biologique qui utilisent des processus et des observables biologiques comme la fréquence de chromosomes dicentriques dans les lymphocytes par exemple, présentée dans le chapitre 10 (« Dosimétrie biologique »). Les méthodes d'analyse présentées permettent d'étudier des phénomènes physiques induits dans des matrices solides spécifiquement par une irradiation aux rayonnements ionisants. En établissant une relation entre l'intensité du phénomène physique considéré à une dose absorbée dans le matériau considéré, il est possible de déterminer la dose absorbée dans des échantillons constitués du même matériau.

Préambule à la description des techniques de dosimétrie rétrospective

La dosimétrie rétrospective se rapporte à l'estimation de dose due à des expositions passées et limitées dans le temps (bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, accident de surexposition en radiothérapie...) ou à des expositions sur de longues périodes, passées ou n'ayant pas encore pris fin (résidents des territoires contaminés). On comprend aisément que des situations très variées, tant en durée, qu'en niveau de dose ou encore qu'en type de rayonnement peuvent être adressées par les techniques de dosimétrie rétrospective.

Les techniques de dosimétrie rétrospective ne sont pertinentes que pour estimer les doses liées à une exposition externe. Les expositions liées aux retombées radioactives des essais nucléaires sont la combinaison d'une exposition interne et externe. Les techniques de dosimétrie interne ne sont pas abordées dans ce chapitre. Cependant, dans certains cas, la contamination interne pouvant significativement affecter l'estimation de la dose externe, ce point sera discuté notamment pour l'interprétation des analyses des échantillons biologiques.

Il faut également mentionner que des techniques de dosimétrie différentes sont considérées selon le type de rayonnements impliqués. Dans le cas d'une exposition avec une composante neutronique, des techniques spécifiques sont généralement considérées, telles que celles utilisées pour la quantification des radioéléments induits par l'interaction des neutrons avec la matière (activation neutronique). La quantification lorsque les demi-vies des radioéléments sont suffisamment longues peut être réalisée par le biais de comptages des émissions de rayonnements lors de la décroissance radioactive (comptage bêta et spectrométries gamma ou alpha) ou directement par spectrométrie de masse. Ces techniques ont été par exemple employées pour l'estimation des doses neutron pour les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki (Rühm et coll., 1998) ou lors d'accident de criticité (McLaughlin et coll., 2000). Dans le contexte de cette expertise collective, comme aucune contribution due au neutron n'est à considérer, ces techniques spécifiques ne seront donc pas développées et discutées.

Les deux principales techniques d'analyses considérées dans la littérature dans des contextes similaires à celui de la Polynésie française sont d'une part la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE) et d'autre part la luminescence stimulée thermiquement ou optiquement (Simon et coll., 2007 et 2010 ; Romanyukha et Regulla, 1996).

Ces deux techniques permettent d'après la littérature d'estimer des doses dans un éventail très large de matériaux (Tromprier et coll., 2009 ; Woda et coll., 2009) et pour des applications très variées (datation de fossile et de sédiments, contrôle dosimétrique de faisceau, dosimétrie d'accident radiologique, exposition chronique...) (Ikeya, 1993).

Cependant, le contexte de l'étude impose un certain nombre de critères évidents quant au choix des matériaux d'intérêt analysables. En effet, il est nécessaire que :

- les matériaux considérés aient été présents sur le site considéré sur toute la période d'exposition ;
- les matériaux n'aient pas été manipulés ou déplacés ;
- l'information stockée dans le matériau suite à l'irradiation soit stable dans le temps ;
- les niveaux de doses mesurables soient compatibles avec les niveaux de doses estimés ;
- les niveaux d'incertitudes soient suffisamment faibles pour que l'information dosimétrique soient pertinente et exploitable ;
- les matériaux puissent être prélevés, car les analyses ne peuvent être réalisées *in situ*.

Au final, avec ces critères, un nombre très limité de matériaux a été considéré pour la spectroscopie par RPE et pour la luminescence dans des contextes similaires.

Ainsi, la spectroscopie RPE n'a été considérée que pour l'analyse de fragments d'émail dentaire issus de dents extraites pour raisons médicales. En effet, l'émail dentaire satisfait à l'ensemble des critères mentionnés ci-dessus. Les radicaux de l'émail dentaire sont extrêmement stables, à tel point qu'ils sont également utilisés pour la datation de fossiles de dents de mammifères. De ce fait, l'émail permet de mesurer la dose cumulée sur toute la vie de la dent y compris les expositions d'origine médicale (radiographie et panoramique dentaire par exemple), ce qui peut induire des biais lors de l'interprétation des doses mesurées. Les doses mesurables peuvent être aussi faibles que quelques dizaines de mGy dans le meilleur des cas (Wieser et coll., 2005 et 2006a). D'un point de vue dosimétrique, l'émail dentaire présente les meilleures caractéristiques parmi tous les matériaux utilisés en dosimétrie RPE. Mais du fait du caractère invasif évident du prélèvement des dents, le prélèvement est uniquement justifié pour raisons médicales. Le dernier critère de choix des matériaux listés précédemment n'est en fait pas complètement satisfait. Cette technique, bien que performante et bien documentée,

n'a pas pu être utilisée à grande échelle pour estimer des doses individuelles ; elle a été principalement utilisée pour valider les méthodes d'estimation de doses comme le montre la figure 9.1 (Chumak et coll., 2005 ; Romanyukha et coll., 2006 ; Ivannikov et coll., 2014) ou pour l'étude de groupe de population limitée (Skvortsov et coll., 2006 ; Zhumadilov et coll., 2016).

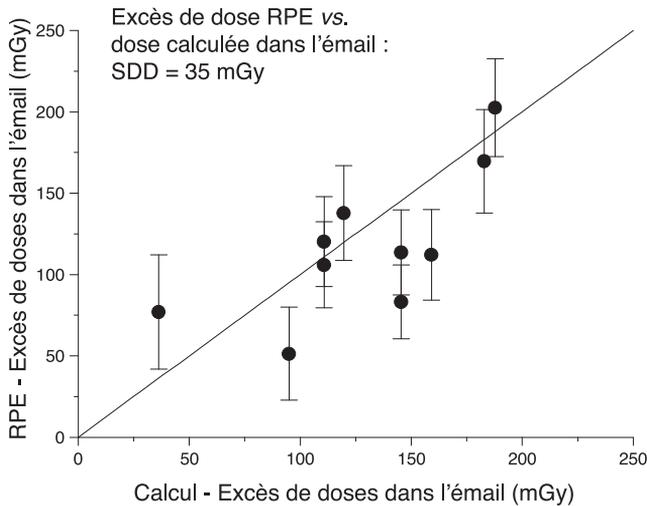


Figure 9.1 : Comparaison des excès de doses estimés sur la base de mesure d'émail dentaire par RPE avec les excès de dose estimée par calcul (Ivannikov et coll., 2014)

Une droite de pente égale à l'unité a été ajoutée pour visualiser l'accord des mesures avec le calcul. L'excès de doses individuelles est obtenu après correction de la dose dans l'émail afin de prendre en compte la contribution à la dose du bruit de fond radiologique naturel durant la vie de la dent.

Les techniques de luminescence peuvent être également appliquées à des matériaux biologiques tel que l'émail dentaire, mais les limites de détection associées (quelques Gy) sont beaucoup plus élevées que pour la spectroscopie RPE et le signal mesuré est par ailleurs instable (Dewitt et coll., 2010 ; Sholom et Desrosiers, 2014). Un certain nombre de matériaux (quartz, feldspath) utilisés initialement pour des applications en datation (couches sédimentaires, coulées de lave, dunes, fossiles...) du fait de la stabilité des signaux, présentent également des limites de détection de l'ordre d'une dizaine de mGy (Stoneham et coll., 1985) et sont présents dans des matériaux de construction ou dans des objets de la vie quotidienne (Bailiff, 1997 ; Bailiff et coll., 2000 ; Bailiff et Mikhailik, 2004 ; Göksu et Bailiff, 2006). De ce fait, les quartz présents dans les briques ainsi que les céramiques (isolateurs électriques, lavabo, cuvette de toilette, vaisselle...) ont été utilisés comme des dosimètres de zone ou d'ambiance (Stoneham, 1985 ; Haskell et coll., 1994 ; Takada et coll., 1999). L'interprétation des doses mesurées dans les matériaux et

l'estimation des doses aux individus à partir de ces données sont complexes et nécessitent un recueil d'information complet et précis auprès des populations (Meckbach et coll., 1996 ; Degteva et coll., 1994 et 2000 ; ICRU, 2002 ; Jacob et coll., 2003). Ce chapitre se limitant uniquement à la description des techniques de dosimétrie, l'analyse des données et le calcul des doses individuelles ne sont pas abordés (voir le chapitre 3 « Reconstructions dosimétriques dans les études sur les essais nucléaires menés en Polynésie française »).

Spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE)

Principe de la spectroscopie RPE

La spectroscopie RPE est une technique d'analyse non destructive capable d'identifier et de quantifier la concentration de radicaux ou de défauts dans un matériau solide, dans des solutions ou dans un gaz. Le principe est basé sur la propriété des électrons non appariés à absorber, puis réémettre l'énergie d'un rayonnement électromagnétique de type micro-onde lorsqu'ils sont placés dans un champ magnétique externe (figure 9.2). Cette propriété est analogue à celle des noyaux atomiques en résonance magnétique nucléaire (RMN). D'un point de vue pratique, c'est la dérivée première de l'absorption de la micro-onde qui est mesurée, une modulation en fréquence étant appliquée pour augmenter le rapport signal sur bruit. Une description détaillée de cette technique de spectroscopie et de ses multiples applications est documentée dans les ouvrages de P. Bertrand (Bertrand, 2010, 2014).

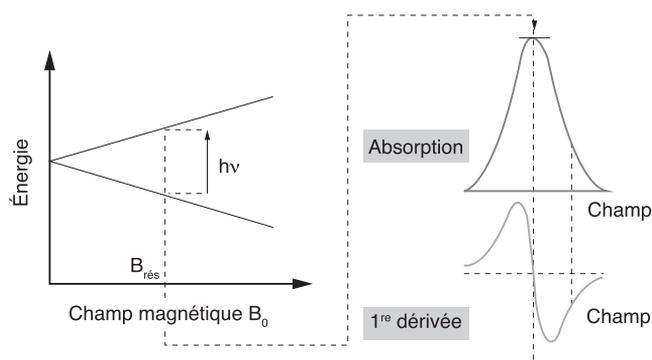


Figure 9.2 : Levée de dégénérescence des spins électroniques et spectre d'absorption du rayonnement micro-onde, et sa dérivée première

Principe de la dosimétrie par RPE

Les interactions des rayonnements ionisants avec la matière génèrent des entités paramagnétiques par excitation et ionisation des atomes et par rupture des liaisons entre atomes. Ces entités, radicaux, défauts ou ions, peuvent être détectés par spectroscopie RPE lorsque leur durée de vie est suffisamment longue. Les espèces paramagnétiques radio-induites sont généralement créées en proportion de la dose absorbée dans le matériau. Selon ce principe, il est possible d'établir une relation entre la dose absorbée et l'intensité du signal d'absorption en mesurant des échantillons irradiés à des doses connues. En dosimétrie RPE, notamment pour l'émail dentaire, il est possible d'établir des courbes d'étalonnage dites universelles, permettant à partir de la mesure d'une intensité de signal dans un échantillon d'en déterminer la dose correspondante.

Dosimétrie RPE sur l'émail dentaire

L'émail dentaire est principalement constitué de cristaux d'hydroxyapatite $(Ca)_{10}(PO_4)_6(OH)_2$ (96 % en masse) et également d'eau (3 %) et de matière organique (1 %). Les radicaux formés sous irradiation et utilisés en dosimétrie ne sont pas formés à partir de l'hydroxyapatite, mais à partir d'élément à l'état de traces (ions carbonates) contenus dans cette matrice.

L'émail dentaire présente de nombreux avantages :

- le signal induit par irradiation est considéré comme spécifique de l'interaction des rayonnements ionisants ;
- la composante du signal radio-induit utilisé en dosimétrie est extrêmement stable dans le temps (demi-vie de l'ordre de 10^7 années), ce qui est une propriété rare ;
- la production d'espèces paramagnétiques par unité de dose est très importante, ce qui permet de détecter des doses relativement faibles (la limite de détection est de l'ordre de 30-50 mGy pour 100 mg d'échantillon), les doses annuelles reçues sur l'émail en conditions normales sont de l'ordre de quelques mGy qui se cumulent au fil des années ;
- l'augmentation de l'intensité du signal radio-induit avec la dose est considérée comme linéaire et la variabilité inter-échantillon relativement faible (écart-type de l'ordre de 10 %), ce qui permet l'utilisation de courbes d'étalonnage préétablies (Wieser et coll., 2001).

La figure 9.3 présente le spectre RPE d'un échantillon d'émail dentaire ayant reçu une dose de 500 mGy et sa décomposition dans ces deux composantes principales (signal « natif » ou endogène et signal radio-induit).

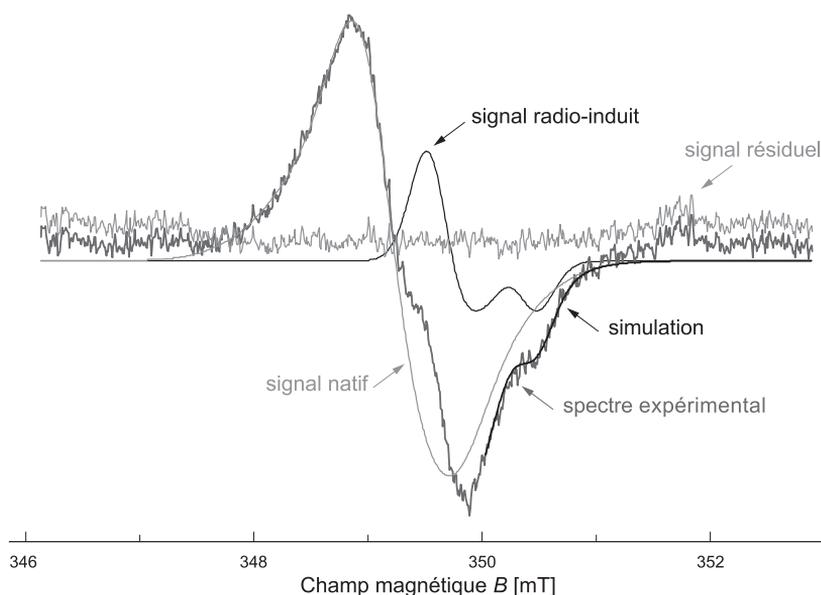


Figure 9.3 : Spectre RPE bande X d'un échantillon d'émail dentaire ayant reçu une dose de 500 mGy. La mesure est réalisée à température ambiante et à une puissance micro-onde de 2 mW (Bahain et coll., 2014)

Le champ magnétique B est exprimé en milli-Tesla (mT). Le signal est décomposé en sa composante radio-induite et sa composante dite « native ».

Les échantillons sont mesurés sous forme de petit grain d'émail ou de poudre dans des tubes de mesure de quelques mm de diamètre introduits dans une cavité de mesure dite cavité résonante. Préalablement à la mesure, il s'agit donc, à partir de la dent prélevée de préparer des échantillons mesurables. Les protocoles de préparation sont très précisément décrits et documentés et ont fait l'objet d'un travail d'harmonisation (IAEA, 2002 ; ISO, 2020⁷⁹). La pratique de la dosimétrie RPE a fait l'objet d'une première norme ISO portant sur les minima requis et une deuxième norme spécifique à la dosimétrie RPE sur l'émail dentaire est en cours de finalisation. Cette dernière norme décrit les différentes étapes de la préparation des échantillons à l'estimation de la dose et des incertitudes associées. Lors de la détermination de l'intensité du signal radio-induit et donc de la dose associée, plusieurs effets parasites peuvent

79. ISO 13304-1:2020. Norme internationale ISO. Radioprotection – Critères minimaux pour la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE) pour la dosimétrie rétrospective des rayonnements ionisants – Partie 1 : principe généraux. ISO 13304-1, deuxième édition 2020-07-01.

ISO 13304-2:2020. Norme internationale ISO. Radioprotection – Critères minimaux pour la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE) pour la dosimétrie rétrospective des rayonnements ionisants – Partie 2 : Dosimétrie ex vivo à partir de l'émail dentaire humain. ISO 13304-2, première édition, 2020-06-01.

induire un biais sur le résultat final (stress mécanique au moment de la préparation, exposition au rayonnement UV, contamination interne notamment au ^{90}Sr , présence de caries, d'implants dentaires...). L'ensemble de ces biais potentiels a fait l'objet de nombreuses études, ce qui permet soit de prendre en compte ces effets, soit de les éviter ou de les limiter (IAEA, 2002). Une revue récente et très détaillée de la littérature de ces 30 dernières années est consacrée à la mesure de l'émail dentaire par RPE (Fattibene et Callens, 2010).

La dosimétrie RPE a également fait l'objet de programmes de comparaison inter-laboratoires ayant pour objectifs d'évaluer et d'améliorer les performances de la technique et de tester les capacités des différents laboratoires (Wieser et coll., 2000a, 2005 et 2006a ; Hoshi et coll., 2007 ; Ivannikov et coll., 2007). Parmi toutes les techniques de dosimétrie physique rétrospective, la RPE sur l'émail dentaire est certainement la technique la mieux établie. Cependant, si la quantification de la dose absorbée dans les échantillons est bien maîtrisée, l'interprétation de l'information peut être compliquée, notamment pour déterminer l'exposition due à une source additionnelle artificielle comme celles liées aux retombées radioactives d'accidents ou d'essais nucléaires.

En effet, la dose absorbée dans l'échantillon est la résultante de différentes contributions :

- le bruit de fond naturel (hors exposition artificielle) avec une contribution comprise entre 0,9 et 1,7 mGy par an (NCRP, 1997), intégrée sur la vie de la dent. La contribution du bruit de fond naturel peut être affinée en prenant en compte la mesure du bruit de fond ambiant externe ;
- les expositions médicales peuvent contribuer notablement. Selon le type d'examen, d'appareillage et selon les réglages, la dose absorbée dans l'émail a été estimée entre 2 et 70 mGy par examen (Sholom et coll., 1997 ; Aragno et coll., 2000). L'analyse séparée de la partie linguale et externe de la dent permet de mettre en évidence une exposition aux rayonnements X de basse énergie comme ceux utilisés en radiologie. Mais l'estimation des doses médicales sera d'autant plus précise que l'historique radiologique est renseigné et détaillé que ce soit pour l'imagerie médicale ou en thérapie. En l'absence d'information, il est difficile d'interpréter les doses significativement supérieures aux doses estimées dues au bruit de fond naturel ;
- le rayonnement UV peut contribuer significativement à une dose apparente (Nilsson et coll., 2001). Les dents les moins exposées à la lumière du jour (molaires) sont donc préférées pour réaliser ce type d'analyse. Certains traitements dentaires utilisent également des lampes UV ou des lasers qui peuvent localement générer des radicaux ;

- les doses liées à l'ingestion ou l'inhalation de particules radioactives. Dans certains cas, les contaminants radioactifs peuvent significativement augmenter la dose déposée dans l'émail dentaire, ce qui ne permet plus de relier la dose estimée dans l'émail à une dose dite « externe » induite par les émissions radiatives des dépôts radioactifs dans l'environnement. C'est le cas du strontium 90 (^{90}Sr), émetteur bêta, qui possède des propriétés chimiques proches de celles du calcium, ce qui implique une fixation préférentielle dans l'émail dentaire lors de la croissance des dents ou dans la dentine (partie interne de la dent) avec des dépôts de dose localisés du fait du faible parcours du rayonnement bêta dans ces tissus. Ces dépôts localisés peuvent induire des doses locales significatives, non représentatives de l'exposition corps entier. De ce fait, l'interprétation des doses mesurées dans l'émail doit se faire avec précaution et nécessite bien souvent des mesures et calculs supplémentaires (Simon et coll., 2007). De telles contaminations ont eu lieu par exemple dans le bassin de la rivière Techa en Russie (Romanyukha et coll., 2001 ; Jacob et coll., 2003).

La RPE sur l'émail dentaire est une technique reconnue pour l'estimation de doses liées à une exposition externe que celle-ci soit récente ou ancienne, élevée ou faible. Cependant, l'interprétation des doses absorbées peut souvent être complexe, notamment lorsqu'il s'agit de mettre en évidence des niveaux faibles de surexposition. Pour interpréter au mieux les données dosimétriques, il est nécessaire de disposer au minimum des informations suivantes :

- âge du donneur ;
- nombre et type d'examens radiologiques au niveau de la tête ;
- nomenclature de la dent pour évaluer la date de sa formation ;
- raisons ayant conduit à l'extraction de la dent et statut sanitaire ;
- historique des traitements sur la dent et à proximité ;
- information sur d'éventuels traitements en radiothérapie ou d'examen en radiologie interventionnelle ;
- estimation de l'exposition professionnelle le cas échéant ;
- historique des lieux de résidence du donneur.

Nouvelles approches en dosimétrie RPE sur l'émail dentaire

L'une des principales limitations de cette technique est le caractère invasif du prélèvement. Au cours de ces 20 dernières années, des techniques de mesure dites *in vivo* ont été développées (Miyake et coll., 2016). Ces dispositifs permettent une mesure de la surface de la dent directement dans la cavité buccale d'un individu. Si l'approche semblait prometteuse d'un point de vue pratique,

ces techniques n'ont jamais pu atteindre les niveaux requis de sensibilité et d'incertitudes pour pouvoir être utilisées dans le cadre d'études épidémiologiques, ni même d'ailleurs pour des situations d'urgences radiologiques.

Une autre approche a été proposée plus récemment. Elle consiste à réduire la quantité d'échantillon d'émail nécessaire à une analyse RPE. L'approche conventionnelle en dosimétrie utilise des spectromètres RPE fonctionnant avec des micro-ondes de l'ordre de 9,8 GHz (bande X). La taille et la sensibilité des cavités de mesure de ces machines sont optimum pour les masses de l'ordre de 100 mg habituellement collectées sur une dent. Les échantillons de masse inférieure à 100 mg n'ont pas été considérés dans la plupart des études, ce qui peut représenter dans le cadre d'études épidémiologiques une perte non négligeable d'information. En augmentant la fréquence de la micro-onde, typiquement 34 GHz (bande Q), on réduit d'autant la taille de la cavité et, dans ce cas, la sensibilité des cavités associées est optimale pour des échantillons de quelques mg seulement. Cette approche a été appliquée avec succès à l'émail dentaire (Romanyukha et coll., 2007, 2014 ; Trompier et coll., 2011 ; De et coll., 2013). Les limites de détection associées à la RPE en bande Q sont de l'ordre de quelques centaines de mGy pour 5 mg d'échantillons. Les mini-biopsies d'émail dentaire sont prélevées très facilement en quelques minutes. L'IRSN a déjà réalisé avec cette technique une dizaine d'expertises, qui n'auraient pas pu être réalisées avec la méthode conventionnelle (par ex. : IAEA, 2018). Lorsque cette technique aura atteint le niveau de maturité de la RPE en bande X, on peut espérer que les limites de détection soient équivalentes. Si tel était le cas, la RPE en bande Q permettrait d'élargir de manière considérable les capacités de dosimétrie rétrospective en support aux études épidémiologiques ou au suivi de populations exposées à de faibles niveaux de dose.

Conclusions sur les aspects techniques de la dosimétrie RPE sur l'émail dentaire

Si cette technique est la plus aboutie et la plus mature des différentes techniques de dosimétrie rétrospective physique, son application reste, pour le moment, limitée par le caractère invasif du prélèvement. L'interprétation des données dosimétriques, lorsque les doses sont significativement supérieures aux doses attendues selon une exposition au bruit de fond naturel est complexe et nécessite de disposer d'informations détaillées et complètes sur le donneur. À l'inverse, lorsque les doses sont du niveau de celles attendues pour le seul bruit de fond naturel, il est relativement aisé de conclure à une absence d'exposition significative.

Luminescence stimulée thermiquement ou optiquement (TL/OSL)

Principe de la luminescence

La luminescence est un phénomène physique lié à la capacité de cristaux (typiquement pour des matériaux naturels tels des quartz et des feldspaths) d'accumuler l'énergie cédée par l'interaction des rayonnements ionisants et de restituer cette énergie sous forme de lumière selon différents modes de stimulation (électrique, thermique, chimique, mécanique ou lumineuse). Lorsque la stimulation est réalisée thermiquement, on parle de luminescence stimulée thermiquement (LST) ou de thermoluminescence (TL). Pour une stimulation optique, c'est-à-dire en utilisant une source lumineuse (lumière bleue, verte...), on parle de luminescence stimulée optiquement (LSO). La TL et la LSO sont les deux principales techniques de luminescence utilisées en dosimétrie.

Les principes de la luminescence sont complexes mais sont souvent décrits de manière simplifiée par un schéma en bandes d'énergies (figure 9.4). Dans un solide, les niveaux d'énergie peuvent être représentés par de larges bandes empilées les unes sur les autres. En effet, considérons un matériau non conducteur possédant une bande de conduction et une bande de valence séparées par une bande interdite possédant toutefois des pièges spécifiques (un cristal n'est jamais parfait, il contient de très grandes quantités d'impuretés et de défauts ponctuels dont certains peuvent constituer des sites « pièges » pour les électrons libérés par l'irradiation). Initialement, les

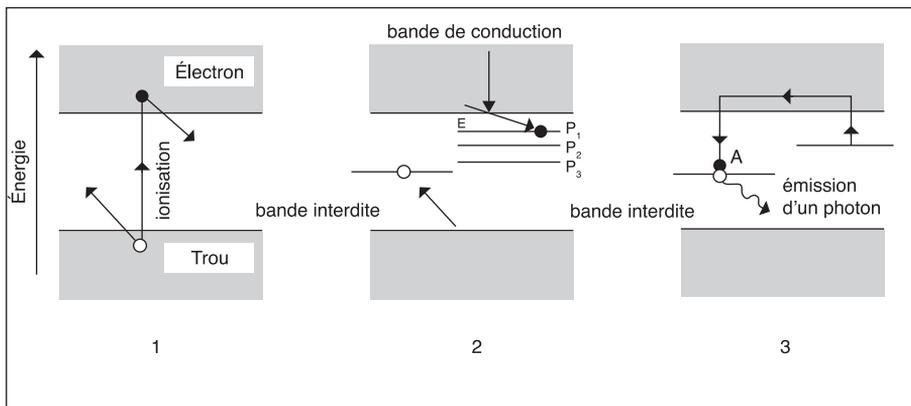


Figure 9.4 : Représentation schématique du modèle des bandes pour expliquer le phénomène de luminescence

électrons se trouvent dans la bande de valence. Les rayonnements ionisants permettent de dissocier une paire électron-trou, les électrons passent de la bande de valence à la bande de conduction puis « tombent » dans les pièges situés dans la bande interdite.

Sous l'effet d'une stimulation externe, les électrons repassent dans la bande de conduction puis redescendent dans la bande de valence. La recombinaison avec les trous est associée avec une émission de photons lumineux qui constituent le signal de luminescence.

Principe de la dosimétrie par luminescence

La dosimétrie par luminescence repose sur la capacité des cristaux à accumuler les effets générés par irradiation. L'énergie stockée est proportionnelle à la dose absorbée par l'échantillon. Après stimulation, l'intensité de la luminescence est proportionnelle à l'énergie absorbée à la dose d'irradiation accumulée au cours du temps. Cette technique est destructive. Contrairement à la RPE, l'échantillon ne peut être analysé qu'une seule fois. Les pièges sont vidés, ce qui réinitialise les capacités de stockage de l'échantillon. Cette propriété est particulièrement intéressante pour la dosimétrie rétrospective, notamment dans les matériaux de construction, tels que les briques et les tuiles dans les poteries. Ainsi, lors de leur fabrication, les quartz contenus dans ces matériaux sont chauffés à des températures supérieures à 500 °C permettant de vider tous les pièges et de réinitialiser ce dosimètre naturel. La dose mesurée dans ces matériaux est ainsi la dose accumulée depuis cette remise à zéro. En connaissant la date de fabrication des objets et en déterminant la dose due au bruit de fond naturel, on peut donc, en mesurant la dose totale dans le matériau, en déduire la dose accumulée du fait de la présence d'une radioactivité artificielle due à un dépôt autour du point de prélèvement. On comprend aisément que plus la dose liée au bruit de fond naturel est élevée, plus il sera complexe de mettre en évidence des doses faibles. Une part importante de la dose naturellement délivrée dans le matériau est due aux radionucléides présents dans ces matériaux (^{40}K , $^{238}\text{U}/^{232}\text{Th}$ et descendants) qui s'ajoute au bruit de fond ambiant. La dose accumulée annuellement par le quartz présent dans la brique par exemple est de l'ordre de 2 à 4 mGy (ICRU, 2002).

La propriété de remise à zéro du signal présente un autre avantage. En réirradiant l'échantillon à une dose connue, on peut après relecture déterminer une relation directe entre luminescence et dose absorbée dans le matériau. Cette méthode d'étalonnage direct est plus précise que l'utilisation de courbes d'étalonnage réalisées avec des matériaux de même type, qui prend en compte

la variabilité naturelle de la réponse à la dose des matériaux considérés. Avec ces techniques, il est possible d'estimer des doses aussi faibles qu'une dizaine de mGy (Stoneham, 1985). En réalisant des prélèvements sur un nombre suffisant d'emplacements, il est possible, en combinant ces résultats avec des simulations numériques et des cartographies de débit de dose, de reconstituer le champ de rayonnement. Une description détaillée de ces méthodes peut être trouvée dans le rapport ICRU n° 68 (ICRU, 2002), de même que les approches permettant à partir de ces données d'estimer des doses d'exposition. Des programmes de comparaison inter-laboratoires ont également été organisés pour améliorer et valider l'application des techniques de luminescence sur les matériaux de l'environnement (Stepanenko et coll., 2006).

Matériaux utilisés en dosimétrie par luminescence

Pour les raisons expliquées précédemment, les céramiques cuites comme les briques, dalles, les tuiles, poteries et les objets à base de porcelaine sont les principaux matériaux utilisés pour l'application de ces techniques de dosimétrie basées sur la luminescence (Stoneham, 1985 ; Bailiff, 1997 ; Bailiff et coll., 2000 ; Bailiff et Mikhailik, 2004 ; Göksu et Bailiff, 2006).

Synthèse et comparaison des techniques de dosimétrie rétrospective physique

Le tableau 9.I permet de comparer les principales caractéristiques des techniques de dosimétrie décrites précédemment. Il faut considérer que ces deux techniques sont complémentaires et sont généralement utilisées dans une approche globale faisant intervenir d'autres approches, comme la simulation numérique, les recueils d'information par entretiens, les méthodes de dosimétrie interne, etc. Ces deux techniques n'adressent que la problématique de l'exposition externe. Dans la plupart des situations dans lesquelles ces techniques ont été utilisées, à l'exception des accidents radiologiques, l'exposition était combinée (interne et externe). La RPE sur l'émail dentaire peut permettre une évaluation individuelle de la dose reçue, alors que les techniques de luminescence sont utilisées dans une approche environnementale de l'estimation de la dose.

Tableau 9.I : Synthèse et comparaison des principales caractéristiques des techniques de dosimétrie physique décrites (d'après le rapport ICRU n° 68, page 102, tableau 6.1 [ICRU, 2002])

Méthode	Matériau	Type de rayonnement mesuré	Limite de détection	Objet de la mesure	Délai	Remarques
RPE	Émail dentaire	Gamma et X	30-100 mGy	Radical	Pas de limite	Prélèvement invasif
TL/OSL	Céramiques	Gamma	10-50 mGy	Électrons piégés	Pas de limite	Prédose naturelle influence la limite de détection

RPE : Résonance paramagnétique électronique ; TL/OSL : Luminescence stimulée thermiquement ou optiquement.

Bilan des études ayant inclus les techniques de dosimétrie rétrospective physique

Avant de discuter de la pertinence de l'utilisation de ces deux techniques dans le contexte de l'exposition des populations de la Polynésie française aux retombées des essais nucléaires, il convient de passer en revue leurs nombreuses applications. Les tableaux 9.II et 9.III font la synthèse des différentes études ayant utilisé les deux techniques décrites dans ce chapitre. On peut noter qu'un nombre important d'études ont fait appel à ces techniques. De plus, lorsque les doses sont relativement élevées, comme pour les survivants d'Hiroshima et Nagasaki ou pour les liquidateurs de Tchernobyl, la RPE est systématiquement utilisée en complément de la dosimétrie biologique et le cas échéant avec d'autres techniques de reconstitution de dose qui incluent la luminescence. Pour les études de population, notamment en support aux études épidémiologiques, la RPE sur l'émail dentaire a été largement utilisée, que ce soit pour la reconstruction individuelle des doses ou pour la validation des méthodes d'estimation des doses. Cette technique a permis de mettre en évidence des excès de dose par rapport au bruit de fond naturel attendu de quelques dizaines de mGy. Ainsi pour les populations résidant dans les territoires contaminés russes suite à l'accident Tchernobyl, des excès de dose atteignant 70 mGy ont été mis en évidence (Stepanenko et coll., 2003). Une bonne corrélation a été trouvée entre les doses reconstruites et les doses mesurées dans l'émail dentaire avec une déviation moyenne quadratique de 34 mGy entre les deux approches (Ivannikov et coll., 2004). Concernant les études sur la population de la rivière Techa, un excès de dose de 36 ± 29 mGy a par exemple été mis en évidence par Wieser et coll. (2014) et qui est d'après les auteurs en bon accord avec les doses reconstruites par approche analytique. Cependant, dans le cas des doses

Tableau 9.II : Synthèse des études épidémiologiques ayant utilisé la RPE (Résonance paramagnétique électronique) (mise à jour du tableau issu de Fattibene et Callens, 2010)

Étude	Nombre de doses évaluées	Autres méthodes d'évaluation	Références
Survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, Japon	Environ 100	Cytogénétique Reconstitution analytique, activation neutronique et TL/OSL	Ikeya et coll., 1984, 1986 ; Ikeya et Ishii, 1989 ; Tatsumi-Miyajima, 1987 ; Tatsumi-Miyajima et Okajima, 1991 ; Nakamura et coll., 1998
Liquidateurs de Tchernobyl, Ukraine	660	Cytogénétique Reconstitution analytique et TL/OSL	Sholom et coll., 2000 ; Chumak et coll., 1998, 1999, 2005
Liquidateurs de Tchernobyl, Russie	Environ 100	Cytogénétique Reconstitution analytique et TL/OSL	Skvortsov et coll., 2000 ; Sevan'kaev et coll., 2005, 2006
Population des territoires contaminés par les retombées de Tchernobyl, Russie	Environ 2 500	Reconstitution analytique et TL/OSL	Ishii et coll., 1990 ; Serezhenkov et coll., 1992 ; Ivannikov et coll., 1997, 2000, 2004 ; Stepanenko et coll., 1998, 2003 ; Skvortsov et coll., 2000 ; Takada et coll., 2000 ; Gualtieri et coll., 2001
Travailleurs du nucléaire, Mayak, Russie	Environ 100	Dosimétrie individuelle	Romanyukha et coll., 1994, 1996a, b et c, 2000 ; Wieser et coll., 2006b
Population du bassin de la rivière Techa, Russie	Environ 300 + 229	Reconstitution analytique et TL/OSL	Degteva et coll., 2000, 2005 ; Romanyukha et coll., 1996a et b, 2001, 2002a ; Shishkina et coll., 2001, 2003, 2005 ; Tikunov et coll., 2006 ; Tolisykh et coll., 2003 ; Wieser et coll., 1996, 2000a et b, 2006a et b, 2014
Population autour du polygone de test de Sémipalatinsk, Kazakhstan	Environ 30	Reconstitution analytique et TL/OSL	Ivannikov et coll., 2001, 2004, 2006 ; Romanyukha et coll., 2002b ; Simon et coll., 2003 ; Skvortsov et coll., 2006 ; Stepanenko et coll., 2006 ; Zhumadilov et coll., 2006, 2007, 2016
Témoin du test nucléaire Totskoye, Russie	10	-	Romanyukha et coll., 1999
Vicime de l'accident de Goiânia, Brésil	6	Cytogénétique et signes cliniques	Rossi et coll., 2000
Sous-marinier, Russie	40	Cytogénétique	Sevan'kaev et coll., 2006
Population, bruit de fond, Russie	150	-	Ivannikov et coll., 1997 et 2000 ; Skvortsov et coll., 2000
Population, bruit de fond, Inde	50	-	El-Faramawy, 2005

TL/OSL : Luminescence stimulée thermiquement ou optiquement.

Tableau 9.III : Études ayant utilisé les techniques de luminescence

Étude	Autres méthodes d'évaluation	Références
Hiroshima et Nagasaki, Japon		Maruyama et coll., 1987
Population territoire contaminé Tchernobyl, Ukraine	Reconstitution analytique	Baillif et coll., 2004b
Semiplatinsk, Kazakhstan		Baillif et coll., 2004c
Bassin de la rivière Techa, Russie	Reconstitution analytique, mesure de terrain	Bougrov et coll., 1998 ; Degteva et coll., 1994, 2000 ; Jacob et coll., 2003 ; Taranenko et coll., 2003 ; Gökso et coll., 2006
Nevada test site, États-Unis	Reconstitution analytique	Haskell et coll., 1988, 1994 ; Llyod et coll., 1990
Ville de Pripyat, Ukraine	-	Stoneham and coll., 1993

estimées autour de Semipalatinsk, même si celles-ci sont bien plus élevées, les doses mesurées par RPE et estimées par méthode analytique ne sont pas en accord. Pour le village de Dolon par exemple, les doses mesurées par RPE sur les prélèvements d'émail étaient de l'ordre de 140 mGy (au-dessus du bruit de fond naturel), alors que les reconstitutions de dose analytique donnaient des doses de l'ordre de 500 mGy (Stepanenko et coll., 2006). Ces différences observées entre les différentes méthodes ne sont *a priori* pas encore comprises. Cela montre bien toute la difficulté et les limites de l'application de ces méthodes et la nécessité de déployer des approches multi-techniques.

Dans le cas de la luminescence, les doses mesurées dans les matériaux sont intégrées dans une méthode analytique pour estimer ensuite les doses aux populations. Ces méthodes ont certainement permis d'affiner les estimations finales de dose et ont été appliquées également dans de nombreuses études (comme par exemple pour Tchernobyl, rivière Techa, Semipalatinsk, Nevada).

Un nombre important d'études ont été menées visant à évaluer l'impact sanitaire de l'exposition de population à des rejets accidentels de matières radioactives ou à des retombées suite à des accidents nucléaires majeurs ou de tests aériens d'armes nucléaires. Ces études ont fait appel à de nombreuses approches techniques ou méthodologiques pour évaluer les doses aussi précisément que possible. Les techniques de RPE et de luminescence ont été utilisées dans ce cadre comme données d'entrée ou pour valider les approches analytiques et toujours en complément d'autres techniques. Ces techniques de dosimétrie ne se sont valables que pour la composante dite externe de l'exposition.

Conclusion : discussion sur l'application des techniques de dosimétrie physique rétrospective en Polynésie française

Si la contribution de l'exposition externe est considérée comme faible (au plus de l'ordre de quelques mSv), des mesures par RPE pourraient confirmer le cas échéant les niveaux d'exposition. Il est important de considérer que même sans contribution liée aux essais nucléaires par exemple, il est possible d'estimer la dose vie de l'émail (dose intégrée depuis la formation des dents). Ce type d'analyse a été réalisé avec succès sur des populations non exposées. L'aspect le plus complexe restera l'analyse des doses mesurées dans le cas où celles-ci seraient significativement supérieures aux doses attendues du fait du bruit de fond naturel. Dans le cas contraire, l'analyse aura montré que l'exposition externe liée aux retombées est négligeable.

D'un point de vue pratique, ce type de mesures ne peut être envisagé que dans le cadre d'un projet de longue durée, avec des moyens conséquents et avec un soutien technique local pérenne (dentiste par exemple).

L'utilisation des techniques de luminescence est dans un premier temps conditionnée par la présence de matériaux analysables (briques, tuiles en terre cuite, poterie, céramique...). Si tel était le cas, il faudrait évaluer attentivement la pertinence de ces mesures par rapport aux données déjà disponibles. Ces techniques pourraient éventuellement apporter des éléments d'information pour des sites qui n'avaient pas initialement fait l'objet de mesure de terrain mais qui se sont avérés par la suite impactés par les retombées.

En dehors de l'aspect dosimétrie, la revue de la littérature montre que l'émail dentaire conserve l'information d'une contamination au ^{90}Sr , bien au-delà de la vie de l'individu. Si la contamination a lieu au moment de la formation des dents, alors le ^{90}Sr se trouve piégé de manière permanente dans la matrice de l'émail (hydroxyapatite). Des techniques de spectrométrie de masse ou de scintillation liquide peuvent être employées pour mettre en évidence la présence de ^{90}Sr dans des dents prélevées (Badie et coll., 1987). Dans ce type d'étude, il est nécessaire de ne considérer que l'émail dentaire pour la minéralisation des échantillons, le ^{90}Sr n'étant pas fixé définitivement dans la dentine ou dans les racines, ce qui a pour conséquence d'induire un biais minimisant l'activité de ^{90}Sr . En cas de niveau de contamination plus élevé, des systèmes de plaques d'imagerie au phosphore ou basés sur des CMOS⁸⁰ peuvent être utilisés pour mettre en évidence la contamination. Ce type de test devra être réalisé si

80. Complementary Metal Oxide Semiconductor.

des échantillons analysés par RPE présentent des doses anormalement élevées, ou si une contamination au ^{90}Sr est attendue.

Selon la même approche, il pourrait être envisagé d'utiliser la coquille de bécotiers pour monitorer les apports du ^{90}Sr dans le milieu marin. Les analyses réalisées par l'IRSN sur les bécotiers dans le cadre de la surveillance de l'environnement ont concerné uniquement les chairs de ces mollusques. De la même manière que pour l'émail, le ^{90}Sr , du fait de son analogie chimique avec le calcium, devrait être piégé dans la coquille constituée de carbonate de calcium. Les bécotiers pouvant vivre plusieurs centaines d'années et compte tenu de la quantité d'eau filtrée, leurs coquilles pourraient garder la trace des éventuelles contaminations du milieu marin. Comme dans les cernes d'un arbre, il devrait être possible de dater une éventuelle contamination, la coquille pouvant être considérée comme un chrono-indicateur de la contamination.

RÉFÉRENCES

Aragno D, Fattibene P, Onori S. Dental radiography: tooth enamel EPR dose assessment from Rando phantom measurements. *Phys Med Biol* 2000 ; 45 : 2671-83.

Badie C, Arnould J, Sarbach, *et al.* Teneur en ^{90}Sr de dents humaines collectées en Polynésie française. *Radioprotection* 1987 ; 22 : 325-32.

Bahain JJ, Dolo JM, Falguères C. La dosimétrie des rayonnements ionisants. In : Bertrand P, ed. *La spectroscopie de résonance paramagnétique électronique – Applications*. Grenoble : EDP Sciences, 2014 : 1-24.

Bailiff IK. Retrospective dosimetry with ceramics. *Radiat Meas* 1997 ; 27 : 923-41.

Bailiff IK, Bøtter-Jensen L, Correcher V, *et al.* Absorbed dose evaluations in retrospective dosimetry: methodological developments using quartz. *Radiat Meas* 2000 ; 32 : 609-13.

Bailiff IK, Mikhailik VB. The use of calcium silicate bricks for retrospective dosimetry. *Radiat Meas* 2004a ; 38 : 91-9.

Bailiff IK, Stepanenko VF, Göksu HY, *et al.* Comparison of retrospective luminescence dosimetry with computational modelling in two highly contaminated settlements downwind of the Chernobyl NPP. *Health Phys* 2004b ; 86 : 25-41.

Bailiff IK, Stepanenko VF, Göksu HY, *et al.* The application of retrospective luminescence dosimetry in areas affected by fallout from the Semipalatinsk nuclear test site: an evaluation of potential. *Health Phys* 2004c ; 87 : 625-64.

Bertrand P. *La spectroscopie de résonance paramagnétique électronique – Fondements*. Grenoble : EDP sciences, 2010.

Bertrand P. *La spectroscopie de résonance paramagnétique électronique. Applications.* Grenoble : EDP Sciences, 2014.

Bougrov NG, Göksu HY, Haskell EH, *et al.* Issues in the reconstruction of environmental doses on the basis of thermoluminescence measurements in the Techa River side. *Health Phys* 1998 ; 75 : 574-83.

Chumak V, Likhtarev I, Sholom S, *et al.* Chernobyl experience in field of retrospective dosimetry: reconstruction of doses to the population and liquidators involved in the accident. *Radiat Prot Dosim* 1998 ; 77 : 91-5.

Chumak V, Sholom S, Pasalskaya L. Application of high precision EPR dosimetry with teeth for reconstruction of doses to Chernobyl populations. *Radiat Prot Dosim* 1999 ; 84 : 515-20.

Chumak V, Sholom S, Bakhanova E, *et al.* High precision EPR dosimetry as a reference tool for validation of other techniques. *Appl Radiat Isot* 2005 ; 62 : 141-6.

De T, Romanyukha A, Trompier F, *et al.* Feasibility of Q-Band EPR dosimetry in biopsy samples of dental enamel, dentine and bone. *Appl Magn Reson* 2013 ; 44 : 375-87.

Degteva MO, Kozheurov VP, Vorobiova MI. General approach to dose reconstruction in the population exposed as a result of the release of radioactive wastes into the Techa river. *Sci Tot Environ* 1994 ; 142 : 49-61.

Degteva MO, Vorobiova MI, Kozheurov VP, *et al.* Dose reconstruction system for the exposed population living along the Techa River. *Health Phys* 2000 ; 78 : 542-54.

Degteva MO, Anspaugh LR, Akleyev AV, *et al.* Electron paramagnetic resonance and fluorescence in situ hybridization-based investigations of individual doses for persons living at Metlino in the upper reaches of the Techa River. *Health Phys* 2005 ; 88 : 139-53.

Dewitt R, Klein DM, Yukihara EG, *et al.* Optically stimulated luminescence (OSL) of tooth enamel and its potential use in post-radiation exposure triage. *Health Phys* 2010 ; 98 : 432-9.

El-Faramawy NA. Estimation of radiation levels by EPR measurement of tooth enamel in Indian populations. *Appl Radiat Isot* 2005 ; 62 : 207-11.

Fattibene P, Callens F. EPR dosimetry with tooth enamel: a review. *Appl Radiat Isot* 2010 ; 68 : 2033-116.

Göksu HY, Bailiff IK. Luminescence dosimetry using building materials and personal objects. *Radiat Prot Dosim* 2006 ; 119 : 413-20.

Göksu HY, Stepanenko VF, Bailiff IK, *et al.* Intercomparison of luminescence measurements of bricks from Dolon' village: experimental methodology and results of European Study Group. *J Radiat Res* 2006 ; 47 : A29-A37.

Gualtieri G, Colacicchi S, Sgattoni R, *et al.* The Chernobyl accident: EPR dosimetry on dental enamel of children. *Appl Radiat Isot* 2001 ; 55 : 71-9.

Haskell EH, Kaipa PL, Wrenn ME. Pre-dose TL characteristics of quartz inclusions removed from bricks exposed to fallout radiation from atmospheric testing at the Nevada test site. *Nuc Tracks Radiat Meas* 1988 ; 14 : 113-20.

Haskell EH, Bailiff IK, Kenner GH, *et al.* Thermoluminescence measurements of gamma-ray doses attributable to fallout from the Nevada test site using building bricks as natural dosimeters. *Health Phys* 1994 ; 66 : 380-91.

Hoshi M, Toyoda S, Ivannikov A, *et al.* Interlaboratory comparison of tooth enamel dosimetry on Semipalatinsk region : Part 1, general view. *Radiat Meas* 2007 ; 42 : 1005-14.

IAEA (International Atomic Energy Agency). *Use of the electron paramagnetic resonance dosimetry with tooth enamel for retrospective dose assessment. Report of a coordinated research project.* IAEA-TECDOC-1331. Vienna : IAEA, 2002.

IAEA (International Atomic Energy Agency). *The radiological accident in Chilca.* STI/PUB/1776, ISBN 978-92-0-101817-5. Vienna : IAEA, 2018.

ICRU (International Commission on Radiation Units and Measurements). *Retrospective assessment of exposures to ionising radiation.* Report 68, J. I.C.R.U., 2 n° 2, 2002.

Ikeya M. *New Applications of electron spin resonance. Dating, dosimetry and microscopy.* Singapore : World Scientific Publishing, 1993.

Ikeya M, Ishii H. Atomic bomb and accident dosimetry with ESR natural rocks and human tooth in vivo spectrometer. *Appl Radiat Isot* 1989 ; 40 : 1021-7.

Ikeya M, Miyajima J, Okajima S. ESR dosimetry for atomic bomb survivors using shell buttons and tooth enamel. *Jpn J Appl Phys* 1984 ; 23 : L697-9.

Ikeya M, Miki T, Kai A, *et al.* ESR dosimetry of A-bomb radiation using tooth enamel and granite rocks. *Radiat Prot Dosim* 1986 ; 17 : 181-4.

Ishii H, Ikeya M, Okano M. ESR dosimetry of teeth of residents close to Chernobyl reactor accident. *J Nucl Sci Technol* 1990 ; 27 : 1153-5.

Ivannikov AI, Skvortsov VG, Stepanenko VF, *et al.* Wide scale EPR tooth dosimetry. Results and problems. *Radiat Prot Dosim* 1997 ; 71 : 175-80.

Ivannikov AI, Skvortsov VG, Stepanenko VF, *et al.* Tooth enamel EPR dosimetry: sources of errors and their correction. *Appl Radiat Isot* 2000 ; 52 : 1291-6.

Ivannikov AI, Zhumadilov ZH, Gusev BI, *et al.* Individual dose reconstruction among residents living in the vicinity of the Semipalatinsk nuclear test site using EPR spectroscopy of tooth enamel. *Health Phys* 2001 ; 83 : 183-96 (and Erratum in *Health Phys* 2004 ; 86 : 633).

Ivannikov AI, Gaillard-Lecanu E, Tromprier F, *et al.* Dose reconstruction by EPR spectroscopy of tooth enamel: application to the population of Zaborie village exposed to high level of radiation after the Chernobyl accident. *Health Phys* 2004 ; 86 : 121-34.

Ivannikov A, Zhumadilov K, Tieliewuhan E, *et al.* Results of EPR dosimetry for population in the vicinity of the most contaminating radioactive fallout trace after

the first nuclear test in the Semipalatinsk test site. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl. A) : A39-46.

Ivannikov A, Toyoda S, Hoshi M, *et al.* Interlaboratory comparison on tooth enamel dosimetry on Semipalatinsk region: Part 2, effects of spectra processing. *Radiat Meas* 2007 ; 42 : 1015-20.

Ivannikov AI, Skvortsov VG, Stepanenko VF, *et al.* Comparative analysis between radiation doses obtained by EPR dosimetry using tooth enamel and established analytical methods for the population of radioactively contaminated territories. *Radiat Prot Dosim* 2014 ; 159 : 125-9.

Jacob P, Göksu H, Taranenko V, *et al.* On an evaluation of external values in the Techa river dosimetry system (TRDS) 2000. *Radiat Environ Biophys* 2003 ; 42 : 169-74.

Lloyd RD, Gren DC, Simon SL, *et al.* Individual external exposures from Nevada test site fallout for Utah leukemia cases and controls. *Health Phys* 1990 ; 59 : 723-37.

McLaughlin TP, Monahan SP, Pruvost NL, *et al.* *Review of criticality accidents, 2000 Revision*. Los Alamos : National Laboratory, 2000.

Maruyama T, Kumamoto Y, Ichikawa Y, *et al.* Thermoluminescence measurements of gamma rays. In : Roesch WC, ed. *US-Japan joint reassessment of atomic bomb radiation dosimetry in Hiroshima and Nagasaki. DS86. Dosimetry system 1986. Vol. 1*. Hiroshima, Japan : Radiation Effects Research Foundation, 1987 : 143-184.

Meckbach R, Bailiff IK, Göksu HY, *et al.* Calculation and measurement of depth dose distribution in bricks. *Radiat Prot Dosim* 1996 ; 66 : 183-6.

Miyake M, Nakai Y, Yamaguchi I, *et al.* In-vivo radiation dosimetry using portable L band EPR : on-site measurement of volunteers in Fukushima prefecture, Japan. *Radiat Prot Dosim* 2016 ; 72 : 248-53.

Nakamura N, Miyazawa C, Akiyama M, *et al.* A close correlation between electron spin resonance (ESR) dosimetry from tooth enamel and cytogenetic dosimetry from lymphocytes of Hiroshima atomic-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998 ; 73 : 619-27.

NCRP. *Ionizing radiation exposure of the population of the United States*. NCRP Report No. 93. Bethesda, USA : National Council on Radiation Protection and Measurements, 1997.

Nilsson J, Lund E, Lund A. The effects of UV-irradiation on the ESR dosimetry of tooth enamel. *Appl Radiat Isot* 2001 ; 54 : 131-9.

Romanyukha AA, Regulla D. Aspects of retrospective dosimetry. *Appl Radiat Isot* 1996 ; 47 : 1293-7.

Romanyukha AA, Regulla D, Vasilenko E, *et al.* South Ural nuclear workers – comparison of individual doses from retrospective EPR dosimetry an operational personal monitoring. *Appl Radiat Isot* 1994 ; 45 : 1195-9.

Romanyukha AA, Degteva MO, Kozheurov VP, *et al.* Pilot study of the population of the Ural Region by EPR tooth dosimetry. *Radiat Environ Biophys* 1996a ; 35 : 305-10.

Romanyukha AA, Ignatiev EA, Degteva MO, *et al.* Radiation doses from Ural region. *Nature* 1996b ; 381 : 199-200.

Romanyukha AA, Regulla D, Vasilenko, *et al.* Verification of occupational doses at the first nuclear plant in the former Soviet Union. *Appl Radiat Isot* 1996c ; 47 : 1277-80.

Romanyukha AA, Ignatiev EA, Ivanov DV, *et al.* The distance effect on individual exposures evaluated from the Soviet nuclear bomb test at Totskoye test site in 1954. *Radiat Prot Dosim* 1999 ; 86 : 53-8.

Romanyukha AA, Ignatiev EA, Vasilenko EK, *et al.* EPR dose reconstruction for Russian nuclear workers. *Health Phys* 2000 ; 78 : 15-20.

Romanyukha AA, Seltzer SM, Desrosiers M, *et al.* Correction factors in the EPR dose reconstruction for Techa River side residents. *Health Phys* 2001 ; 81 : 554-66.

Romanyukha AA, Mitch MG, Lin ZC, *et al.* Mapping the distribution of Sr-90 in teeth with a photostimulable phosphor imaging detector. *Radiat Res* 2002a ; 157 : 341-9.

Romanyukha AA, Desrosiers MF, Slepchonok OF, *et al.* EPR dose reconstruction of two Kazakh villages near the Semipalatinsk nuclear test site. *Appl Magn Reson* 2002b ; 22 : 347-56.

Romanyukha AA, Schauer DA, Malikov YK. Analysis of current assessments and perspectives of ESR tooth dosimetry for radiation dose reconstruction of the population residing near the Semipalatinsk nuclear test site. *J Radiat Res* 2006 ; 47 : A55-A60.

Romanyukha A, Mitchell CA, Schauer DA, *et al.* Q-band EPR biodosimetry in tooth enamel microsamples: feasibility test and comparison with X-band. *Health Phys* 2007 ; 93 : 631-5.

Romanyukha AA, Tromprier F, Reyes R. Q-band electron paramagnetic resonance dosimetry in tooth enamel: biopsy procedure and determination of dose detection limit. *Radiat Environ Biophys* 2014 ; 53 : 305-10.

Rossi AM, Wafcheck CC, de Jesus EF, *et al.* Electron spin resonance dosimetry of teeth of Goiania radiation accident victims. *Appl Radiat Isot* 2000 ; 52 : 1297-303.

Rühm W, Kellerer AM, Korschinek G, *et al.* The dosimetry system DS86 and the neutron discrepancy in Hiroshima – historical review, present status, and future options. *Radiat Environ Biophys* 1998 ; 37 : 293-310.

Serezhenkov V, Domracheva E, Klevezal G, *et al.* Radiation Dosimetry for residents of the Chernobyl region: a comparison of cytogenetic and electron spin resonance methods. *Radiat Prot Dosim* 1992 ; 42 : 33-6.

Sevan'kaev AV, Lloyd DC, Edwards AA, *et al.* A cytogenetic follow-up of some highly irradiated victims of the Chernobyl accident. *Radiat Prot Dosim* 2005 ; 113 : 152-61.

Sevan'kaev A, Khvostunov I, Lloyd D, *et al.* The suitability of FISH chromosome painting and ESR-spectroscopy of tooth enamel assays for retrospective dose reconstruction. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A75-80.

Shishkina EA, Shved VA, Degteva MO, *et al.* Description of the computer database "tooth" and discussion of requirements for EPR measurements to support a validation study of external doses calculated by use of the Techa river dosimetry system-2000. Urals Research Center for radiation medicine and University of Utah; Chelyabinsk and Salt Lake City. Final report for milestone 2, Project 1.1. Office of Health Studies. U.S. Department of Energy, 2001 : 60 p.

Shishkina EA, Shved VA, Degteva MO, *et al.* Issues in the validation of external dose: background and internal dose components of cumulative dose estimated using the electron paramagnetic resonance (EPR) method. Final report for milestone 7, Part 1. US-Russian Joint Coordinating Committee on Radiation Effects Research. Project 1.1., 2003 : 67 p.

Shishkina EA, Goksu HY, El-Faramawy, *et al.* Assessment of ^{90}Sr concentration in dental tissue using thin-layer beta-particle detectors and verification with numerical calculations. *Radiat Res* 2005 ; 163 : 462-7.

Sholom SV, Chumak VV, Pavlenko J. The doses from diagnostic X-ray procedures in the EPR spectroscopy technique with tooth enamel. In : *Proc. IRPA Regional symposium on radiation protection in neighboring countries of Central Europe*. 8-12 September 1997, Prague : 571-4.

Sholom SV, Chumak VV, Pasalskaja LF. Some aspects of EPR dosimetry of liquidators. *Appl Radiat Isot* 2000 ; 52 : 1283-6.

Sholom SV, Desrosiers MF. EPR and OSL emergency dosimetry with teeth: a direct comparison of two techniques. *Radiat Meas* 2014 ; 71 : 494-7.

Simon SL, Baverstock KF, Lindholm C. A summary of evidence on radiation exposures received near to the Semipalatinsk nuclear weapons test site in Kazakhstan. *Health Phys* 2003 ; 84 : 718-25.

Simon SL, Bailiff IK, Bouville A, *et al.* BiodosEPR-2006 consensus committee report on biodosimetric methods to evaluate radiation doses at long times after exposure. *Radiat Meas* 2007 ; 42 : 948-71.

Simon SL, Bouville A, Kleinerman R. Current use and future needs of biodosimetry in studies of long-term health risk following radiation exposure. *Health Phys* 2010 ; 98 : 109-17.

Skvortsov VG, Ivannikov AI, Stepanenko VF, *et al.* Application of EPR retrospective dosimetry for large-scale accidental situation. *Appl Radiat Isot* 2000 ; 52 : 1275-82.

Skvortsov V, Ivannikov A, Tikunov D, *et al.* Considerations regarding the implementation of EPR dosimetry for the population in the vicinity of Semipalatinsk nuclear test site based on experience from other radiation accidents. *J Radiat Res* 2006 ; 47 : A61-9.

Stepanenko V, Skvortsov V, Tsyb A, *et al.* Thyroid and whole-body dose reconstruction in Russia following the Chernobyl accident: review of progress and results. *Radiat Prot Dosim* 1998 ; 77 : 101-6.

Stepanenko VF, Orlov MY, Petin DV, *et al.* Individual retrospective dosimetry in the settlement with high radioactive contamination. *At Energ* 2003 ; 95 : 503-9.

- Stepanenko VF, Hoshi M, Bailiff IK, *et al.* Around Semipalatinsk nuclear test site: progress of dose estimations relevant to the consequences of nuclear tests (A summary of Third dosimetry workshop on the Semipalatinsk nuclear test site area, RIRBM, Hiroshima University, Hiroshima, 9-11 March 2005). *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl. A) : A1-13 (and the rest of the issue).
- Stoneham D. The Use of porcelain as a low dose background dosimeter. *Nucl Tracks Radiat Meas* 1985 ; 10 : 509-12.
- Stoneham D, Bailiff IK, Göksu Y, *et al.* TL Accident dosimetry measurements on samples from the town of Pripyat. *Nucl Tracks Radiat Meas* 1993 ; 21 : 195-200.
- Takada J, Hoshi M, Nagatomo T, *et al.* External doses of residents near Semipalatinsk nuclear test site. *J Radiat Res* 1999 ; 40 : 337-44.
- Takada J, Hoshi M, Endo S, *et al.* Dosimetry studies in Zaborie village. *Appl Radiat Isot* 2000 ; 52 : 1165-9.
- Taranenko V, Meckbach R, Degteva MO, *et al.* Verification of external exposure assessment for the upper Techa riverside with luminescence measurements and Monte Carlo photon transport modeling. *Radiat Environ Biophys* 2003 ; 42 : 17-26.
- Tatsumi-Miyajima J. ESR dosimetry for atomic bomb survivors and radiologic technologists. *Nucl Instrum Meth A* 1987 ; 257 : 417-22.
- Tatsumi-Miyajima J, Okajima S. Physical dosimetry at Nagasaki: Europium-152 of stone embankment and electron spin resonance of teeth from atomic bomb survivors. *J Radiat Res* 1991 ; 32 (suppl) : 83-98.
- Tikonov DD, Ivannikov AI, Shishkina EA, *et al.* Complex experimental research on internal tooth dosimetry for the Techa river region : a model for ⁹⁰Sr accumulation in human teeth formed by time of intakes. *Radiat Meas* 2006 ; 41 : 565-76.
- Tolstykh EI, Shishkina EA, Degteva MO, *et al.* Age dependencies of Sr-90 incorporation in dental tissues: comparative anr River. *Health Phys* 2003 ; 85 : 409-19.
- Trompier F, Bassinet C, Wieser A, *et al.* Radiation-induced signals analysed by EPR spectrometry applied to fortuitous dosimetry. *Ann Ist Super Sanita* 2009 ; 45 : 287-96.
- Trompier F, Bassinet C, Della Monaca S, *et al.* Overview of physical and biophysical techniques for accident dosimetry. *Radiat Prot Dosim* 2011 ; 144 : 571-4.
- Wieser A, Romanyukha A, Degteva M, *et al.* Tooth enamel as a natural beta dosimeter for bone seeking radionuclides. *Radiat Prot Dosim* 1996 ; 65 : 413-6.
- Wieser A, Mehta K, Amira S, *et al.* The second international intercomparison on EPR tooth dosimetry. *Radiat Meas* 2000a ; 32 : 549-57.
- Wieser A, Aragno D, Baiankine S, *et al.* Dose reconstruction for workers of Mayak and for the Techa river population. GSF-Report19/00. GSF-National Research Center for Environment and Health, Neuherberg, 2000b.
- Wieser A, El-Faramawy N, Meeckbach R. Dependencies of the radiation sensitivity of human tooth enamel in EPR dosimetry. *Appl Radiat Isot* 2001 ; 54 : 793-99.
- Wieser A, Debuyst R, Fattibene P, *et al.* The third international intercomparison on EPR tooth dosimetry: Part 1, general analysis. *Appl Radiat Isot* 2005 ; 62 : 163-71.

Wieser A, Debuyst R, Fattibene P, *et al.* The third international intercomparison on EPR tooth dosimetry: Part 2, final analysis. *Radiat Prot Dosim* 2006a ; 120 : 176-83.

Wieser A, Vasilenko E, Fattibene P, *et al.* Comparison of EPR occupational life time external dose assessments for Mayak nuclear workers and film badge dose data. *Radiat Environ Biophys* 2006b ; 44 : 279-88.

Wieser A, Vasilenko E, Aladova E, *et al.* Electron paramagnetic resonance measurements of absorbed dose in teeth from citizens of Ozyorsk. *Radiat Environ Biophys* 2014 ; 53 : 321-33.

Woda C, Bassinet C, Trompier F, *et al.* Radiation-induced damage analysed by luminescence methods in retrospective dosimetry and in emergency response. *Ann Ist Super Sanita* 2009 ; 45 : 297-306.

Zhumadilov K, Ivannikov A, Apsalikov KN, *et al.* Radiation dose estimation by tooth enamel EPR dosimetry for residents of Dolon and Bodene. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A47-53.

Zhumadilov K, Ivannikov A, Apsalikov K, *et al.* Results of tooth enamel EPR dosimetry for population living in the vicinity of the Semipalatinsk nuclear test site. *Radiat Meas* 2007 ; 42 : 1049-52.

Zhumadilov K, Ivannikov A, Stepanenko V, *et al.* EPR dosimetry study for population residing in the vicinity of fallout trace for nuclear test on 7 august 1962. *Radiat Prot Dosim* 2016 ; 172 : 260-4.

10

Dosimétrie biologique

La dosimétrie biologique consiste à estimer la dose reçue par un individu lors d'une exposition, principalement accidentelle, aux rayonnements ionisants à l'aide d'un indicateur biologique. Cette estimation est cruciale en cas d'incertitude sur l'évènement et en l'absence de dosimétrie physique. Elle repose sur l'utilisation d'une courbe dose-effet entre les doses reçues et les indicateurs biologiques étudiés. Elle complète la dosimétrie clinique qui est réalisée dans les premières heures et les premiers jours post-exposition et qui consiste à enregistrer différents signes cliniques et leur évolution après l'exposition : numérations quotidiennes de différents types de cellules circulant dans le sang périphérique, fonctionnement du système nerveux central, alopecie, vomissements, diarrhées (Vorobiev, 1997). Ces observations débutées sur le lieu de l'accident sont informatives sur la gamme de doses d'exposition et apportent des premières informations pour le triage (< 1 Gy, 1-2 Gy, 2-6 Gy, 6-8 Gy, 8-30 Gy, > 30 Gy) et la prise en charge thérapeutique. La dosimétrie biologique est couramment utilisée ; elle permet de préciser la dose d'exposition et offre ainsi une aide à la décision pour la prise en charge et l'estimation des risques à long terme.

Techniques de dosimétrie biologique

Il existe de nombreux indicateurs biologiques de l'exposition aux radiations ionisantes, tels que les mutations (Langlois et coll., 1993 ; Leonhardt et coll., 1997 ; Lin et Weiss, 2001), l'expression génique (Paul et Amundson 2008), la cytogénétique (IAEA, 2011), les protéines telles que γ -H2AX (un marqueur de la réparation de l'ADN) (Viau et coll., 2015), les intermédiaires métaboliques (Patterson et coll., 2008) et ceux résultant d'une approche protéomique (Matsuoka et coll., 2007 ; Pernot et coll., 2012 ; Hall et coll., 2017).

Les biomarqueurs cytogénétiques sont considérés comme les plus sensibles et les plus fiables parmi les divers indicateurs biologiques utilisés pour quantifier la dose de rayonnement absorbée. Le rayonnement absorbé par les

cellules exposées peut induire des cassures de brins d'ADN, qui sont ensuite prises en charge et réparées par les systèmes de réparation de l'ADN de la cellule. Des cassures mal réparées peuvent entraîner l'apparition de structures chromosomiques anormales, les aberrations chromosomiques (stables et instables). Différents types de chromosomes anormaux peuvent être identifiés et dénombrés ; leur nombre est lié à la dose de rayonnement reçue, ce qui fournit une relation dose-effet fiable.

Focus sur les tests cytogénétiques

Test du chromosome dicentrique

L'aberration la plus courante est le chromosome dicentrique (DC). Il s'agit d'un chromosome à deux centromères qui se forme lorsque deux segments chromosomiques, chacun avec un centromère, fusionnent bout à bout, avec jonction ou non de leurs fragments acentriques. Les chromosomes dicentriques sont très spécifiques des agents induisant des cassures double-brin de l'ADN tels que les rayonnements ionisants et peuvent être utilisés pour estimer la dose absorbée lors d'une urgence radiologique par comptage de leur fréquence (IAEA, 2011). Cependant, ils font partie des aberrations instables, et la mauvaise ségrégation lors de la division mitotique peut induire la mort cellulaire, ce qui limite l'usage de ce biomarqueur à quelques mois post-exposition. Leur fréquence spontanée est basse (0,001/cellule) chez les adultes jeunes et la sensibilité du test DC est de 0,1 Gy, ce qui en fait le « *gold standard* » pour les applications de biodosimétrie. Cette analyse est habituellement réalisée sur les lymphocytes récupérés par prélèvement sanguin et mis en culture (IAEA, 2011). Le nombre d'aberrations chromosomiques est représenté sur une courbe de référence des doses, établie à partir des données d'au moins cinq donneurs différents et de huit doses différentes. L'Agence internationale de l'énergie atomique (AIEA) a publié une courbe de doses de référence pour l'analyse par coloration au Giemsa des chromosomes dicentriques, mais il est préférable que chaque laboratoire établisse sa propre courbe. Elle est généralement quadratique-linéaire (aberration/cellule = $aD^2 + bD + c$, où D est la dose). Le score moyen des aberrations chromosomiques pour l'ensemble des cellules analysées est tracé et la dose estimée. Le test a été utilisé dans de nombreuses situations accidentelles telles que Tchernobyl (Sevan'kaev 2000), Istanbul (IAEA, 2011), Goiania (Ramalho et Nascimento, 1991) et Bangkok (Ya-anant et coll., 2011) Cependant, l'analyse est longue, laborieuse et exige du personnel qualifié pour identifier les aberrations chromosomiques de façon fiable. Des variations d'analyse peuvent être observées inter-laboratoires. Ces variations sont liées à la difficulté

d'identifier les anomalies chromosomiques en fonction de l'état de condensation des chromosomes et de la qualité de l'étalement chromosomique, autant de variables qui, si elles sont maîtrisées au sein du laboratoire, sont difficilement contrôlables quand le sang a subi les aléas du transport pour atteindre les différents laboratoires et que l'analyse est réalisée sur des préparations chromosomiques ou des galeries d'images faites par d'autres laboratoires. L'utilisation de marquage fluorescent détectant les centromères et les télomères a permis de montrer comment des faux-négatifs et des faux-positifs pouvaient être décelés et ainsi dénombrer plus de 30 % d'anomalies excédentaires par rapport à celles observées en coloration uniforme des chromosomes, principalement des dicentriques ayant deux centromères très rapprochés ou un centromère jouxtant un télomère (M'kacher et coll., 2014).

Test du micronoyau

Le micronoyau est un autre marqueur cytogénétique fréquemment utilisé dans le suivi de populations exposées. Les micronoyaux sont formés à partir des anomalies chromosomiques instables, mal ségréguées lors de la division cellulaire et sont constitués de fragments chromosomiques ou de chromosomes entiers qui ne sont pas inclus dans le noyau des cellules filles. Ils sont identifiés comme des éléments sphériques distincts, séparés dans le cytoplasme des cellules filles et doivent répondre à plusieurs critères tels que (a) l'absence de connexion aux noyaux principaux, (b) un diamètre compris entre 1/16 et 1/3 du diamètre moyen des noyaux principaux, (c) aucun chevauchement avec d'autres micronoyaux et pouvant être distingué de la limite nucléaire, (d) une coloration d'intensité similaire ou supérieure à celle du noyau principal (Fenech et Morley, 1985). Les micronoyaux reflètent la présence de lésions chromosomiques et constituent un indice utile pour la surveillance des effets environnementaux (Mikhalevich et coll., 2000). Ce test s'est révélé être un outil prometteur pour le triage dans la gestion médicale d'une urgence nucléaire en raison de sa simplicité et de la rapidité de la quantification. Cependant, sa sensibilité n'est que de 0,25 Gy en raison d'une fréquence spontanée de 0,002-0,036/cellule (IAEA, 2011). Ce test a été utilisé dans les accidents radiologiques de Tchernobyl (Mikhalevich et coll., 2000) et d'Istanbul (IAEA, 2001).

Test des chromosomes condensés prématurément

Les techniques susmentionnées (test du chromosome dicentrique, test du micronoyau) exigent un temps de culture incompressible et le résultat ne peut être obtenu qu'après un minimum de 72 h. Lors d'une exposition massive aux rayonnements, les personnes potentiellement exposées ne peuvent

attendre ce délai avant de débiter un traitement. Ainsi, une technique a été introduite par Johnson et Rao (Johnson et Rao, 1970), dans laquelle les cellules mitotiques des cellules de l'ovaire de hamster chinois (CHO) induisent la condensation des chromosomes dans les cellules interphasiques des lymphocytes après fusion avec du polyéthylène glycol ou le virus Sendai (Johnson et Rao, 1970). Cette technique permet d'étudier les dommages induits par le rayonnement sans devoir stimuler les cellules et les aberrations peuvent être évaluées dans les 2 h suivant l'exposition (Pantelias et Maillie, 1984). Ainsi, les risques de perdre des informations en raison de la mort cellulaire interphase sont réduits. La limite de détection de la dose minimale par cette technique est de 0,05 Gy (IAEA, 2011). Un autre avantage de ce test est qu'il peut être utilisé pour des estimations sur une large gamme de doses (> 5 Gy) car la dosimétrie cytogénétique conventionnelle basée sur la fréquence des aberrations chromosomiques devient difficile en raison du retard mitotique et de la disparition des lymphocytes dans la circulation sanguine (Lamadrid et coll., 2007 ; Balakrishnan et coll., 2010). Le test du chromosome condensé prématurément utilisant des lymphocytes du sang périphérique est recommandé comme méthode rapide pour la biodosimétrie (M'kacher et coll., 2015). Cette technique a été appliquée à trois victimes gravement exposées lors de l'accident de criticité (déclenchement incontrôlé d'une réaction de fission en chaîne) de Tokaimura au Japon (Hayata et coll., 2001). De plus, l'utilisation de marquage fluorescent détectant les centromères et les télomères sur les fragments de chromosomes condensés prématurément a permis de dénombrer les anomalies recensées classiquement (dicentriques, anneaux, acentriques) (M'kacher et coll., 2015).

Utilisation des techniques de dosimétrie cytogénétique post-accident

Les scénarios potentiels d'exposition aux rayonnements entraînant des pertes massives en vies humaines exigent une évaluation individuelle, précoce et définitive des doses de rayonnement afin de fournir une aide médicale dans les jours suivant la survenue d'un accident radiologique ou nucléaire. L'estimation préliminaire de la dose et la discrimination des personnes exposées et non exposées sont les principales étapes de la prise en charge médicale. La dosimétrie biologique en mode « triage » doit fournir une réponse la plus rapide possible. Une estimation approximative de la dose est suffisante dans la mesure où elle permet de classer les victimes en trois catégories qui guideront le suivi médical (< 1 Gy, 1-2 Gy et > 2 Gy). D'autres stratégies sont en cours d'élaboration pour répondre aux exigences du triage. Il s'agit notamment de l'utilisation du dénombrement automatisé, car le dénombrement manuel des méthodes cytogénétiques classiques (chromosomes dicentriques, micronoyaux et chromosomes condensés prématurément) prend du temps.

Des approches intégrant plusieurs techniques sont proposées (Wang et coll., 2019).

Le partage de la charge de travail entre les groupes d'experts (à savoir le réseau européen RENEB (*Realizing the European Network of Biodosimetry*) (Kulka et coll., 2012), le RANET (*International Atomic Energy Agency Response and Assistance Network*), le REMPAN (*Radiation Emergency Medical Preparedness and Assistance Network*) et le BioDoseNet (*World Health Organization biodosimetry network*) de l'OMS est nécessaire. Il permet également la formation d'experts, l'harmonisation des protocoles et la diffusion des progrès les plus récents, comme l'automatisation des méthodes d'analyse et l'utilisation de marqueurs précoces de rayonnements ionisants, qui comptent parmi les plus récents progrès en biodosimétrie. Ces réseaux de recherche sont très importants. En effet, en mobilisant tous les partenaires européens, un récent exercice (juin 2017) a montré qu'il est possible en quelques jours de réaliser une dosimétrie biologique pour quelques milliers de personnes (< 4 000). Il est donc indispensable de trouver de nouveaux biomarqueurs, adaptés à des tests de *screening* rapides permettant l'estimation de la dose reçue par des personnes irradiées.

Techniques de dosimétrie biologique rétrospective

La dosimétrie biologique rétrospective doit permettre d'évaluer à long terme (entre 6 mois et 50 ans) une dose reçue et doit donc utiliser des biomarqueurs très stables dans le temps. Elle doit dans l'idéal répondre à 3 impératifs : produire une estimation de dose individuelle fiable pour des organes ou des tissus et spécifier la durée d'exposition pour des expositions prolongées ; elle ne doit pas présenter de biais et doit déterminer l'incertitude dosimétrique (Simon et coll., 2010). Aujourd'hui, elle est essentiellement utilisée pour des études épidémiologiques sur le long terme afin de déterminer une corrélation entre une exposition et un problème de santé, souvent un cancer qui apparaît après plusieurs années (Simon et coll., 2010).

Translocations chromosomiques

La méthode standard de dosimétrie biologique post-irradiation est l'analyse des chromosomes dicentriques, analyse qui s'effectue habituellement dans les jours suivants l'irradiation. Après induction de la métaphase, le nombre de dicentriques par cellule est déterminé dans les lymphocytes en culture. Toutefois, la demi-vie des lymphocytes étant estimée à quelques mois voire

quelques années, cette technique ne permet pas d'estimer la dose dans un contexte rétrospectif car ces aberrations instables se perdent lors de la mitose. Il a été montré que le nombre de dicentriques décroît de 50 % par division bien que certaines classes de dicentriques (ceux dont les deux centromères sont très proches l'un de l'autre) perdurent plusieurs années post-irradiation (Kaddour et coll., 2017) ; il apparaît qu'à partir d'un mois post-exposition cette technique sous-estime la dose reçue et ne peut plus être utilisée avec confiance (Sevan'kaev et coll., 2006). De ce fait, d'autres techniques de biodosimétrie basées sur le dénombrement d'aberrations chromosomiques stables, telles que l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) tricolore, ont été développées pour estimer une dose plusieurs mois voire plusieurs années après l'exposition à des radiations. La Multiplex-FISH (M-FISH) peut aussi permettre la détection de translocations impliquant n'importe quel chromosome mais cette technique est longue et coûteuse. Certaines approches sont axées sur la détection des inversions radio-induites, les aberrations chromosomiques les plus stables, en utilisant la FISH (Rx-FISH) ou l'hybridation génomique dirigée (Ray et coll., 2014).

La méthode aujourd'hui la plus répandue est l'analyse des translocations chromosomiques (aberrations stables), résultant d'une cassure double-brin de l'ADN, par différentes stratégies de coloration des chromosomes par hybridation *in situ* (FISH 2/3 couleurs/PAINT translocation ou multi-FISH). Elle permet d'estimer une dose jusqu'à plus de 40 ans après l'exposition (Grégoire et coll., 2018). Si le prélèvement sanguin est effectué quelques semaines après une exposition, elle est alors plus fiable car plus stable que la méthode classique par évaluation des chromosomes dicentriques ou tout autre suivi d'aberrations chromosomiques (Tawn et Whitehouse, 2003 ; Tucker et coll., 2005 ; Grégoire et coll., 2018). La technique consiste à réaliser des colorations souvent partielles des chromosomes (Johnson et coll., 1999 ; Simon et coll., 2007) et à dénombrer les translocations dans les cellules dites sans aberrations instables (Rodríguez et coll., 2004). D'autres analyses comparatives permettent ensuite d'établir des équivalences pour le génome complet (Tucker et coll., 1997a et b). Des études comparant la FISH comme méthode de biodosimétrie rétrospective avec des techniques de dosimétrie physique rétrospective (la résonance paramagnétique électronique [RPE], ou en anglais *electron spin resonance* [ESR], effectuée sur de l'émail dentaire) (concernant la dosimétrie physique, voir le chapitre 9 « Méthodes physiques de dosimétrie rétrospective ») ou avec une estimation de la dose lors de l'exposition, ont validé cette méthode (Sevan'kaev et coll., 2006). Toutefois, même si l'analyse des translocations par FISH est la méthode biologique la plus stable, une récente étude suggère de considérer le délai de prélèvement et d'ajuster l'estimation à ce paramètre (Khvostunov et coll., 2011).

La technique de détection des translocations chromosomiques, même si elle est plus robuste, semble moins sensible que les autres avec une limite de détection de l'ordre de 300 mGy jusqu'à 8 Gy d'après plusieurs études (Edwards et coll., 2005 ; Tanaka et coll., 2014 ; Kulka et coll., 2017 ; Grégoire et coll., 2018). Ce manque de sensibilité lors de l'évaluation de faibles doses peut s'expliquer par la variabilité individuelle du taux de translocations spontanées qui a été évalué par des études inter-laboratoires à grande échelle (Whitehouse et coll., 2005 ; Sigurdson et coll., 2008). L'évaluation de l'exposition à des faibles doses par cette technique doit encore progresser par des études comparatives inter-laboratoires (Edwards et coll., 2005 ; Beinke et Meineke, 2012), ce type d'études ayant déjà été mené avec des doses moyennes et fortes (Barquinero et coll., 2017). En effet, il a été montré que les translocations chromosomiques s'accumulaient avec le temps même en cas de fractionnement important d'une dose faible (Bhatti et coll., 2008 ; Yong et coll., 2009 ; Tucker, 2010). Ceci a été montré à la fois chez les membres d'équipage exposés à chaque vol à une très faible dose de rayonnement cosmique ou encore chez les travailleurs hospitaliers exposés quotidiennement à de faibles doses de rayons X. Au contraire, d'autres études suggèrent que cette technique est plus efficace pour l'évaluation d'une dose aiguë que d'une dose très faible et chronique pendant laquelle des phénomènes adaptatifs peuvent se mettre en place (Mothersill et Seymour, 2004) et entraîner une sous-estimation de la dose (Tucker, 2008). Enfin, le nombre de translocations semble augmenter avec l'âge et ce paramètre doit être considéré pour ajuster l'estimation (Grégoire et coll., 2010a). D'autres biais dus aux facteurs environnementaux sont sujets à controverse. Alors que des études semblent exclure l'influence du tabac (Whitehouse et coll., 2005 ; Tanaka et coll., 2014), d'autres tendraient à considérer l'influence d'une combinaison de consommation excessive d'alcool et de tabac. Enfin, il n'y aurait pas d'effet « genre » (Pressl et coll., 1999 ; Sigurdson et coll., 2008). De façon complémentaire, il est important de considérer l'exposition à des agents toxiques liés à une exposition professionnelle comme les métaux lourds (Grégoire et coll., 2010b).

Autres techniques

D'autres techniques ont été développées comme la technique de comptage des micronoyaux dans les lymphocytes bloqués en cytokinèse qui permet d'évaluer une dose *a posteriori* (ICRU, 2002). L'avantage de ce test est la rapidité de son analyse et la possibilité de la rendre automatique ; toutefois, les micronoyaux ne sont pas spécifiques à l'irradiation (Ainsbury et coll., 2011). Toujours dans le domaine de la cytogénétique, une équipe a développé

une méthode permettant de détecter une aberration chromosomique symétrique *via* une hybridation *in situ* de chromosome : l'hybridation génomique directionnelle. Cette technique permet de détecter les inversions chromosomiques au sein d'un chromosome, aberrations stables au cours de la division cellulaire (Ray et coll., 2014), mais nécessite encore quelques études comparatives. Enfin, d'autres méthodes de biodosimétrie rétrospective existent comme la recherche de mutation somatique dont la plus répandue est l'analyse des mutations du gène de la glycophorine A mais dont les limites sont multiples (Kleinerman et coll., 2006 ; Ainsbury et coll., 2011), la recherche d'une délétion commune dans les mitochondries (Schilling-Tóth et coll., 2011) ou encore la mesure de l'activité de radionucléide interne dans le cas d'une contamination interne.

Remarques

Une multitude de techniques de dosimétrie permettent de déterminer une dose plusieurs années après une exposition avec 2 méthodes phares : pour la dosimétrie biologique l'analyse des translocations chromosomiques par FISH et pour la dosimétrie physique la RPE sur l'émail dentaire (pour la dosimétrie physique, voir le chapitre 9 « Méthodes physiques de dosimétrie rétrospective »). Toutefois, aucune de ces méthodes *in vitro* n'est parfaite et ne remplit l'ensemble des critères idéaux de dosimétrie. Ainsi, il est important de continuer à développer un pool de techniques qui pourront être choisies selon les caractéristiques de l'échantillon et la question posée (Simon et Bouville, 2016).

Études ayant utilisé la dosimétrie biologique rétrospective dans différents contextes d'exposition

De nombreuses études ont utilisé la dosimétrie biologique rétrospective afin d'évaluer le niveau d'exposition ou d'assurer un suivi des personnes exposées aux radiations dans différents contextes d'exposition.

Études sur les personnes exposées aux essais nucléaires et aux bombes atomiques

Plusieurs études biodosimétriques ont été réalisées pour suivre les populations exposées.

Îles Marshall (*Bikini*)

De 1948 à 1958, les États-Unis ont réalisé des essais nucléaires sur les îles Marshall. La population de l'archipel a été exposée à des doses variables qui ont été reconstruites et estimées récemment (Bouville et coll., 2010). En parallèle, il a été montré une augmentation du nombre de cancers dans cette population (Land et coll., 2010). Les essais de 1954 (opération Castle Bravo) ont particulièrement exposé les habitants des îles Rongelap (estimation : 64 habitants à 1,75 Gy et 18 habitants à 0,70 Gy). Une étude ancienne, effectuée 10 ans après les essais, avait déjà révélé que 23 parmi les 43 personnes analysées présentaient des caryotypes avec un taux anormal d'aberrations chromosomiques dont la moitié étaient des translocations (Lisco et Conard, 1967).

Sur les atolls de Bikini et Enewetak, 6 essais nucléaires ont été menés par les États-Unis de mars à mai 1954. En l'absence de consigne d'évacuation, on estime que 900 bateaux de pêche japonais étaient présents dans la zone des tests dans le Pacifique Sud. Un seul équipage, celui du 5th « Fukuryu-maru » présent à 150 km de l'épicentre, a été étudié quelques semaines après l'événement. Les marins présentaient alors des symptômes d'exposition aiguë tels qu'un nombre de globules blancs inférieur à $3\,000/\text{mm}^3$ (Tanaka et coll., 2016). Récemment, de nouvelles études se sont intéressées à différents équipages ayant subi les retombées de ces mêmes essais nucléaires. Il s'avère que, 60 ans plus tard, le groupe exposé présente un taux d'aberrations dites instables (dicentriques et anneaux) de 0,35 % comparativement plus élevé que les 0,15 % du groupe témoin. De même, le groupe exposé présente une augmentation du nombre d'aberrations stables (3,35 % par rapport à 2,45 %). De façon surprenante, il n'y a pas de corrélation entre les 2 types d'aberrations. Enfin, parmi les 17 individus exposés étudiés, 3 présentaient des anomalies clonales (la même anomalie propagée par la division des cellules) à de faibles degrés (Tanaka et coll., 2016). Toutefois, une estimation de la dose reçue a été réalisée par différentes méthodes sur les marins. La technique la plus fiable, la fréquence des aberrations stables, a permis d'estimer la moyenne de la dose reçue à 96 mSv avec des expositions maximales de 298, 179 et 165 mSv pour les 3 personnes les plus exposées.

Des vétérans américains de cette zone, ainsi que d'autres zones dédiées aux essais nucléaires américains, ont été étudiés 60 ans post-exposition par différentes méthodes (Simon et coll., 2019 ; McKenna et coll., 2019). Les données historiques de surveillance dont les dosimètres à film personnels, les reconstructions de dose par différentes méthodes ainsi que les résultats d'études de dosimétrie biologique rétrospective ont été collectés et comparés. Le but de cette étude était à la fois de déterminer les doses reçues mais aussi

de comparer les différentes approches afin d'identifier la méthode la plus efficace et robuste. La biodosimétrie s'est focalisée sur les aberrations stables et a permis de déterminer les translocations et les inversions chromosomiques. Les conclusions tirées par cette étude sur la biodosimétrie rétrospective sont multiples. Cette approche permet de détecter et quantifier, 60 ans plus tard, une exposition même si celle-ci a dû être significative (supérieure à 250 mSv) ; elle est bien corrélée à la reconstruction de dose classique par les autres méthodes. De plus, il semble que l'analyse des inversions en complément des translocations améliore l'estimation de dose. Quant aux doses estimées, elles sont de l'ordre de 300 à 400 mSv pour les vétérans de Rongerik (essai Castle Bravo) et de 250 à 300 mSv pour les personnes exposées (militaires et personnels civils) sur d'autres sites d'essais nucléaires dans le Nevada et le Pacifique. Il apparaît évident que la robustesse et la fiabilité des résultats reposent sur la quantité et la diversité des données étudiées. Ainsi, il apparaît que pour l'estimation d'une dose *a posteriori*, le mieux est de coupler et comparer les données individuelles collectées, les données d'exposition, les données cytogénétiques et les recueils d'interviews des populations exposées.

Opération Grapple (îles Malden et Christmas dans l'océan Pacifique)

En 1957-1958, la Grande-Bretagne a conduit des essais dans le Pacifique avec la Nouvelle-Zélande alors que deux navires néo-zélandais étaient stationnés à 20 et 150 miles nautiques de l'épicentre. Les vétérans de ces navires ont pu être suivis par différentes études épidémiologiques et biodosimétriques.

Les études épidémiologiques ne montrent pas un nombre de cancers radio-induits supérieur au niveau de base, bien que l'une d'elles suggère une hausse modérée des leucémies chez les vétérans néo-zélandais (Pearce et coll., 1990). Plus récemment, une étude biodosimétrique rétrospective par M-FISH a été réalisée sur ces vétérans. Cinquante ans après l'exposition, il apparaît que ce groupe composé de 49 vétérans (65,9 ans de moyenne d'âge) présente un taux de translocations chromosomiques (*a priori* non clonales) 3 fois supérieur aux sujets témoins, la dose reçue estimée étant de 0,170 Gy en moyenne (0,037 Gy chez les militaires non exposés) (Wahab et coll., 2008).

Essais nucléaires de Semipalatinsk (Kazakhstan)

Le site de Semipalatinsk a été le premier site d'essais nucléaires soviétiques et fut utilisé de 1949 à 1989. Pendant cette période, 456 bombes à uranium et à hydrogène ont été testées, lors d'explosions aériennes ou souterraines. L'énergie totale relâchée par ces explosions est de 18 Mt équivalent de TNT (Trinitrotoluène) soit près de 1 100 fois plus que lors de l'explosion d'Hiroshima. Le site de Semipalatinsk est donc très contaminé par les retombées

radioactives avec la présence de radioisotopes à longue durée de vie persistant encore aujourd'hui. Ainsi, on considère que les personnes vivant aux alentours du site ont été à la fois contaminées par exposition externe et interne. Différentes études cytogénétiques ont été menées sur les habitants vivant près du site de Semipalatinsk et exposés à ces fortes doses.

Les habitants du village de Dolon, une des zones habitées les plus exposées, ont reçu des doses estimées entre 1,6 et 4,5 Sv (Gusev et coll., 1997). Plusieurs études biodosimétriques ont été réalisées chez ces habitants. La première s'est intéressée à 21 individus de plus de 50 ans ayant vécu dans ce village depuis le premier essai nucléaire. L'analyse des aberrations chromosomiques (dicentriques/anneaux et acentriques) par marquage Giemsa, plusieurs années après la fin des essais nucléaires, révèle une augmentation des aberrations chromosomiques par rapport à un groupe témoin. Toutefois, ce taux reste dans la norme du taux de base observé chez des personnes âgées (Testa et coll., 2001). Une autre étude s'est intéressée à 10 sujets ayant vécu à Dolon pendant l'ensemble des essais nucléaires et dont la dose reçue a été évaluée à environ 3 Sv. L'approche biodosimétrique par FISH 3 couleurs sur les chromosomes 2, 4 et 8 (Stephan et coll., 2001) a révélé de façon surprenante un taux de translocations comparable à une population témoin même si un taux supérieur de cellules présentant des remaniements complexes a été détecté. Une autre étude effectuée sur des habitants de la région et leur descendance corrobore ces résultats et montre un taux de translocations chez les 2 générations comparables à une population non exposée (Salomaa et coll., 2002). Les marquages par FISH révèlent un taux de translocations dans les 2 générations similaire à une population témoin. Différentes explications ont été avancées comme une importante surestimation physique de la dose ou encore une contamination *via* l'incorporation hétérogène de radionucléides, même si des études précédentes ont estimé la dose entre 1 et 4,5 Gy.

Une étude comparative de biodosimétrie rétrospective présente des résultats contradictoires. Deux groupes de femmes ont été étudiés : l'un vivant toujours à Dolon et donc fortement exposé et l'autre vivant à Chekoman et faiblement irradié. Un marquage FISH a révélé un taux supérieur de translocations chez les habitantes de Dolon qui correspond à une dose modérée de 0,18 Sv (Chaizhunusova et coll., 2006). Deux autres études ont également révélé une augmentation des aberrations chromosomiques chez des individus vivant dans des villages exposés. La première s'est intéressée aux aberrations chromosomiques dans deux villages très exposés, Dolon et Sarjal. Elle rapporte une augmentation des aberrations observées par coloration Giemsa (Takahashi et coll., 1999). Dans ces villages, le taux d'aberrations stables atteint respectivement 0,12 et 0,10 % comparativement à 0,02 % dans un

village contrôle ; de même, le pourcentage de cellules présentant des aberrations dites instables est de 0,2 % et 0,08 % (0,02 % pour le village témoin). La seconde étude a porté sur la population de 3 villages exposés et révèle, grâce à une coloration Giemsa des chromosomes, une augmentation des chromosomes dicentriques et des anneaux (entre 0,155 et 0,256 % des cellules *versus* 0,078 % pour les habitants du village témoin) (Tanaka et coll., 2006). Ainsi, dans ces dernières études, on retrouve un taux d'anormalités détectables par biodosimétrie rétrospective qui correspondent à des doses inférieures aux chiffres officiels déterminés par dosimétrie physique. Ces doses pourraient donc être dues à des expositions faibles et répétées dues à la contamination de l'environnement.

Deux études de biodosimétrie par comptage des micronoyaux semblent attester cette hypothèse (Tanaka et coll., 2000 et 2006). Dans la première, 30 individus exposés dans 3 zones proches du site d'essais nucléaires (Dolon, Znamenka et Semipalatinsk) présentaient un taux de micronoyaux supérieur à la normale, respectivement 12,6, 7,80 et 16,3 pour 1 000 lymphocytes, la moyenne étant de 4,66 pour 1 000 dans une population japonaise (Tanaka et coll., 2000). La seconde étude menée dans 3 villages (Dolon, Sarjar et Kaynar) montre aussi une augmentation de la fréquence des micronoyaux (entre 9,36 et 12,3 pour 1 000 cellules comparativement à 7,25 pour la population témoin habitant à Kokpekty, village non contaminé) (Tanaka et coll., 2006). L'incidence importante des aberrations instables dont la décroissance est relativement rapide (micronoyaux ainsi que dicentriques et anneaux) suggère une contamination interne chronique et relativement récente et non une contamination externe ancienne. De plus, en cas de contamination externe plus ancienne, il semblerait que le taux de translocations, ici assez faible, aurait été plus élevé car stable dans le temps. De façon intéressante, une dernière étude sur les micronoyaux dans les lymphocytes et les érythrocytes dans cette zone conclut que les radiations reçues lors de la période prénatale et juste après la naissance peuvent induire des dommages cytogénétiques plus importants et qui sont encore détectables par cette technique plusieurs décennies après l'exposition (Ilyinskikh et coll., 1997).

En parallèle de la biodosimétrie classique, le taux de mutations somatiques chez les individus exposés a été étudié de différentes façons. D'une part, le test classique d'évaluation des mutations de la GPA au sein des populations exposées et leur descendance dans la zone de Semipalatinsk ne montre pas de hausse de la fréquence des variants. Toutefois, il montre une perte allélique plus fréquente suggérant une exposition faible des habitants (Lindholm et coll., 2004). L'étude des mutations au sein des récepteurs des lymphocytes T dans des populations très exposées ou peu exposées révèle une

augmentation du taux de mutations dans le premier groupe mais pas d'augmentation significative dans le deuxième groupe (Taooka et coll., 2006). Ainsi cet indicateur biologique semble être un bon outil pour l'évaluation d'une dose plus de 40 ans plus tard.

Enfin, d'autres études variées ont été menées. L'une d'elles a évalué les dommages de l'ADN chez des personnes exposées par le test des comètes (*single cell gel electrophoresis assay*). Il apparaît que les personnes vivant à Dolon présentent un taux de base de dommages à l'ADN plus élevé. La particularité de cette étude est de comparer deux groupes de femmes, l'un né avant 1949, année des essais les plus contaminants et ayant conduit à la fois à des contaminations externes et internes, et l'autre groupe constitué de femmes nées après 1950 exposées uniquement à des contaminations internes. Le test des comètes a révélé des dommages de l'ADN plus élevés (*mean tail moment [MTM] and DNA % in the tail*) dans le premier groupe, confirmant que celui-ci a fait l'objet de contaminations externes dont les conséquences en termes de dommages à l'ADN sont encore détectables de nombreuses années plus tard (Chenal et coll., 2006). Une étude a aussi permis de corrélérer l'exposition aux radiations avec une augmentation des anomalies nucléaires dans les follicules thyroïdiens (Takeichi et coll., 2006), alors qu'une autre étude rapporte des désordres d'immunodéficience dans les zones exposées (Ilyinskikh et coll., 1998).

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Les survivants des deux attaques américaines à la bombe atomique constituent des cohortes intéressantes d'exposition aiguë à des doses variables (*Life span Study*). Ces personnes présentent un risque accru pour certains cancers et maladies inflammatoires (Douple et coll., 2011).

Des analyses biodosimétriques ont été effectuées pour estimer la dose reçue, bien que l'analyse soit difficile en raison de l'hétérogénéité de la source (rayons gamma et neutrons) (Nakano et coll., 2001). En effet, ces bombes émettent à la fois des rayonnements γ dus à la fission de l'uranium ou du plutonium et contiennent aussi une fraction limitée de neutrons. C'est pourquoi, certaines études ont essayé d'ajuster les estimations de dose en tenant compte de ce paramètre (Sasaki et coll., 2008) et ont déterminé une « *relative biological effectiveness* » (RBE) qui prendrait en compte l'effet des neutrons et de leur fission. L'étude d'un réplique de la bombe d'Hiroshima a montré que le spectre de fission des neutrons induirait dans ce cas un taux de chromosomes dicentriques bien supérieur à d'autres sources classiques de neutrons et ceci principalement lorsqu'on se situe dans les faibles doses (Dobson et coll., 1991). Plus précisément, les neutrons de ce réplique (E égal environ à

0,2 MeV) ont produit 1,18 chromosome dicentrique ou anneau par cellule et par Gy.

Dans ce contexte, une étude comparative menée sur les dents de 61 survivants d'Hiroshima présents à moins de 2 km de l'épicentre, a permis de comparer une estimation de dose obtenue par RPE (résonance paramagnétique électronique) et par dosimétrie biologique *via* la détection de chromosomes dicentriques. Or, la technique RPE ne permet pas de détecter une exposition aux neutrons. Malgré cela, il apparaît que l'estimation de la dose par les 2 techniques soit très proche et que par conséquent l'effet cytogénétique de l'irradiation soit principalement due à l'exposition aux rayons γ (Nakamura et coll., 1998). Pour compléter cette étude, la même équipe a récemment comparé 107 survivants dont la dose reçue se situe entre 0 et 4 Gy, plusieurs décennies après l'exposition, à la fois par dosimétrie physique, RPE et cytogénétique (analyse des translocations par marquage Giemsa ou FISH) (Nakamura et coll., 2017). Selon cette étude, il serait possible de comparer directement, chez les survivants à la bombe A, les doses déterminées par cytogénétique et par mesures physiques en s'appuyant pour la dosimétrie biologique sur une courbe dose-effet établie pour les rayons γ émis par le cobalt-60.

D'autres approches ont permis d'apporter des éléments supplémentaires quant aux effets à long terme d'une irradiation. Une possible instabilité chromosomique à long terme causée par l'irradiation a été explorée mais l'étude des aberrations chromosomiques au sein d'expansion de lymphocytes et de clones *in vitro* n'a révélé aucune augmentation significative (Kodama et coll., 2005 ; Hamasaki et coll., 2009). L'analyse de marqueurs de l'inflammation plus de 50 ans après irradiation a révélé une persistance du statut inflammatoire chez des survivants à la bombe A (dose supérieure à 0,005 Gy) (Hayashi et coll., 2012). En effet, il semble que les radiations entraînent une augmentation des radicaux libres (espèces réactives de l'oxygène), de l'interleukine-6, de la protéine C-réactive et du taux de sédimentation érythrocytaire chez les survivants. Enfin, l'étude des variants du gène de la glycophorine A (GPA) dont on peut mesurer la fréquence dans les érythrocytes du sang périphérique, réalisée sur une large population de survivants d'Hiroshima et Nagasaki, atteints ou non d'un cancer, a montré une augmentation dose-dépendante de la fraction de mutants. De plus, au-dessus de 1 Gy d'exposition, le taux d'augmentation des mutants GPA est beaucoup plus élevé chez les survivants d'Hiroshima atteints d'un cancer comparativement aux survivants non malades. Ceci révèle une variation interindividuelle importante et *a posteriori* un risque de cancer différent selon les individus (Nakachi et coll., 2008).

Études sur les personnes exposées sur le site de Mayak

Au début des années 1950, l'usine de Mayak située dans l'Oural russe produisait du plutonium à partir de la fission de l'uranium pour la fabrication d'armes. Entre les années 1949 et 1956, des contaminations environnementales dues aux rejets de l'usine ont été rapportées avec un pic entre septembre 1950 et novembre 1951. Ces rejets étaient principalement constitués de strontium et de plutonium, des radionucléides à longue durée de vie. Alors que les travailleurs du site de Mayak ont été exposés au plutonium et à des radiations γ , on considère que les habitants du bassin de la rivière Techa sont principalement exposés à des radiations internes par ingestion de strontium *via* l'eau et la chaîne alimentaire, et de façon externe *via* l'émission de rayonnement γ par le strontium déposé dans les sols et sédiments. Des études épidémiologiques menées sur une large cohorte d'habitants de la région ont révélé une augmentation des cas de leucémies et de cancers solides (Krestina et coll., 2005) due à une exposition chronique. De plus, un important travail de reconstruction de la dose a été entrepris, ce qui a mené à l'établissement du *Techa River Dosimetry System* (TRDS) (Degteva et coll., 2006, 2007).

Population du bassin de la rivière Techa

De nombreuses études de biodosimétrie rétrospective ont été menées sur les populations vivant autour de la rivière Techa, principalement *via* la recherche d'aberrations chromosomiques par FISH. La principale difficulté réside dans la quantification de l'exposition interne par inhalation et ingestion de radionucléides qui peuvent se concentrer dans certains organes et tissus, rendant la distribution de la dose extrêmement hétérogène dans le corps. La technique de FISH est appliquée sur les lymphocytes circulant dont la demi-vie est de l'ordre de quelques années maximum et, par conséquent, dans le cas d'une contamination datant de 50 ans, on peut considérer que ces lymphocytes ont été produits après l'exposition principale. Les lymphocytes étant issus de précurseurs de la moelle osseuse, il est probable qu'ils soient dérivés de cellules ayant été irradiées dans la moelle. Les mécanismes d'incorporation du strontium et du plutonium ainsi que leur type de rayonnement suggèrent que ces précurseurs ont été exposés à leurs rayonnements et donc il est accepté par certains que la technique de FISH effectuée quelques décennies après l'exposition soit efficace pour quantifier l'exposition à la fois externe et interne des populations de Mayak et de la rivière Techa avec toutefois une incertitude (Ainsbury et coll., 2014).

L'une des études a choisi d'étudier et de comparer une population vivant suffisamment loin de l'usine pour n'être exposée qu'à des contaminations

internes et une population vivant à Metlino, village situé à 7 km de l'usine et donc exposé à des contaminations internes et à des rayons γ , le but étant de déterminer l'impact des deux types de contamination sur le taux de translocations chromosomiques. La dose externe calculée par biodosimétrie rétrospective chez les habitants de Metlino se situe entre 0 et 2,1 Gy avec une moyenne de 0,48 Gy (Vozilova et coll., 2012). Cette dose est en accord avec celle estimée par une autre étude réalisée sur 31 résidents de Metlino (Degteva et coll., 2005). En utilisant la technique de FISH pour la coloration de 3 chromosomes, la dose reçue par ces personnes a été estimée à 0,38 Gy ($\pm 0,1$ Gy), dose qui correspond au TRDS-2000 pour les doses externes à la moelle ($0,31$ Gy $\pm 0,003$). Il est à noter que la dose chez des habitants de la même zone, estimée par RPE, est de 0,55 Gy ce qui est exactement égal à la dose totale déterminée par TRDS-2000 pour l'émail dentaire. Cette étude a aussi l'intérêt de mettre en évidence des variations dans l'exposition des habitants en fonction des zones du village, de leur proximité avec la rivière et de leur lieu d'approvisionnement en eau. Ainsi, la dose reçue par des habitants d'un même village peut s'avérer très différente. Une analyse plus poussée de la contamination interne par le strontium chez des habitants en aval de la rivière, et donc exposés seulement à cette source, a été menée et a déterminé le taux de translocations/Génome équivalent/Gy à 0,007 (Vozilova et coll., 2014), ces personnes ayant une dose estimée par cette technique comprise entre 0,3 et 3,7 Gy.

Toutefois, il semble que l'ensemble des études de FISH 3 couleurs menées sur les riverains de la rivière Techa montre un taux de translocations par Gy ($0,008 \pm 0,0007$) qui est inférieur au standard ($0,0116 \pm 0,0016$) (Tolstykh et coll., 2017). Il est alors envisagé de mieux modéliser la proportion de lymphocytes T irradiés en fonction de différents paramètres dont l'âge lors de l'exposition qui détermine la production de lymphocytes T par la moelle osseuse et leur migration vers le thymus. Ainsi, des modèles mathématiques ont été mis au point pour mieux modéliser et estimer une dose reçue par exposition interne et locale à partir de données de FISH (Tolstykh et coll., 2017).

D'autres indicateurs biodosimétriques ont été évalués dans des sous-groupes de cette population. Une étude s'est intéressée à des individus fortement irradiés ayant souffert de leucopénie ou de syndrome de radiation chronique (Veremeyeva et coll., 2010). Il s'avère que ces personnes, dont la dose moyenne à la moelle est de 0,66 Gy, présentent une fréquence de micronoyaux et de chromosomes dicentriques plus élevée. Ainsi de fortes doses d'irradiation même anciennes peuvent être détectées par ces méthodes de biodosimétrie. De plus, un taux de mutations plus élevé a été détecté dans

certains types de lymphocytes ainsi que dans le gène suppresseur de tumeur TP53 chez ces mêmes sujets.

Travailleurs de la centrale électrique de Mayak

Les travailleurs du nucléaire ont été exposés pendant un temps long à la fois à un rayonnement ionisant externe et à une contamination interne par des radionucléides sous forme de plutonium. Des études biologiques ont été menées plus particulièrement sur ces travailleurs afin d'établir les doses reçues pendant plusieurs années de travail. Les premières études ont été effectuées sur des échantillons sanguins prélevés une cinquantaine d'années après les premières expositions. Les résultats obtenus par FISH ne sont pas en accord avec les résultats obtenus par différentes méthodes de dosimétrie physique et sous-estiment la dose reçue (Salassidis et coll., 1998 ; Bauchinger et coll., 2001) ; cette sous-estimation serait due à la mauvaise détection de l'exposition interne et à la division des lymphocytes entraînant une perte de certaines aberrations. Des études plus récentes sur 60 travailleurs de Mayak ont permis de revaloriser le Multiplex-FISH pour la détection et l'estimation d'une dose (Sotnik et coll., 2014, 2015). Les travailleurs exposés à plus de 0,5 Gy présentent une augmentation significative des translocations et de réarrangements chromosomiques complexes, plus de 40 ans après l'exposition. Plus précisément, il ressort que le taux de translocations serait plutôt un indicateur de dose induite *via* un rayonnement γ (ici en dose externe) et peut être utilisé comme dosimètre en absence de dosimétrie physique (Sotnik et coll., 2015), alors que les réarrangements complexes seraient plutôt un indicateur d'exposition à des transferts d'énergie linéique élevés (ici exposition interne) par rayonnement α dû à l'incorporation de plutonium. L'ensemble de ces paramètres permettrait donc d'établir une estimation des doses interne et externe reçues en particulier pour les travailleurs de Mayak ayant reçu une dose relativement faible (Edwards et Szłuińska, 2006).

D'autres approches biologiques ont été effectuées sur ces travailleurs exposés qui représentent des échantillons intéressants pour comprendre les effets d'une exposition à des doses assez élevées pendant des temps longs. Ces caractérisations sont aussi importantes pour l'identification de biomarqueurs de l'irradiation, lesquels pourraient être utilisés en complément de la biodosimétrie classique pour une meilleure évaluation des dommages subis par une population. Par exemple, des analyses transcriptionnelles ont révélé des dérégulations de l'expression génique mettant en évidence des ARNs et des microARNs associés à des maladies non cancéreuses comme des maladies thyroïdiennes ou l'athérosclérose (Abend et coll., 2014, 2015). Le statut immunitaire des travailleurs irradiés a aussi été étudié, révélant une déplétion

des cellules immunitaires (lymphocytes T circulants) (Rybkina et coll., 2014).

Études sur les personnes exposées aux accidents nucléaires de très grande ampleur

Liquidateurs et scientifiques travaillant sur le site de Tchernobyl après l'accident

La centrale nucléaire de Tchernobyl a explosé le 26 avril 1986 dans le nord de l'Ukraine actuelle suite à un essai technique. L'explosion a provoqué l'incandescence du graphite (modérateur de la réaction) puis la fonte des crayons d'uranium. Suite à l'accident, une grande quantité de radioisotopes a été libérée dans l'atmosphère formant un nuage radioactif. Afin d'éteindre l'incendie puis de « limiter » la diffusion des éléments radioactifs entre autres par la construction d'un sarcophage, de nombreux liquidateurs ont dû travailler sur ce site hautement contaminé. De nombreuses études épidémiologiques ont révélé par la suite une hausse de la prévalence de nombreux cancers (thyroïdiens, hématopoïétiques...) ou encore de maladies cardiovasculaires et cérébro-vasculaires (Hatch et Cardis, 2017) chez ces liquidateurs. Ces cancers auraient des causes mécanistiques multiples comme les mutations engendrées par les cassures de l'ADN ou encore un déficit des mécanismes apoptotiques (Philchenkov et Balcer-Kubiczek, 2016).

De nombreuses études cytogénétiques ont été menées sur les travailleurs exposés aux rayonnements à l'intérieur de la centrale (Jones et coll., 2002 ; Khvostunov et coll., 2015). L'une d'elles est particulièrement intéressante car elle a suivi, pendant 15 ans post-exposition, l'évolution des aberrations dites stables par FISH (translocations) et instables par coloration Giemsa (chromosomes dicentriques) de 11 scientifiques exposés à plusieurs reprises à de fortes doses à l'intérieur du sarcophage (Khvostunov et coll., 2015). Ces personnes font partie du *Complex Task Group* et étaient chargées de rentrer périodiquement dans le sarcophage pour inspecter l'état du matériel radioactif à l'intérieur. Lors des expositions, les doses reçues par ces travailleurs ont été évaluées par des électromètres à quartz piézoélectrique. Dans un premier temps, l'analyse a été effectuée seulement par le comptage des chromosomes dicentriques. Or, comme attendu, le taux de ceux-ci décroît assez rapidement avec le temps, même s'il est aujourd'hui possible de modéliser cette décroissance par une équation exponentielle afin de quantifier rétrospectivement une exposition. En parallèle, des analyses FISH ont été menées permettant de déterminer une dose d'exposition élevée et stable en cohérence avec les données obtenues par dosimètre physique. Les résultats obtenus montrent

une fréquence de translocation cohérente avec le type d'exposition de 2,2 à 3,2 translocations pour 100 cellules et par Gy. De plus, l'analyse détaillée de 3 individus grâce à de nombreux prélèvements effectués pendant 15 ans a permis d'estimer la décroissance du taux de translocations entre 0,3 et 0,35 par an. Quoi qu'il en soit, les 3 techniques dosimétriques permettent de déterminer des expositions allant de 0,5 à 17,1 Gy (dicentriques), de 0,5 à 17,2 Gy (FISH) et de 0,9 à 17,1 Gy (électromètre à quartz). Ainsi, les 2 techniques de biodosimétrie les plus utilisées permettent de reconstruire des doses importantes voire extrêmement importantes reçues de façon chronique grâce à une bonne estimation de la décroissance de leur taux. Toutefois, la méthode des dicentriques présente une incertitude plus grande dans la mesure où la rapidité de renouvellement des lymphocytes dépend des individus surtout à des doses extrêmes de plus de 15 Gy.

L'analyse des micronoyaux dans les cellules binucléées a permis de suivre une centaine de liquidateurs Ukrainiens 12 à 18 ans après leur dernière exposition (moyenne de la dose reçue : 0 à 748,4 mSv). Toutefois, le taux de micronoyaux estimé plus d'une décennie plus tard est assez faible et comparable à un travailleur médical exposé. Ainsi, cette technique semble, dans ce contexte, peu appropriée pour quantifier une exposition moyenne une à deux décennies plus tard (Bazyka et coll., 2017). Des approches mutationnelles somatiques ont aussi été menées (Jones et coll., 2002) en parallèle d'une dosimétrie par FISH. Alors que l'évaluation du taux de mutations dans le gène *hprt* (hypoxanthine phosphoribosyltransférase) semble être un indicateur plutôt satisfaisant, l'évaluation du taux de mutations de GPA ne révèle aucune augmentation dans la cohorte de liquidateurs exposés ici à de faibles doses (95 mGy). Ainsi il en ressort que la quantification des translocations par FISH reste le meilleur biomarqueur pour l'évaluation des doses faibles. Des études génétiques ont été menées sur des femmes ayant travaillé ou ayant été évacuées du site et ayant développé un cancer du sein. Il en a résulté l'établissement d'une signature à partir du « *DNA copy number alterations* » (CNAs). Ainsi, il est possible de déterminer si un cancer du sein est survenu à la suite d'une exposition à des radiations (Wilke et coll., 2018).

Travailleurs de la centrale de Fukushima Daiichi

Le 11 mars 2011, suite aux effets combinés d'un tremblement de terre et d'un tsunami, la centrale de Fukushima Daiichi a connu une défaillance majeure provoquant le rejet d'importants volumes d'éléments radioactifs. Le *National Institute of Radiological Sciences* (NIRS) a reçu l'ensemble des travailleurs exposés suite au « nettoyage » de la centrale pour un suivi médical. Parmi eux, seulement 12 ont été prélevés pour une analyse cytogénétique et

10 ont été finalement analysés dans le but de déterminer le taux de chromosomes dicentriques. Un à 4 mois après l'exposition, aucune personne ne présentait un taux estimé supérieur à 300 mGy en considérant l'intervalle de confiance de 95 %, les doses exactes calculées s'étendant de 26 à 171 mGy. Six patients ont été de nouveau prélevés en 2012, puis ré-analysés. Comme attendu, ces sujets ont alors présenté un taux de dicentriques inférieur ou égal à celui de l'année précédente. D'autre part, il a été rapporté que le taux de seconde génération lors de la culture cellulaire de 48 h un an plus tard était inférieur pour 2 donneurs dont le taux était initialement élevé. Des études de FISH pour évaluer les aberrations stables sont toujours en cours (Suto et coll., 2013 ; Suto, 2016).

Par ailleurs, une étude a analysé le taux de dicentriques chez des voyageurs s'étant rendus ponctuellement dans la zone de la centrale suite à l'accident. Cette étude n'a révélé aucune anomalie (Lee et coll., 2012).

Études sur les victimes de différents accidents de moyennes amplitudes

Dans cette partie, nous nous intéresserons à différents accidents nucléaires à faible échelle ayant touché un nombre limité de personnes. Cette liste n'est pas exhaustive mais permet d'avoir une vue d'ensemble des études cytogénétiques et plus généralement biodosimétriques réalisées dans ces cas.

Exposition à de faibles doses : Taïwan

De 1982 à 1983, de l'acier contaminé par du cobalt-60 a été utilisé dans la construction de bâtiments. Jusqu'à la fin du XX^e siècle, une multitude de bâtiments civils ont présenté une radioactivité de type γ (Chang et coll., 1997). Neuf personnes exposées de façon chronique à de faibles rayonnements pendant une durée de 34 à 82 mois ont été étudiées par FISH après leur déménagement de ces bâtiments ; en parallèle, une évaluation physique de la dose a été menée. Dans ce cas d'exposition chronique à de faibles doses, la dose équivalente établie par la fréquence des translocations (de 52,2 à 992,2 mSv) est en accord avec les estimations physiques (Hsieh et coll., 2001).

Exposition au césium-137 : Goiânia, Brésil

Un accident de pollution radioactive s'est produit à Goiânia en 1987, suite à la récupération par des ferrailleurs d'un appareil de radiothérapie contenant du césium radioactif. Environ 250 personnes ont été contaminées par la dispersion de radionucléides provenant de l'appareil. Une étude de biodosimétrie

rétrospective analysant les translocations par FISH a été effectuée sur 10 personnes exposées 10 ans après cette exposition et 5 témoins non exposés pour établir un taux basal. Les résultats ont été comparés à une dosimétrie biologique classique par comptage des chromosomes dicentriques effectué après l'accident (Camparoto et coll., 2003). Alors qu'initialement, les doses estimées étaient évaluées entre 0,3 Gy et 1,9 Gy, les données obtenues par FISH diffèrent, en particulier pour les doses élevées (supérieures à 0,5 Gy), nécessitant un facteur de correction prenant en compte le temps post-exposition. Plus précisément, des individus initialement irradiés entre 1,5 Gy et 1,9 Gy présentaient, 10 ans plus tard, des doses estimées entre 0,4 et 1 Gy, soit 2 à 3 fois moins élevées. Précédemment, une étude avait déjà révélé, grâce au suivi d'une vingtaine de victimes dont la dose initiale estimée était comprise entre 100 mGy et 5,3 Gy, une décroissance importante du taux de translocations, de l'ordre d'un facteur 2 à 3 en 8 ans. Cette perte de translocations était d'autant plus importante que la dose initiale reçue était élevée (> 1 Gy) (Natarajan et coll., 1998). Dans ce contexte d'irradiation accidentelle au césium-137, il semble que le recours à la biodosimétrie biologique est seulement fiable pour des expositions modérées (< 500 mGy) et que, pour éviter la sous-estimation d'expositions plus importantes, de multiples facteurs de correction doivent être appliqués, prenant en compte des paramètres biologiques mais aussi la variabilité interindividuelle (Sakamoto-Hojo, 2018).

Exposition aux rayons γ du cobalt-60 : Taiyuan, Chine

En 2008, un accident a eu lieu dans une usine chinoise procédant à des irradiations pour la fabrication de médecine chinoise traditionnelle. Cinq personnes ont été très fortement exposées aux rayonnements γ issus du cobalt-60 pendant 5 à 30 minutes. Quelques heures après l'accident, des prélèvements ont été réalisés sur les victimes afin de procéder à une estimation biologique de la dose par 3 techniques : la détection de chromosomes dicentriques, le comptage des micronoyaux dans les cellules binucléées et la technique de « *Premature Chromosome Condensation-Ring* » (PCC avec identification des chromosomes en anneaux) (Pantelias et Maillie, 1985). L'estimation de doses par la technique classique des dicentriques conduit à des valeurs de dose élevées : 12,4, 3,4, 2,5, 2,1 et 2,2 Gy. Il ressort de cette étude que la technique conventionnelle d'analyse des dicentriques et des anneaux est la plus efficace car le taux de base chez des personnes non irradiées est très faible, et cela même si elle montre quelques limitations pour l'évaluation des très fortes doses. Les techniques des micronoyaux et des PCC peuvent être dans le cadre d'une analyse dosimétrique non rétrospective de doses élevées, des outils utiles pour confirmer les résultats obtenus (Yao et coll., 2013).

Exposition prénatale au cobalt-60 : Xinzhou, Chine

En 1992, suite à l'ouverture d'un chantier, un ouvrier a trouvé une source de cobalt-60 et l'a rapportée chez lui puis dans un hôpital. Suite à cela, une femme enceinte de 19 semaines a été irradiée. Pendant 16 ans, cette femme et sa fille ont été suivies par analyse du taux de chromosomes dicentriques et d'anneaux, par la technique de comptage des micronoyaux et par suivi des translocations par FISH (Liu et coll., 2013). Au cours de ces années, le taux de dicentriques et d'anneaux ainsi que la fréquence des micronoyaux dans les cellules binucléées ont décliné jusqu'à un niveau quasiment normal. Le suivi de la mère a permis de modéliser la décroissance des chromosomes dicentriques et des anneaux (Dic+R). Ainsi, il a été établi que la fréquence de $Dic+R = -0,072 \ln X + 0,657$ où X correspond au temps après l'accident en jours. En revanche, le taux de translocation est resté élevé au cours du temps malgré une diminution certaine, la fréquence de translocation diminuant de 33,9 % en 8,5 ans. La technique du FISH apparaît ici encore comme la meilleure méthode pour la dosimétrie biologique mais les données doivent être corrigées en fonction de l'intervalle de temps entre l'exposition et le prélèvement pour permettre une estimation juste de la dose reçue lors d'une exposition prénatale. Ici, grâce à l'estimation de la décroissance des translocations chez la mère et aux analyses avec la méthode des dicentriques au moment de l'exposition, la dose moyenne reçue par l'enfant *in utero* a été estimée à 1,82 Gy (entre 1,35 et 2,54 Gy).

Exposition au césium-137 : Talinn, Estonie

En 1994, en Estonie, une source de césium-137 a été dérobée et conservée dans une habitation privée. Outre 4 personnes fortement irradiées, d'autres ont reçu des doses plus faibles (Lindholm et coll., 1996). Une première étude biodosimétrique portant sur 18 personnes a été menée 1 à 2 mois après irradiation par la méthode classique de comptage des chromosomes dicentriques ainsi que par une version améliorée considérant une exposition prolongée et non uniforme. La corrélation entre les estimations issues des deux méthodes et les symptômes présentés par les patients semble montrer que la seconde méthode est la plus juste. De plus, l'étude des translocations par FISH, menée en parallèle, apporte des estimations de doses équivalentes. Trois patients ayant reçu environ 1 Gy pour 2 d'entre eux et 2,7 Gy pour le dernier, ont ensuite été suivis au cours du temps avec 15 prélèvements effectués de 1994 à 2001. Une première étude menée par 3 laboratoires a alors comparé le taux de dicentriques et de translocations chez ces personnes au cours du temps (Lindholm et coll., 2002). Alors que le nombre de dicentriques décroît de moitié tous les 2 ans, la demi-vie des translocations

bidirectionnelles serait de l'ordre de 8 ans et de 6 ans pour l'ensemble des translocations. Plus récemment, une dernière approche, effectuée sur les mêmes échantillons, distingue les cellules stables des cellules instables, les cellules instables étant celles contenant une aberration instable de type dicentriques, anneaux ou acentriques. Alors que le taux de translocations diminue si l'on considère l'ensemble des cellules, celui-ci reste au même niveau si l'on ne considère que les cellules stables. Ainsi pour une meilleure estimation de dose et pour éviter un éventuel facteur correctif, la biodosimétrie par FISH devrait être effectuée sur les cellules stables uniquement (Lindholm et Edwards, 2004).

Études sur les personnes exposées de façon non accidentelle

Travailleurs de centrales nucléaires : des cas de faibles doses chroniques

Les personnes travaillant dans des centrales nucléaires sont, même en absence d'accident, exposées à des doses chroniques de rayonnements ionisants. Une étude s'est intéressée à 63 personnes ayant travaillé dans la centrale bulgare de Kozloduy, ces personnes ayant été exposées à des doses chroniques différentes et surtout pendant des périodes différentes (Hristova et coll., 2013). Cinq ans après les dernières expositions, les analyses par marquage Giemsa et par FISH ont révélé un taux anormalement élevé d'aberrations chromosomiques instables et stables. Le seuil de détection de la dose chez ces travailleurs a été estimé à 100 mSv par la technique de FISH qui semble la technique biodosimétrique statistiquement la plus fiable dans ce cas de dosimétrie rétrospective.

Une seconde étude menée sur des travailleurs de centrales nucléaires coréennes a permis d'établir une corrélation entre la méthylation de l'ADN, l'exposition aux faibles doses et les aberrations chromosomiques (Lee et coll., 2015). Il apparaît que les radiations entraînent une hypométhylation de l'ADN qui est inversement corrélée à la dose reçue au cours des 1,5 dernières années. Quant à l'élément transposable LINE-1, il apparaît plus méthylé dans le groupe exposé et ceci de façon dose-dépendante. Enfin, l'hypométhylation de l'ADN corrèle avec un taux d'aberrations chromosomiques plus élevé. Ainsi, l'état de méthylation de l'ADN représente un nouveau biomarqueur valable à moyen terme après une exposition chronique à faible dose.

Enfin, la centrale nucléaire de Sellafield en Grande-Bretagne est opérationnelle depuis plus de 60 ans et certaines personnes y ont travaillé toute leur vie. Ces personnes représentent donc de bons sujets d'étude pour la comparaison de techniques de biodosimétrie appliquées à la détection de doses

faibles externes accumulées sur le long terme. Différentes études ont été menées sur cette cohorte composée de travailleurs ayant reçu des doses cumulées très faibles (inférieures à 50 mSv) et plus importantes (supérieures à 500 mSv). Les premières études confirment la corrélation entre le taux d'aberrations stables (translocations et insertions) et la dose reçue (Tucker et coll., 1997b ; Tawn et coll., 2000) et définissent une pente comparable d'environ $0,79 \pm 0,22$ aberration pour 100 cellules et par sievert. Celle-ci semble plus faible que chez les survivants de la bombe A suggérant que les doses faibles et répétées sont moins efficaces pour provoquer des aberrations stables. L'une de ces études compare aussi cette technique à celle de la détection de mutations dans GPA et conclut que cette dernière est moins fiable (Tucker et coll., 1997b). Plus récemment, une étude plus complète corrige le taux de translocation à $1,163$ translocation $\pm 0,162$ pour 100 cellules et par Gy et démontre un effet négligeable de l'âge sur cette cohorte (Tawn et coll., 2015).

Travailleurs médicaux : des cas de faibles doses chroniques

Les techniciens et médecins travaillant sur des appareils radiologiques sont exposés chroniquement à de faibles doses. Une étude américaine effectuée sur 238 techniciens dont la dose moyenne estimée est de 29,3 mGy (de 0 à 135,7 mGy) a recherché si des doses faibles, inférieures à 100 mGy, peuvent être détectées par l'analyse du taux de translocations par FISH (Little et coll., 2014). D'après cette étude, la méthode de FISH permet d'estimer des doses assez faibles et hautement fractionnées allant de 50 mGy à 100 mGy. Une étude chinoise a analysé 1 392 sujets exposés par leur profession aux radiations à l'hôpital de Tangshan (Qian et coll., 2016). Cette étude confirme que ces travailleurs exposés à de faibles doses chroniques (dose cumulée inférieure à 100 mSv) présentent des taux d'aberrations chromosomiques et de micronoyaux plus élevés que le groupe contrôle, ces augmentations étant dépendantes de la dose reçue cumulée. Enfin, une étude belge a augmenté la sensibilité du test des micronoyaux en distinguant ceux contenant un centromère et en établissant une courbe dose-effet pour les doses faibles, inférieures à 100 mGy. Cette stratégie permet de descendre à un seuil de détection de l'ordre 50 mGy *in vitro*. Grâce à cette technique, l'étude a mis en évidence l'exposition de radiologues et cardiologues comparativement à un groupe témoin, alors que leurs doses équivalentes personnelles HP(10) étaient très faibles (2,61 et 7,07 mSv cumulées sur 36 mois) (Vral et coll., 2016).

Toutefois, il n'apparaît pas toujours évident de détecter et de prouver l'exposition chronique à de faibles doses d'un groupe d'individus. Une étude

espagnole a comparé 20 travailleurs exposés à 18 témoins, les travailleurs exposés ayant reçu des doses cumulées comprises entre 2,5 et 116,5 Gy. Il en ressort que, même si le taux de translocations est plus élevé chez les travailleurs (1,04 % *versus* 0,90 %), la différence statistique n'est pas démontrée (Cigarrán et coll., 2001). Une approche novatrice a été utilisée pour caractériser de nouveaux biomarqueurs sur des cardiologues dont la dose estimée sur 30 ans d'activité se situe de 50 à 200 mSv (Borghini et coll., 2015). Cette étude a estimé la quantité d'ADN circulant et d'ADN mitochondrial circulant ; il a été montré une augmentation de ces biomarqueurs ainsi qu'une corrélation avec la dose estimée par reconstruction. Ainsi, ce type d'approche serait envisageable pour l'estimation de doses chroniques faibles.

Expositions médicales : cas des personnes soignées par radiothérapie (fortes doses locales fractionnées)

Les fortes doses délivrées par exposition partielle du corps lors d'un traitement par radiothérapie entraînent de nombreux dommages à l'ADN et des aberrations chromosomiques (Durante et Formenti, 2018). Une première étude, plutôt ancienne, s'est intéressée pendant 14 mois à 5 femmes ayant reçu une thérapie photonique fractionnée avec une zone de 5 % de la moelle touchée (Huber et coll., 1999). De façon étonnante, 2 des patientes présentaient un déclin temporel des aberrations stables (translocations) et instables (dicentriques) alors que 3 patientes présentaient des taux d'aberrations stables sur cette période. Il apparaît donc dans ce cas de forte irradiation partielle du corps que la technique de FISH est limitée pour l'évaluation de la dose *a posteriori*. Ceci a été confirmé par une étude plus récente (Tawn et Whitehouse, 2003) qui s'est intéressée à différents patients traités par des protocoles variés de radiothérapie (40 à 80 Gy délivrés en 20 à 35 fractions). Chaque individu a été suivi jusqu'à 60 mois post-traitement. Alors que l'étude des aberrations stables par marquage des bandes G (technique de coloration au Giemsa après dénaturation chimique faisant apparaître des bandes dont le *pattern* est spécifique de chaque chromosome) révèle une augmentation stable des aberrations au cours du temps, la dose déterminée par ce marquage apparaît inférieure à la dose réelle reçue.

Conclusion

Parmi les trois techniques de biodosimétrie dite classique (tableau 10.1), les différentes stratégies de coloration des chromosomes par FISH sont les plus efficaces et fiables pour quantifier des aberrations chromosomiques de type

Tableau 10.1 : Techniques de biodosimétrie dite classique

Caractéristique	Méthodes cytogénétiques		
	Aberrations instables	Aberrations stables	Micronoyaux des cellules binucléées
Type d'échantillon	Lymphocytes du sang	Lymphocytes du sang	Lymphocytes ou érythrocytes du sang
Marquage classique	Giemsa	FISH (2, 3 couleurs ou multiple)	DAPI
Anomalies détectées	Chromosomes dicentriques, anneaux, fragments acentriques, remaniements complexes	Tous les types de translocations + inversions	Distribution des micronoyaux
Spécificité de la qualité de rayonnement	Oui	Oui	Non
Limite de détection	100 mGy	100 mGy-300 mGy	200 mGy
Temps limite de la détection	Quelques mois avant un déclin	Des décennies	Quelques mois avant un déclin
Modèle d'ajustement nécessaire si analyse rétrospective	Oui : correction par rapport à l'âge + temps post-exposition	Possible mais pas obligatoire : correction par rapport à l'âge + temps post-exposition	Oui : correction par rapport à l'âge + temps post-exposition
Modificateurs du taux de base	Âge, tabac, genre, alcool	Âge, tabac, genre, alcool	Âge, tabac, genre, alcool
Application principale sur les populations	Dosimétrie immédiate post-exposition en cas d'accident nucléaire	Dosimétrie immédiate et rétrospective à long terme Prouve une exposition antérieure d'une population	Étude d'effets géno toxiques de médicaments, travailleurs exposés accidentellement
Exemples d'utilisation	Management de situation d'urgence, victimes d'accidents nucléaires, travailleurs exposés	Survivants de la bombe A, victimes d'accidents et d'essais nucléaires, travailleurs exposés, populations contaminées par les installations et déchets nucléaires	Test de nouveaux médicaments, victimes d'accidents nucléaires
Avantages	Courbes dose-effet bien établies	Courbes dose-effet bien établies	Courbes dose-effet bien établies
Désavantages	Méthode biodosimétrique la plus utilisée et validée par de nombreuses intercomparaisons Variations inter-individuelles	Persistence des translocations dans le temps Robuste dans un contexte rétrospectif Temps d'analyse moyennement important, non utilisable pour des analyses rétrospectives	Rapide, automatisation possible Temps d'analyse important, onéreux, quantification biaisée dans un contexte d'analyse portant uniquement sur quelques chromosomes différant selon les laboratoires Non spécifique aux rayonnements ionisants
Pistes d'amélioration	Amélioration de la technique classique par addition de marquages centromères/télomères Développement d'algorithme de correction encore plus précis pour caractériser la décroissance des anomalies	Mise en place de comparaisons inter-laboratoires	Développement de courbe prenant en compte la présence d'un centromère

FISH : Fluorescence In Situ Hybridization.

translocations et ainsi déterminer une dose d'irradiation reçue. En revanche, l'évaluation rétrospective des aberrations chromosomiques instables (chromosomes dicentriques et anneaux) par marquage Giemsa sous-estime la dose dans la mesure où ce taux décroît rapidement avec le temps et que de plus l'incertitude, associée aux fortes doses, est importante. Ainsi, même si des algorithmes existent pour corriger les doses estimées par la méthode des dicentriques en fonction de l'âge ou encore du temps post-exposition, ce taux se confond avec le niveau basal sur des temps longs. Dans le cas du marquage FISH, la littérature est assez controversée sur le déclin des aberrations stables au cours du temps. Le consensus voudrait que les translocations ne soient dénombrées que dans les cellules stables sans dicentriques ni anneaux pour éviter la décroissance. Toutefois, certaines publications suggèrent d'utiliser un facteur de correction prenant en compte l'âge et le temps écoulé depuis la dernière irradiation. Cette technique est toutefois considérée comme très fiable car, même cinquante années après exposition, ce taux est supérieur au taux de base et donc une exposition même faible peut être détectée et quantifiée.

Toutefois, la détection des translocations présente quelques limites. D'une part, la sensibilité de la détection de translocations par FISH serait moindre que celle du test des dicentriques et certains n'accordent à la technique qu'une sensibilité de 300 mGy. Il semblerait que la sensibilité puisse être plus importante mais ceci dépend du temps post-exposition et dans le cas d'une dosimétrie biologique rétrospective de quelques décennies, la prudence tend à considérer un seuil élevé de 300 mGy. Il reste que l'estimation d'une dose doit être effectuée dans l'idéal dans un laps de temps relativement proche (quelques mois) du moment de l'exposition afin de limiter les pertes d'aberrations mais aussi de limiter le risque d'expansion clonale de lymphocytes présentant une aberration. En effet, ce paramètre est peu discuté dans la littérature mais des cas de cellules présentant les mêmes aberrations ont été rapportés. Une autre limite réside dans le fait que la méthode est essentiellement validée dans le cas d'exposition externe aux rayons γ de façon uniforme et relativement modérée. Dans le cas d'exposition interne aux radionucléides ou encore d'irradiation partielle, la biodosimétrie n'est donc pas optimale.

Enfin, il semble plus raisonnable pour éviter une sous-estimation de la dose, due par exemple à une sensibilité individuelle différente aux radiations ionisantes, d'associer un test cytogénétique à de la dosimétrie physique (émail dentaire) voire à une approche génomique ciblée surtout en cas de maladie. En effet, cette dernière approche est en plein essor et dans le cas de cancer par exemple, de plus en plus de signatures mutationnelles sont établies pour

caractériser les cancers radio-induits (voir le chapitre 12 « Biomarqueurs de la réponse individuelle aux radiations et biomarqueurs associés aux cancers radio-induits »).

RÉFÉRENCES

Abend M, Azizova T, Müller K, *et al.* Gene expression analysis in Mayak workers with prolonged occupational radiation exposure. *Health Phys* 2014 ; 106 : 664-76.

Abend M, Azizova T, Müller K, *et al.* Association of radiation-induced genes with noncancer chronic diseases in Mayak workers occupationally exposed to prolonged radiation. *Radiat Res* 2015 ; 183 : 249-61.

Ainsbury EA, Bakhanova E, Barquinero JF, *et al.* Review of retrospective dosimetry techniques for external ionising radiation exposures. *Radiat Prot Dosimetry* 2011 ; 147 : 573-92.

Ainsbury EA, Moquet J, Rothkamm K, *et al.* What radiation dose does the FISH translocation assay measure in cases of incorporated radionuclides for the Southern Urals populations? *Radiat Prot Dosimetry* 2014 ; 159 : 26-33.

Balakrishnan S, Shirsath K, Bhat N, *et al.* Biodosimetry for high dose accidental exposures by drug induced premature chromosome condensation (PCC) assay. *Mutat Res* 2010 ; 699 : 11-6.

Barquinero JF, Beinke C, Borrás M, *et al.* RENEB biodosimetry intercomparison analyzing translocations by FISH. *Int J Radiat Biol* 2017 ; 93 : 30-5.

Bauchinger M, Braselmann H, Savage JR, *et al.* Collaborative exercise on the use of FISH chromosome painting for retrospective biodosimetry of Mayak nuclear-industrial personnel. *Int J Radiat Biol* 2001 ; 77 : 259-67.

Bazyka D, Finch SC, Ilienko IM, *et al.* Buccal mucosa micronuclei counts in relation to exposure to low dose-rate radiation from the Chernobyl nuclear accident and other medical and occupational radiation exposures. *Environ Health* 2017 ; 16 : 70.

Beinke C, Meineke V. High potential for methodical improvements of FISH-based translocation analysis for retrospective radiation biodosimetry. *Health Phys* 2012 ; 103 : 127-32.

Bhatti P, Doody MM, Preston DL, *et al.* Increased frequency of chromosome translocations associated with diagnostic x-ray examinations. *Radiat Res* 2008 ; 170 : 149-55.

Borghini A, Mercuri A, Turchi S, *et al.* Increased circulating cell-free DNA levels and mtDNA fragments in interventional cardiologists occupationally exposed to low levels of ionizing radiation. *Environ Mol Mutagen* 2015 ; 56 : 293-300.

Bouville A, Beck HL, Simon SL. Doses from external irradiation to Marshall islanders from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests. *Health Physics* 2010 ; 99 : 143-56.

Camparoto ML, Ramalho AT, Natarajan AT, *et al.* Translocation analysis by the FISH-painting method for retrospective dose reconstruction in individuals exposed to ionizing radiation 10 years after exposure. *Mutat Res* 2003 ; 530 : 1-7.

Chaizhunosova N, Yang TC, Land C, *et al.* Biodosimetry study in Dolon and Chekoman villages in the vicinity of Semipalatinsk nuclear test site. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A165-9.

Chang WP, Chan CC, Wang JD. ⁶⁰Co contamination in recycled steel resulting in elevated civilian radiation doses: causes and challenges. *Health Phys* 1997 ; 73 : 465-72.

Chenal C, Legue F, Nourgalieva K. Delayed effects of low level acute irradiation and chronic environmental radioactive contamination on DNA lymphocytes of people living in Dolon, a settlement located in the vicinity of the Semipalatinsk nuclear test site (Kazakhstan). *Sci Total Environ* 2006 ; 369 : 91-8.

Degteva MO, Anspaugh LR, Akleyev AV, *et al.* Electron paramagnetic resonance and fluorescence in situ hybridization-based investigations of individual doses for persons living at Metlino in the upper reaches of the Techa River. *Health Phys* 2005 ; 88 : 139-53.

Degteva MO, Vorobiova MI, Tolstykh EI, *et al.* Development of an improved dose reconstruction system for the Techa river population affected by the operation of the Mayak production association. *Radiat Res* 2006 ; 166 : 255-70.

Degteva MO, Shagina NB, Tolstykh EI, *et al.* An approach to reduction of uncertainties in internal doses reconstructed for the Techa river population. *Radiat Prot Dosimetry* 2007 ; 127 : 480-5.

Dobson RL, Straume T, Carrano AV, *et al.* Biological effectiveness of neutrons from Hiroshima bomb replica: results of a collaborative cytogenetic study. *Radiat Res* 1991 ; 128 : 143-9.

Douple EB, Mabuchi K, Cullings HM, *et al.* Long-term radiation-related health effects in a unique human population: lessons learned from the atomic bomb survivors of Hiroshima and Nagasaki. *Disaster Med Public Health Prep* 2011 ; 5 (suppl 1) : S122-33.

Durante M, Formenti SC. Radiation-induced chromosomal aberrations and immunotherapy: micronuclei, cytosolic DNA, and interferon-production pathway. *Front Oncol* 2018 ; 8 : 192.

Edwards AA, Lindholm C, Darroudi F, *et al.* Review of translocations detected by FISH for retrospective biological dosimetry applications. *Radiat Prot Dosimetry* 2005 ; 113 : 396-402.

Edwards AA, Szułcińska M. A critical survey of fish measurements in populations of the southern Urals. *Radiat Biol Radioecol* 2006 ; 46 : 619-24.

Fenech M, Morley A. Solutions to the kinetic problem in the micronucleus assay. *Cytobios* 1985 ; 43 : 233-46.

Grégoire E, Gruel G, Martin C, *et al.* Impact des facteurs individuels et environnementaux sur le taux d'aberrations chromosomiques de type translocations. Partie 1 : Âge, sexe, tabac, alcool. *Radioprotection* 2010a ; 45 : 153-69.

Grégoire E, Gruel G, Martin C, *et al.* Impact des facteurs individuels et environnementaux sur le taux d'aberrations chromosomiques de type translocations. Partie 2 : agents toxiques liés à une exposition professionnelle. *Radioprotection* 2010b ; 45 : 171-82.

Grégoire E, Roy L, Buard Vr, *et al.* Twenty years of FISH-based translocation analysis for retrospective ionizing radiation biodosimetry. *Int J Radiat Biol* 2018 ; 94 : 248-58.

Gusev BI, Abylkassimova ZN, Apsalikov KN. The Semipalatinsk nuclear test site: a first assessment of the radiological situation and the test-related radiation doses in the surrounding territories. *Radiat Environ Biophys* 1997 ; 36 : 201-4.

Hall J, Jeggo PA, West C, *et al.* Ionizing radiation biomarkers in epidemiological studies – An update. *Mutat Res* 2017 ; 771 : 59-84.

Hamasaki K, Kusunoki Y, Nakashima E, *et al.* Clonally expanded T lymphocytes from atomic bomb survivors in vitro show no evidence of cytogenetic instability. *Radiat Res* 2009 ; 172 : 234-43.

Hatch M, Cardis E. Somatic health effects of Chernobyl: 30 years on. *Eur J Epidemiol* 2017 ; 32 : 1047-54.

Hayashi T, Morishita Y, Khattree R, *et al.* Evaluation of systemic markers of inflammation in atomic-bomb survivors with special reference to radiation and age effects. *FASEB J* 2012 ; 26 : 4765-73.

Hayata I, Kanda R, Minamihisamatsu M, *et al.* Cytogenetical dose estimation for 3 severely exposed patients in the JCO criticality accident in Tokai-mura. *J Radiat Res* 2001 ; 42 Suppl : S149-55.

Hristova R, Hadjidekova V, Grigorova M, *et al.* Chromosome analysis of nuclear power plant workers using fluorescence in situ hybridization and Giemsa assay. *J Radiat Res* 2013 ; 54 : 832-9.

Hsieh WA, Lucas JN, Hwang JJ, *et al.* Biodosimetry using chromosomal translocations measured by FISH in a population chronically exposed to low dose-rate ⁶⁰Co gamma-irradiation. *Int J Radiat Biol* 2001 ; 77 : 797-804.

Huber R, Braselmann H, Kulka U, *et al.* Follow-up analysis of translocation and dicentric frequencies, measured by FISH-chromosome painting in breast cancer patients after partial-body radiotherapy with little bone marrow exposure. *Mutat Res* 1999 ; 446 : 103-9.

IAEA (International Atomic Energy Agency). *Cytogenetic analysis for radiation dose assessment: a manual*. Technical reports series N° 405. Vienna : IAEA, 2001 : 127 p.

IAEA (International Atomic Energy Agency). *Cytogenetic dosimetry: applications in preparedness for and response to radiation emergencies*. Vienna : IAEA, september 2011.

ICRU (International commission on radiation units and measurements). *Retrospective assessment of exposures to ionising radiation*. nuclear technology pub. 2002 : 144 p.

Ilyinskikh NN, Eremich AV, Ivanchuk II, *et al.* Micronucleus test of erythrocytes and lymphocytes in the blood of the Altai region residents living near the Semipalatinsk atomic proving ground. *Mutat Res* 1997 ; 392 : 223-8.

Ilyinskikh NN, Isaeva TM, Ivanchuk II, *et al.* Frequencies of micronucleated lymphocytes and Epstein-Barr virus contamination in Altai region residents living near the Semipalatinsk atomic testing ground. *Environ Mol Mutagen* 1998 ; 31 : 11-7.

Johnson KL, Brenner DJ, Geard CR, *et al.* Chromosome aberrations of clonal origin in irradiated and unexposed individuals: assessment and implications. *Radiat Res* 1999 ; 152 : 1-5.

Johnson RT, Rao PN. Mammalian cell fusion : induction of premature chromosome condensation in interphase nuclei. *Nature* 1970 ; 226 : 717-22.

Jones IM, Galick H, Kato P, *et al.* Three somatic genetic biomarkers and covariates in radiation-exposed Russian cleanup workers of the chernobyl nuclear reactor 6-13 years after exposure. *Radiat Res* 2002 ; 158 : 424-42.

Kaddour A, Colicchio B, Buron D, *et al.* Transmission of induced chromosomal aberrations through successive mitotic divisions in human lymphocytes after in vitro and in vivo radiation. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 3291.

Khvostunov IK, Sevan'kaev AV, Lloyd DC, *et al.* Recent experience in applying the cytogenetic dosimetry assay. *Radiat Meas* 2011 ; 46 : 832-6.

Khvostunov I, Snigiryova G, Moiseenko V, *et al.* A follow-up cytogenetic study of workers highly exposed inside the chernobyl sarcophagus. *Radiat Prot Dosimetry* 2015 ; 167 : 405-18.

Kleinerman RA, Romanyukha AA, Schauer DA, *et al.* Retrospective assessment of radiation exposure using biological dosimetry: chromosome painting, electron paramagnetic resonance and the glycophorin a mutation assay. *Radiat Res* 2006 ; 166 : 287-302.

Kodama Y, Ohtaki K, Nakano M, *et al.* Clonally expanded T-cell populations in atomic bomb survivors do not show excess levels of chromosome instability. *Radiat Res* 2005 ; 164 : 618-26.

Krestinina LY, Preston DL, Ostroumova EV, *et al.* Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa river cohort. *Radiat Res* 2005 ; 164 : 602-11.

Kulka U, Ainsbury L, Atkinson M, *et al.* Realising the European network of biodosimetry (RENEB). *Radiat Prot Dosimetry* 2012 ; 151 : 621-5.

Kulka U, Abend M, Ainsbury E, *et al.* RENEB – Running the European network of biological dosimetry and physical retrospective dosimetry. *Int J Radiat Biol* 2017 ; 93 : 2-14.

Lamadrid AI, Garcia O, Delbos M, *et al.* PCC-ring induction in human lymphocytes exposed to gamma and neutron irradiation. *J Radiat Res* 2007 ; 48 : 1-6.

Land CE, Bouville A, Apostoaie I, *et al.* Projected lifetime cancer risks from exposure to regional radioactive fallout in the Marshall islands. *Health Phys* 2010 ; 99 : 201-15.

Langlois RG, Akiyama M, Kusunoki Y, *et al.* Analysis of somatic cell mutations at the glycophorin A locus in atomic bomb survivors: a comparative study of assay methods. *Radiat Res* 1993 ; 136 : 111-7.

Lee JK, Han E-A, Lee S-S, Ha, *et al.* Cytogenetic biodosimetry for Fukushima travelers after the nuclear power plant accident : no evidence of enhanced yield of dicentrics. *J Radiat Res* 2012, 53 : 876-81.

Lee Y, Kim YJ, Choi YJ, *et al.* Radiation-induced changes in DNA methylation and their relationship to chromosome aberrations in nuclear power plant workers. *Int J Radiat Biol* 2015 ; 91 : 142-9.

Leonhardt EA, Trinh M, Forrester HB, *et al.* Comparisons of the frequencies and molecular spectra of HPRT mutants when human cancer cells were X-irradiated during G1 or S phase. *Radiat Res* 1997 ; 148 : 548-60.

Lin J, Weiss A. T cell receptor signalling. *J Cell Sci* 2001 ; 114 : 243-4.

Lindholm C, Edwards A. Long-term persistence of translocations in stable lymphocytes from victims of a radiological accident. *Int J Radiat Biol* 2004 ; 80 : 559-66.

Lindholm C, Salomaa S, Tekkel M, *et al.* Biodosimetry after accidental radiation exposure by conventional chromosome analysis and FISH. *Int J Radiat Biol* 1996 ; 70 : 647-56.

Lindholm C, Romm H, Stephan G, *et al.* Intercomparison of translocation and dicentric frequencies between laboratories in a follow-up of the radiological accident in Estonia. *Int J Radiat Biol* 2002 ; 78 : 883-90.

Lindholm C, Murphy BP, Bigbee WL, *et al.* Glycophorin A somatic cell mutations in a population living in the proximity of the Semipalatinsk nuclear test site. *Radiat Res* 2004 ; 162 : 164-70.

Lisco H, Conard RA. Chromosome studies on Marshall islanders exposed to fallout radiation. *Science* 1967 ; 157 : 445-7.

Little MP, Kwon D, Doi K, *et al.* Association of chromosome translocation rate with low dose occupational radiation exposures in U.S. radiologic technologists. *Radiat Res* 2014 ; 182 : 1-17.

Liu QJ, Lu X, Zhao H, *et al.* Cytogenetic analysis in 16-year follow-up study of a mother and fetus exposed in a radiation accident in Xinzhou, China. *Mutat Res* 2013 ; 755 : 68-72.

M'kacher R, Maalouf EEL, Ricoul M, *et al.* New tool for biological dosimetry: re-evaluation and automation of the gold standard method following telomere and centromere staining. *Mutat Res* 2014 ; 770 : 45-53.

M'kacher R, El Maalouf E, Terzoudi G, *et al.* Detection and automated scoring of dicentric chromosomes in nonstimulated lymphocyte prematurely condensed chromosomes after telomere and centromere staining. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2015 ; 91 : 640-9.

Matsuoka S, Ballif BA, Smogorzewska A, *et al.* ATM and ATR substrate analysis reveals extensive protein networks responsive to DNA damage. *Science* 2007 ; 316 : 1160-6.

McKenna MJ, Robinson E, Taylor L, *et al.* Chromosome translocations, inversions and telomere length for retrospective biodosimetry on exposed U.S. atomic veterans. *Radiat Res* 2019 ; 191 : 311-22.

Mikhalevich LS, De Zwart FA, Perepetskaya GA, *et al.* Radiation effects in lymphocytes of children living in a Chernobyl contaminated region of Belarus. *Int J Radiat Biol* 2000 ; 76 : 1377-85.

Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effects and adaptive responses: the Yin and Yang of low dose radiobiology? *Mutat Res* 2004 ; 568 : 121-8.

Nakachi K, Hayashi T, Hamatani K, *et al.* Sixty years of follow-up of Hiroshima and Nagasaki survivors: current progress in molecular epidemiology studies. *Mutat Res* 2008 ; 659 : 109-17.

Nakamura N, Miyazawa C, Sawada S, *et al.* A close correlation between electron spin resonance (ESR) dosimetry from tooth enamel and cytogenetic dosimetry from lymphocytes of Hiroshima atomic-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998 ; 73 : 619-27.

Nakamura N, Hirai Y, Kodama Y, *et al.* Cytogenetic reconstruction of gamma-ray doses delivered to atomic bomb survivors: dealing with wide distributions of photon energies and contributions from hematopoietic stem/progenitor cells. *Radiat Res* 2017 ; 188 : 412-8.

Nakano M, Kodama Y, Ohtaki K, *et al.* Detection of stable chromosome aberrations by FISH in A-bomb survivors: comparison with previous solid Giemsa staining data on the same 230 individuals. *Int J Radiat Biol* 2001 ; 77 : 971-7.

Natarajan AT, Santos SJ, Darroudi F, *et al.* ¹³⁷Cesium-induced chromosome aberrations analyzed by fluorescence in situ hybridization: eight years follow up of the Goiânia radiation accident victims. *Mutat Res* 1998 ; 400 : 299-312.

Pantelias GE, Maillie HD. The use of peripheral blood mononuclear cell prematurely condensed chromosomes for biological dosimetry. *Radiat Res* 1984 ; 99 : 140-50.

Pantelias GE, Maillie HD. Direct analysis of radiation-induced chromosome fragments and rings in unstimulated human peripheral blood lymphocytes by means of the premature chromosome condensation technique. *Mutat Res* 1985 ; 149 : 67-72.

Patterson AD, Li H, Eichler GS, *et al.* UPLC-ESI-TOFMS-based metabolomics and gene expression dynamics inspector self-organizing metabolomic maps as tools for understanding the cellular response to ionizing radiation. *Anal Chem* 2008 ; 80 : 665-74.

Paul S, Amundson SA. Development of gene expression signatures for practical radiation biodosimetry. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 71 : 1236-44.

Pearce N, Prior I, Methven D, *et al.* Follow up of New Zealand participants in British atmospheric nuclear weapons tests in the Pacific. *BMJ* 1990 ; 300 : 1161-6.

Pernot E, Hall J, Baatout S, *et al.* Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutat Res* 2012 ; 751 : 258-86.

Philchenkov AA, Balcer-Kubiczek EK. Molecular markers of apoptosis in cancer patients exposed to ionizing radiation: the post-Chernobyl view. *Exp Oncol* 2016 ; 38 : 224-37.

Pressl S, Edwards A, Stephan G. The influence of age, sex and smoking habits on the background level of fish-detected translocations. *Mutat Res* 1999 ; 442 : 89-95.

Qian QZ, Cao XK, Shen FH, *et al.* Effects of ionising radiation on micronucleus formation and chromosomal aberrations in Chinese radiation workers. *Radiat Prot Dosimetry* 2016 ; 168 : 197-203.

Ramalho AT, Nascimento AC. The fate of chromosomal aberrations in ¹³⁷Cs-exposed individuals in the Goiânia radiation accident. *Health Phys* 1991 ; 60 : 67-70.

Ray FA, Robinson E, McKenna M, *et al.* Directional genomic hybridization : inversions as a potential biodosimeter for retrospective radiation exposure. *Radiat Environ Biophys* 2014 ; 53 : 255-63.

Rodriguez P, Montoro A, Barquinero JF, *et al.* Analysis of translocations in stable cells and their implications in retrospective biological dosimetry. *Radiat Res* 2004 ; 162 : 31-8.

Rybkina VL, Azizova TV, Scherthan H, *et al.* Expression of blood serum proteins and lymphocyte differentiation clusters after chronic occupational exposure to ionizing radiation. *Radiat Environ Biophys* 2014 ; 53 : 659-70.

Sakamoto-Hojo ET. Lessons from the accident with ¹³⁷Cesium in Goiânia, Brazil : contributions to biological dosimetry in case of human exposure to ionizing radiation. *Muta Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2018 ; 836 : 72-7.

Salassidis K, Braselmann H, Okladnikova ND, *et al.* Analysis of symmetrical translocations for retrospective biodosimetry in radiation workers of the Mayak nuclear-industrial complex (Southern Urals) using FISH-chromosome painting. *Int J Radiat Biol* 1998 ; 74 : 431-9.

Salomaa S, Lindholm C, Tankimanova MK, *et al.* Stable chromosome aberrations in the lymphocytes of a population living in the vicinity of the Semipalatinsk nuclear test site. *Radiat Res* 2002 ; 158 : 591-6.

Sasaki MS, Nomura T, Ejima Y, *et al.* Experimental derivation of relative biological effectiveness of A-bomb neutrons in Hiroshima and Nagasaki and implications for risk assessment. *Radiat Res* 2008 ; 170 : 101-17.

Schilling-Tóth B, Sándor N, Kis E, *et al.* Analysis of the common deletions in the mitochondrial DNA is a sensitive biomarker detecting direct and non-targeted cellular effects of low dose ionizing radiation. *Mutat Res* 2011 ; 716 : 33-9.

Sevan'kaev AV. Results of cytogenetic studies of the consequences of the Chernobyl accident. *Radiats Biol Radioecol* 2000 ; 40 : 589-95.

Sevan'kaev A, Khvostunov I, Lloyd D, *et al.* The suitability of FISH chromosome painting and ESR-spectroscopy of tooth enamel assays for retrospective dose reconstruction. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A75-80.

Sigurdson AJ, Ha M, Hauptmann M, *et al.* International study of factors affecting human chromosome translocations. *Mutat Res* 2008 ; 652 : 112-21.

Simon SL, Bouville A. Long-term biodosimetry redux. *Radiat Prot Dosimetry* 2016 ; 172 : 244-7.

Simon SL, Bailiff I, Bouville A, *et al.* BiosdosEPR-2006 consensus committee report on biodosimetric methods to evaluate radiation doses at long times after exposure. *Radiat Meas* 2007 ; 42 : 948-71.

Simon SL, Bouville A, Kleinerman R. Current use and future needs of biodosimetry in studies of long-term health risk following radiation exposure. *Health Phys* 2010 ; 98 : 109-17.

Simon SL, Bailey SM, Beck HL, *et al.* Estimation of Radiation Doses to U.S. Military Test Participants from Nuclear Testing: A Comparison of Historical Film-Badge Measurements, Dose Reconstruction and Retrospective Biodosimetry. *Radiat Res* 2019 ; 191 : 297-310.

Sotnik NV, Osovets SV, Scherthan H, *et al.* mFISH analysis of chromosome aberrations in workers occupationally exposed to mixed radiation. *Radiat Environ Biophys* 2014 ; 53 : 347-54.

Sotnik NV, Azizova TV, Darroudi F, *et al.* Verification by the FISH translocation assay of historic doses to Mayak workers from external gamma radiation. *Radiat Environ Biophys* 2015 ; 54 : 445-51.

Stephan G, Pressl S, Koshpessova G, *et al.* Analysis of FISH-painted chromosomes in individuals living near the Semipalatinsk nuclear test site. *Radiat Res* 2001 ; 155 : 796-800.

Suto Y. Review of Cytogenetic analysis of restoration workers for Fukushima Daiichi nuclear power station accident. *Radiat Prot Dosimetry* 2016 ; 171 : 61-3.

Suto Y, Momoki H, Miho A, *et al.* Biodosimetry of restoration workers for the Tokyo electric power company (TEPCO) Fukushima Daiichi nuclear power station accident. *Health Phys* 2013 ; 105 : 366-73.

Takahashi T, Fujimori K, Simon SL, *et al.* Thyroid nodules, thyroid function and dietary iodine in the Marshall islands. *Int J Epidemiol* 1999 ; 28 : 742-9.

Takeichi N, Hoshi M, Iida S, *et al.* Nuclear abnormalities in aspirated thyroid cells and chromosome aberrations in lymphocytes of residents near the Semipalatinsk nuclear test site. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A171-7.

Tanaka K, Tchajjunusova NJ, Takatsuji T, *et al.* High incidence of micronuclei in lymphocytes from residents of the area near the Semipalatinsk nuclear explosion test site. *J Radiat Res* 2000 ; 41 : 45-54.

Tanaka K, Iida S, Takeichi N, *et al.* Unstable-type chromosome aberrations in lymphocytes from individuals living near Semipalatinsk nuclear test site. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A159-64.

Tanaka K, Satoh K, Kohda A. Dose and dose-rate response of lymphocyte chromosome aberrations in mice chronically irradiated within a low-dose-rate range after age adjustment. *Radiat Prot Dosimetry* 2014 ; 159 : 38-45.

Tanaka K, Ohtaki M, Hoshi M. Chromosome aberrations in Japanese fishermen exposed to fallout radiation 420-1200 km distant from the nuclear explosion test

site at Bikini Atoll: report 60 years after the incident. *Radiat Environ Biophys* 2016 ; 55 : 329-37.

Taooka Y, Takeichi N, Noso Y, *et al.* Increased T-cell receptor mutation frequency in radiation-exposed residents living near the Semipalatinsk nuclear test site. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A179-81.

Tawn EJ, Whitehouse CA, Holdsworth D, *et al.* Chromosome analysis of workers occupationally exposed to radiation at the Sellafield nuclear facility. *Int J Radiat Biol* 2000 ; 76 : 355-65.

Tawn EJ, Whitehouse CA. Persistence of translocation frequencies in blood lymphocytes following radiotherapy: implications for retrospective radiation biodosimetry. *J Radiol Prot* 2003 ; 23 : 423-30.

Tawn EJ, Curwen GB, Jonas P, *et al.* Chromosome aberrations determined by FISH in radiation workers from the Sellafield nuclear facility. *Radiat Res* 2015 ; 184 : 296-303.

Testa A, Stronati L, Ranaldi R, *et al.* Cytogenetic biomonitoring carried out in a village (Dolon) adjacent to the Semipalatinsk nuclear weapon test site. *Radiat Environ Biophys* 2001 ; 40 : 125-9.

Tolstykh EI, Degteva MO, Vozilova AV, *et al.* Local bone-marrow exposure: how to interpret the data on stable chromosome aberrations in circulating lymphocytes? (some comments on the use of FISH method for dose reconstruction for Techa riverside residents). *Radiat Environ Biophys* 2017 ; 56 : 389-403.

Tucker JD. Low-dose ionizing radiation and chromosome translocations: a review of the major considerations for human biological dosimetry. *Mutat Res* 2008 ; 659 : 211-20.

Tucker JD. Chromosome translocations and assessing human exposure to adverse environmental agents. *Environ Mol Mutagen* 2010 ; 51 : 815-24.

Tucker JD, Breneman JW, Briner JF, *et al.* Persistence of radiation-induced translocations in rat peripheral blood determined by chromosome painting. *Environ Mol Mutagen* 1997a ; 30 : 264-72.

Tucker JD, Tawn EJ, Holdsworth D, *et al.* Biological dosimetry of radiation workers at the Sellafield nuclear facility. *Radiat Res* 1997b ; 148 : 216-26.

Tucker JD, Cofield J, Matsumoto K, *et al.* Persistence of chromosome aberrations following acute radiation: I, PAINT translocations, dicentrics, rings, fragments, and insertions. *Environ Mol Mutagen* 2005 ; 45 : 229-48.

Veremeyeva G, Akushevich I, Pochukhailova T, *et al.* Long-term cellular effects in humans chronically exposed to ionizing radiation. *Health Phys* 2010 ; 99 : 337-46.

Viau M, Testard I, Shim G, *et al.* Global quantification of γ H2AX as a triage tool for the rapid estimation of received dose in the event of accidental radiation exposure. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 2015 ; 793 : 123-31.

Vorobiev AI. Acute radiation disease and biological dosimetry in 1993. *Stem Cells* 1997 ; 15 (suppl 2) : 269-74.

Vozilova AV, Shagina NB, Degteva MO, *et al.* Preliminary FISH-based assessment of external dose for residents exposed on the Techa river. *Radiat Res* 2012 ; 177 : 84-91.

Vozilova AV, Shagina NB, Degteva MO, *et al.* FISH analysis of translocations induced by chronic exposure to Sr radioisotopes: second set of analysis of the Techa river cohort. *Radiat Prot Dosimetry* 2014 ; 159 : 34-7.

Vral A, Decorte V, Depuydt J, *et al.* A semi-automated FISH-based micronucleus-centromere assay for biomonitoring of hospital workers exposed to low doses of ionizing radiation. *Mol Med Rep* 2016 ; 14 : 103-10.

Wahab MA, Nickless EM, Najjar-M'kacher R, *et al.* Elevated chromosome translocation frequencies in New Zealand nuclear test veterans. *Cytogenet Genome Res* 2008 ; 121 : 79-87.

Wang Q, Rodrigues MA, Repin M, *et al.* Automated triage radiation biodosimetry: Integrating imaging flow cytometry with high-throughput robotics to perform the cytokinesis-block micronucleus assay. *Radiat Res* 2019 ; 191 : 342-51.

Whitehouse CA, Edwards AA, Tawn EJ, *et al.* Translocation yields in peripheral blood lymphocytes from control populations. *Int J Radiat Biol* 2005 ; 81 : 139-45.

Wilke CM, Braselmann H, Hess J, *et al.* A genomic copy number signature predicts radiation exposure in post-Chernobyl breast cancer. *Int J Cancer* 2018 ; 143 : 1505-15.

Ya-anant N, Tiyapun K, Saiyut K. Radiological accident and incident in Thailand: lesson to be learned. *Radiat Prot Dosimetry* 2011 ; 146 : 111-4.

Yao B, Li Y, Liu G, *et al.* Estimation of the biological dose received by five victims of a radiation accident using three different cytogenetic tools. *Mutat Res* 2013 ; 751 : 66-72.

Yong LC, Sigurdson AJ, Ward EM, *et al.* Increased frequency of chromosome translocations in airline pilots with long-term flying experience. *Occup Environ Med* 2009 ; 66 : 56-62.

11

Mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse aux radiations ionisantes

Quelques mois après la découverte des rayons X par Roentgen, les pionniers des radiations étaient déjà conscients des conséquences cliniques qu'une irradiation trop forte ou trop longue pouvait causer. En effet, dans les 10 ans qui suivirent la découverte des rayons X, trois grands types d'effets radio-induits non exclusifs furent décrits (Foray et coll., 2016) :

- les réactions tissulaires (principalement des dermatites) que les pionniers associèrent intuitivement à la mort cellulaire après irradiation et qu'ils dénommèrent « radiosensibilité » (Bouchacourt, 1911 ; Britel et coll., 2018) ;
- les cancers radio-induits, observés dans un premier temps sur les membres supérieurs des premiers radiologues et que l'on peut regrouper aujourd'hui sous le terme de « radiosusceptibilité » pour le distinguer du précédent (Friebe, 1902 ; Gunderman et Gonda, 2015) ;
- les effets du vieillissement accéléré causé par des expositions faibles et répétées aux radiations ionisantes dont les cataractes sont l'exemple le plus représentatif. Au cours des années suivantes jusqu'à aujourd'hui, d'autres effets non cancéreux furent décrits. C'est notamment le cas sur les systèmes cardiovasculaire ou osseux. On peut aujourd'hui regrouper tous ces effets sous le même terme de « radiodégénérescence » (Chalupecky, 1897 ; Rollins, 1903 ; Foray et coll., 2016).

Alors que la description clinique de ces trois types de réponses aux radiations s'est documentée progressivement depuis le début du XX^e siècle, la connaissance des mécanismes intrinsèques (moléculaires et cellulaires) expliquant l'intensité et la fréquence des réponses radio-induites a évolué beaucoup plus lentement, au gré des avancées technologiques et conceptuelles. Aujourd'hui, on commence seulement à identifier les *primum movens* de la radiosensibilité,

de la radiosusceptibilité et de la radiodégénérescence, notamment grâce à l'accumulation de données individuelles principalement issues des expositions liées à la bombe atomique (Hiroshima...), des expositions accidentelles (sur-irradiation industrielle ou environnementale) ou médicales (radiothérapie, radiodiagnostic). Notons que ces phénomènes radio-induits peuvent survenir dans des conditions d'irradiation très différentes, avec des seuils de doses et de débits de dose spécifiques ou bien survenir ensemble à des degrés et cinétiques divers, ce qui explique souvent la non-spécificité de certains biomarqueurs. La revue de la littérature scientifique récente nous suggère les cinq constats suivants :

- confusion sémantique : aujourd'hui, le terme radiosensibilité est utilisé indifféremment pour décrire les dermites (par ex. : « la peau est un tissu radiosensible »), les cancers radio-induits (par ex. : « le sein est un organe radiosensible ») ou les cataractes (par ex. : « les yeux sont radiosensibles ») alors que les pionniers les distinguaient par les termes « réactions tissulaires radio-induites » et « cancers radio-induits ». Une telle confusion a pu être à l'origine de nombreuses erreurs, fausses analogies ou mauvaises interprétations. La classification proposée ci-dessus permet de mieux préciser les phénomènes radio-induits observés à partir de l'observation clinique et non d'interprétations moléculaires ou cellulaires qui ne sont pas forcément consensuelles (Britel et coll., 2018) ;
- connaissance de la dose et de la relation dose-effet : pour décrire et prédire un effet radio-induit, la connaissance précise de la dose physique est indispensable. De plus, les paramètres cliniques et biologiques d'un événement radio-induit obéissant à des relations dose-effet très spécifiques, une conséquence clinique ou biologique ne peut être considérée comme directement causée par les radiations sans qu'une relation dose-effet existe (par ex. : l'effet s'atténue ou devient de plus en plus rare au fur et à mesure que la dose diminue). Cette considération reste valable quelle que soit la nature mathématique (linéaire ou non) de la relation dose-effet (Moustacchi, 2000 ; Shelke et Das, 2015) ;
- difficultés d'extrapolation des données animales à l'Homme. Les données précliniques issues des modèles animaux sont utiles dans la compréhension des phénomènes fondamentaux mais l'extrapolation à l'Homme est rendue difficile voire hasardeuse car les échelles de dose peuvent changer drastiquement pour des phénomènes équivalents. De plus, les différences inter-individuelles observées chez l'Homme sont souvent rendues inexistantes par l'effet du clonage chez certains modèles animaux (Preston et coll., 2013 ; Foray et coll., 2016 ; Little, 2018) ;

- importance du facteur individuel dans les phénomènes radio-induits. Il y a aujourd'hui de plus en plus de données qui indiquent que le statut individuel influence la réponse aux radiations pour tous les types de phénomènes radio-induits précités (radiosensibilité, radiosusceptibilité, radiodégénérescence) et ce, à des ordres de grandeur de risque qui peuvent aller de 1 à 10. Le facteur individuel est donc à intégrer dans toute évaluation du risque. Il faut noter que les règles de radioprotection actuelles ne tiennent pas encore compte du facteur individuel (Foray et coll., 2013 et 2016). Toutefois, récemment, le décret du 8 février 2019⁸¹ concernant la prise en charge des patients dans le cadre de l'imagerie médicale mentionne pour la première fois le terme « radiosensibilité individuelle » ;
- phénomènes spécifiques des faibles doses de radiation. Il existe des phénomènes biologiques observés aux faibles doses dans des conditions d'irradiation spécifiques et dont les effets sont comparables à ceux observés aux fortes doses. De telles observations suggèrent que les relations dose-effet ne sont pas forcément linéaires et que le facteur individuel influence beaucoup les conséquences d'une exposition aux radiations (Calabrese et Baldwin, 2000 ; Marples et Collis, 2008).

Afin de tenir compte de ces 5 constats, nous nous sommes focalisés sur les données humaines en soulignant les possibles différences inter-individuelles, la nature des relations dose-effet et les phénomènes spécifiques liés aux faibles doses.

Dans le cadre de ce chapitre, la démarche d'analyse des études a reposé sur la description la plus courante et la plus complète pour décrire les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse aux radiations ionisantes à savoir la description qui explicite la cascade d'événements physiques, chimiques, biochimiques puis biologiques qui suivent une irradiation, en respectant l'ordre chronologique des phénomènes. Aujourd'hui, on peut considérer que la description et l'interprétation des événements radio-induits de nature physique et chimique sont assez consensuelles. En revanche, les mécanismes intrinsèques de la réponse moléculaire et cellulaire en distinguant ensuite les différentes voies qui mènent à la mort (radiosensibilité), la transformation (radiosusceptibilité) ou au vieillissement (radiodégénérescence) restent encore méconnus. Les connaissances sur la radiosensibilité sont les plus abondantes. Elles sont utiles pour mieux comprendre les différences inter-individuelles de la radiosusceptibilité et de la radiodégénérescence.

81. Arrêté du 8 février 2019 portant homologation de la décision n° 2019-DC-0660 de l'Autorité de sûreté nucléaire du 15 janvier 2019 fixant les obligations d'assurance de la qualité en imagerie médicale mettant en œuvre des rayonnements ionisants. JORF n° 0037 du 13 février 2019, texte n° 12.

Des événements physiques radio-induits aux conséquences cellulaires

Des microdépôts d'énergie aux dommages de l'ADN : phases physique et chimique

Un rayonnement ou une particule sont dits ionisants s'ils sont susceptibles d'ioniser une molécule d'air ou d'eau, c'est-à-dire s'ils possèdent une énergie supérieure à 13 eV, énergie nécessaire pour arracher un électron de l'atome d'hydrogène. Lors de la phase physique d'une exposition aux radiations ionisantes (entre 10^{-18} et 10^{-12} s post-irradiation), les radiations et particules incidentes interagissent avec les atomes des systèmes biologiques (principalement l'eau) en perturbant leurs orbitales électroniques. La réorganisation de ces orbitales aboutit à la formation de microdépôts d'énergie (ionisations) aléatoirement répartis le long du parcours de la particule incidente (Goodhead, 1989 ; Goodhead, 2006 ; Hall et Giacca, 2006 ; Incerti et coll., 2016). Ces microdépôts d'énergie sont responsables des dommages causés sur l'ADN, les membranes ou toute autre entité cellulaire. Les simulations de Monte-Carlo se sont imposées pour étudier les microdépôts d'énergie de façon quantifiée : les coordonnées spatiales et la densité en énergie de chaque microdépôt d'énergie sont reconstituées à partir d'une particule dont l'énergie incidente et le parcours ont été générés au hasard. Les premières simulations ont montré que le passage d'un photon dans le milieu biologique produit une arborescence de microdépôts d'énergie aléatoirement espacés et de densités d'énergie différentes, lesquels sont probablement la cause de la grande hétérogénéité des dégâts créés dans le noyau (Incerti et coll., 2016). La probabilité de superposition de deux trajectoires est négligeable pour des doses inférieures aux mGy (ainsi, par exemple, une cassure double-brin de l'ADN [CDB] ne peut être le résultat de 2 cassures simple-brin [CSB] créées simultanément) (Goodhead, 1989). Les enjeux de recherche sur les événements radio-induits physiques résident principalement dans la précision des simulations, notamment celles concernant la prise en compte de microdépôts de moins en moins denses en énergie, c'est-à-dire à l'interface des ionisations, des excitations ou des effets thermiques. La revue de la littérature sur les aspects physiques radio-induits aboutit aux 3 conclusions suivantes :

- une dose de 10 Gy est létale pour plus de 90 % de fibroblastes humains. Pourtant l'élévation de température correspondante (environ 0,001 °C) ne produit aucun effet biologique mesurable. Les données de physique classique ne peuvent donc pas expliquer à elles seules les effets biologiques des radiations ionisantes (Goodhead et coll., 1993 ; Iliakis, 1991) ;

- les microdépôts d'énergie sont des phénomènes aléatoires et donc ne peuvent se focaliser sur des points particuliers de la cellule ou de l'ADN : la nature stochastique de la distribution spatiale de ces événements implique donc par exemple qu'une mutation particulière d'un gène donné ne peut être spécifique d'une irradiation. Cette assertion est d'autant plus vraie que la dose est faible. En d'autres termes, une maladie génétique donnée ne peut être spécifiquement causée par l'irradiation et qui plus est de façon reproductible. En revanche, comme on le verra plus loin, certains tissus irradiés sont plus ou moins susceptibles à la cancérisation du fait de leurs spécificités physiologiques (par ex. : thyroïde, tissus mous et os, sein) (Foray et coll., 2016) ;
- plus la cible est grande, plus les impacts y sont nombreux. Ainsi, les conséquences radio-induites au niveau cellulaire s'observeront à des doses plus faibles que pour les micro-organismes, les protéines ou les virus. D'ailleurs, l'inactivation radio-induite est généralement proportionnelle à la cible. De même, les premières réponses cellulaires seront naturellement issues des impacts reçus par le noyau, plutôt que par les mitochondries ou les membranes qui présentent un volume plus faible. Une fois encore, cette assertion est d'autant plus vraie que la dose est faible (Tubiana, 2008).

La phase chimique d'une irradiation dure de 10^{-12} à 1 s et, à travers la radiolyse de l'eau, les ions produits interagissent avec le milieu essentiellement constitué d'eau et produisent certaines espèces chimiques à fort pouvoir oxydant (par ex. : radicaux hydroxyles OH° , superoxydes O_2^\cdot) mais à durée de vie limitée. Ensuite, se forment des produits de radiolyse plus stables comme le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 capables de casser l'ADN par peroxydation⁸². C'est à partir de cette étape que les dommages de l'ADN sont induits. Leur nombre et leur nature sont liés à ceux des microdépôts d'énergie (Daniels et Wigg, 1966 ; Hall et Giacca, 2006 ; Incerti et coll., 2016 ; Teixeira et coll., 2018). Les principaux dommages radio-induits de l'ADN sont les dommages de bases (DB), les cassures simple-brin (CSB) et double-brin (CDB) :

- les DB regroupent toutes les formes d'altérations telles que l'oxydation, le pontage entre les bases voisines ou la perte d'une base de l'ADN. On estime à $1\text{-}10 \text{ eV}\cdot\text{nm}^{-3}$ l'énergie nécessaire pour créer un DB. Leur prévalence est de l'ordre de 10 000 DB par Gy par cellule humaine pour une irradiation X ou gamma. Leur réparation est rapide et est généralement exécutée en moins de quelques minutes. Elle s'effectue par le processus d'excision-resynthèse (Lindahl et Wood, 1999) ;

82. Les notions d'effets directs et indirects, basés sur l'hypothèse que les dommages sont formés en deux temps (impact direct sur l'ADN puis effet de voisinage des radicaux libres produits) ne sont plus pertinentes ni validées par l'expérience : il faut retenir que les dommages sont produits directement par peroxydation.

- les CSB représentent environ 1 000 dommages par Gy par cellule humaine pour une irradiation X ou gamma (Ward, 1988). On estime à 10-100 eV.nm⁻³ l'énergie nécessaire pour créer une CSB. Leur réparation est généralement exécutée en quelques dizaines de minutes par des processus d'excision-resynthèse et de recombinaison (Lindahl et Wood, 1999) ;
- les CDB sont plus rares, environ 40 par Gy par cellule humaine pour une irradiation X ou gamma (Ward, 1988). On estime à plus de 100 eV.nm⁻³ l'énergie nécessaire pour créer une CDB. Les CDB non réparées peuvent conduire, dans certains cas, à la perte définitive de l'information génétique contenue dans la zone altérée (Frankenberg-Schwager, 1989).

Sachant qu'il faut respectivement 1-10 min, 10-20 min et 50-60 min pour réparer 50 % de DB, CSB et CDB, la densité d'un microdépôt d'énergie détermine également la réparabilité de la lésion qu'il crée sur l'ADN. Ainsi, plus le dépôt d'énergie induisant le dommage de l'ADN est dense, plus la réparation de ce dommage nécessite du temps (Foray et coll., 1998 ; Goodhead et coll., 1993). Enfin, alors que les radiations ionisantes produisent un large spectre de dommages de l'ADN de réparabilité différente, d'autres dommages peuvent être créés après l'irradiation lors du processus de réparation. En particulier, les DB, excisés après reconnaissance par la voie d'excision-resynthèse, se transforment en CSB : quelques minutes après la fin de l'irradiation, un nombre non négligeable de CSB apparaît dans les cellules. Si un trop grand nombre de CSB sont produites et qu'elles soient opposées à moins de 40 paires de bases de distance, une CDB peut apparaître (Schneeweiss et coll., 1987). Ainsi, alors que la prévalence des dommages radio-induits de l'ADN est considérée comme directement proportionnelle à la dose de radiation, il est possible qu'à des faibles doses de l'ordre du mGy, des effets de seuils soient observés suivant les individus, avec des taux de dommages spontanés plus élevés pour les statuts génétiques liés à des défauts de réparation de l'ADN. Enfin, le taux de prévalence des dommages radio-induits de l'ADN dépend également d'autres facteurs comme la phase du cycle cellulaire des cellules lors de l'irradiation (qui conditionne la compaction de l'ADN) ou le transfert d'énergie linéique (TEL) (qui conditionne la densité d'énergie et la distribution spatiale des microdépôts d'énergie). Ainsi, par exemple, le nombre de CDB induites par Gy par cellule humaine peut être plus faible que 40 pour des particules plus énergétiques que les rayons X ou gamma, en causant des microdépôts d'énergie plus denses mais moins nombreux (Goodhead et coll., 1993 ; Foray et coll., 1998).

Des dommages de l'ADN à la létalité cellulaire : phases moléculaire et cellulaire

Les cinétiques de réparation des dommages radio-induits de l'ADN ont le plus souvent été décrites comme des courbes continuellement décroissantes, suggérant un rythme continu de réparation, quel que soit le type de dommage. Toutefois, l'analyse de la littérature montre que si un dommage n'est pas réparé en moins de 24 à 48 h, il peut être considéré comme définitivement non réparé. Il apparaît que, quand le nombre de dommages est exprimé en pourcentage du nombre initialement induits par les radiations, le choix de la technique pour mesurer le rythme de réparation a peu d'influence sur la forme courbe de réparation. Une fois encore, le rythme de réparation dépend de plusieurs facteurs comme la phase du cycle cellulaire, le transfert d'énergie linéique et surtout le type cellulaire et le facteur individuel. Ainsi, par exemple, alors qu'aucune corrélation n'a été observée entre la mort cellulaire et le taux de prévalence des CDB, leur rythme de réparation peut être prédictif de la réponse clinique (Foray et coll., 2005 et 2016).

En dépit du fait que les CDB sont les dommages radio-induits de l'ADN les plus rares, elles sont les événements-clés de la létalité cellulaire radio-induite. Ce lien privilégié entre CDB non-réparées et mort cellulaire peut être illustré par au moins 4 arguments :

- la plupart des revues générales montrent que seules les CDB évoluent comme la létalité lorsqu'on teste l'influence de paramètres tels que le transfert d'énergie linéique, l'hypoxie, l'hyperthermie, etc. (Steel, 1993) ;
- une déficience de réparation des CDB a été systématiquement observée pour plusieurs lignées cellulaires humaines. Ce fut le cas des lignées ATM^{-/-} (Badie et coll., 1995a ; Foray et coll., 1997), de la lignée fibroblastique 180BR qui provient d'un patient leucémique radiosensible muté pour LIG4^{-/-} (Badie et coll., 1995b), des lignées tumorales DNA-PK^{-/-} M059J (Allalunis-Turner et coll., 1993), BRCA1^{-/-} HCC1937 et BRCA2^{-/-} Capan-1 (Foray et coll., 1999) : les taux de CDB résiduelles à 24 h sont de l'ordre de 40 % alors qu'ils ne sont plus mesurables chez les témoins. Ces quatre lignées déficientes pour la réparation des CDB sont hyper-radiosensibles (survie cellulaire à 2 Gy de l'ordre de 1 à 5 %). Enfin, en 2008, une étude systématique de 8 syndromes humains radiosensibles majeurs a montré qu'il existe une relation entre le taux de CDB non réparées et la radiosensibilité (Joubert et coll., 2008) : les syndromes génétiques liés à un défaut de réparation des CDB étant systématiquement associés à une radiosensibilité (Foray et Verrelle, 2011) ;
- une CDB non réparée conduit à une cassure chromosomique puis à un micronoyau si cette dernière n'est pas réparable. Or, il existe une relation

quantitative entre les cassures chromosomiques et micronoyaux et la létalité cellulaire (Cornforth et Bedford, 1987) ;

- enfin, contrairement à une idée fausse très répandue, la cellule n'arrête pas son cycle ou sa prolifération pour réparer puisque la majorité des dommages de l'ADN sont tous réparés dans la première heure post-irradiation et que les arrêts du cycle sont significatifs après plusieurs heures suivant l'irradiation. À l'inverse, il faut considérer que les arrêts du cycle cellulaire causés par l'irradiation sont d'autant plus longs que la dose initiale est élevée et que le taux de dommages non encore réparés (notamment les CDB) est élevé. Dans le cadre de doses inférieures à 200 mGy, les arrêts du cycle cellulaire sont négligeables (Foray et coll., 2016).

Les cassures de l'ADN radio-induites non réparées peuvent persister en phase G0/G1 (état quiescent) ou se propager en mitose et peuvent engendrer des cassures chromosomiques. Ces dernières sont fréquemment à l'origine de micronoyaux, l'un des événements cytogénétiques les plus liés à la létalité cellulaire post-mitotique. Trois types de morts radio-induites définies fonctionnellement ont été répertoriés : la mort mitotique qui comme son nom l'indique est observable après la mitose (phase de division), d'une part, et d'autre part, la mort par sénescence et la mort apoptotique qui sont des morts observables à l'état quiescent. D'autres termes de mort cellulaire (comme par exemple l'oncose ou la pyknose) ont été définis après observation au microscope et correspondent plutôt à des états particuliers des morts précédentes, notamment au niveau des tissus plutôt qu'au niveau de cellules individuelles. L'autophagie (Chaurasia et coll., 2016) ainsi que l'entose (White, 2007) sont également citées mais leur fréquence pour des doses de radiations « raisonnables » semble bien inférieure aux trois types de mort précités. Nous n'aborderons ici que ces trois morts radio-induites :

- la mort mitotique : le fragment chromosomique issu d'une cassure de l'ADN est soumis aux mêmes phénomènes d'aspiration que les chromosomes entiers. Cependant, si le fragment ne porte pas de centromère (il est dit acentrique), il est expulsé du noyau sous la forme d'un micronoyau (c'est l'exonucléose). Il peut rester dans le cytoplasme un certain temps, voire pendant un ou deux cycles et subir, comme le noyau principal, les condensations/décondensations de la chromatine suivant les phases du cycle. L'exocytose du micronoyau est la dernière étape de ce phénomène appelé mort mitotique. La mort mitotique est considérée comme le type de mort radio-induite le plus répandu pour des cellules qui peuvent proliférer. Le nombre de micronoyaux augmente linéairement avec la dose. Il a été corrélé à l'effet létal des radiations ionisantes (Fenech, 2000 ; Granzotto et coll., 2011) ;

- l'apoptose : l'apoptose est une mort dite programmée déclenchée par une CDB non réparée (D'Amico et McKenna, 1994). Elle se traduit par une libération d'endonucléases qui digèrent massivement l'ADN (Bursch et coll., 1990 ; Walker et coll., 1993). L'apoptose requiert généralement une protéine p53 fonctionnelle (Lowe et coll., 1993). Contrairement à la mort mitotique, l'apoptose se produit le plus souvent en interphase (G1, G2). Depuis plusieurs années, l'apoptose, phénomène très spectaculaire car il conduit à la disparition physique de la cellule, a fait l'objet de très nombreuses publications à tel point qu'il est souvent considéré comme synonyme de mort cellulaire. L'idée très répandue que l'apoptose est une mort prépondérante est fautive. D'une part, l'apoptose est très spécifique des lymphocytes mais absente dans la plupart des tissus de soutien conjonctif comme les fibroblastes. D'autre part, du fait de sa dépendance vis-à-vis de la protéine p53, elle peut être absente également dans les tissus normaux ou tumoraux où cette protéine n'est pas fonctionnelle ;
- la sénescence : plus récemment encore, l'arrêt irréversible en G1, comparé à une sorte de vieillissement, a été décrit comme une cause de mort radiobiologique, la sénescence (Di Leonardo et coll., 1994). L'arrêt irréversible en G1 est également associé à une CDB non réparée et dépend de p53 mais surtout de p21 (Li et coll., 1995). À l'inverse de l'apoptose, la sénescence est abondante dans les fibroblastes normo-résistants (environ 70 % de cellules sont définitivement arrêtées avec une dose de 4 Gy). La sénescence est la mort la plus répandue sur des tissus denses à faible pouvoir de prolifération. Au-delà de 4 Gy, la mort mitotique ne peut plus s'effectuer car les cellules irradiées en G0/G1 sont bloquées dans leur cycle et n'alimentent plus le compartiment G2/M nécessaire à la mort mitotique. Ainsi, pour les fortes doses, la sénescence prend le pas sur la mort mitotique (Foray et coll., 2016).

La mort en radiobiologie est définie par convention comme la perte de clonogénicité (= stérilité) qui est le point commun des différents types de mort précités. Insistons encore sur le fait que la mort cellulaire ne signifie pas forcément « disparition physique de la cellule » et que chaque type de mort est généralement spécifique d'un tissu : l'apoptose est principalement observée sur les lymphocytes, la sénescence sur du tissu conjonctif de soutien. Basée directement sur la définition de la mort cellulaire après irradiation, la méthode des colonies est le test de référence en radiobiologie pour déterminer la radiosensibilité. En revanche, les tests de viabilité (ou d'exclusion) ne révélant que la perte de métabolisme sous-estiment les arrêts irréversibles en G0/G1 (Tubiana, 2008). Afin de décrire les courbes de survie obtenues par la méthode des colonies, de nombreux modèles biostatistiques ont été proposés. Parmi ceux-ci, le modèle linéaire-quadratique est considéré comme

l'un des meilleurs modèles de description de la survie cellulaire après irradiation (Kellerer et Rossi, 1972 ; Chadwick et Leenhouts, 1973 ; Bodgi et coll., 2016).

Hypersensibilité aux faibles doses

À la fin des années 1980, Joiner et Marples ont observé à travers les tests de clonogénicité un phénomène appelé « hypersensibilité aux faibles doses » qui conduit à un excès d'environ 25 % de létalité cellulaire entre 0,1 et 0,8 Gy sur des types cellulaires généralement à fort pouvoir prolifératif (Marples et Collis, 2008). Dans cette gamme de doses, le taux de survie est comparable à celui obtenu à des doses 10 fois plus fortes. Alors que certains auteurs ont considéré que ce phénomène peut être dû au changement de la conformation de la chromatine (Joiner et coll., 2001), à un défaut des arrêts du cycle G₂/M ATM-dépendants (Marples et coll., 2004), d'autres ont suggéré que le phénomène pourrait être issu des CDB (Vaganay-Juery et coll., 2000 ; Short et coll., 2003). Plus récemment, un modèle mécanistique, basé sur le transit radio-induit de la protéine kinase ATM du cytoplasme au noyau, a été proposé en cohérence avec le modèle linéaire-quadratique (Bodgi et Foray, 2016). Notons que le phénomène d'hypersensibilité aux faibles doses n'est pas limité à une diminution de survie cellulaire mais observé également avec les CDB non réparées, les micronoyaux mais surtout avec des mutations, montrant ainsi que ce phénomène concerne également la transformation cellulaire et donc pourrait avoir un impact dans la formation des cancers radio-induits pour des expositions faibles ou chroniques (Perez et coll., 2015 ; Devic et coll., 2016). Toutefois, concernant la létalité cellulaire, ce phénomène n'est observable que pour des doses supérieures à celles produisant les premières CDB c'est-à-dire en général supérieures à 25 mGy.

Des dommages de l'ADN à la radiosensibilité humaine

Les réparatoses

Pour des raisons didactiques, les différents modes de réparation des dommages de l'ADN n'ont pas été décrits dans la partie précédente car leur analyse permet de mieux comprendre les différences inter-individuelles au niveau clinique qui sont l'objet de cette partie. Les cellules sont dotées de modes de réparation spécifiques à chaque type biochimique de dommage radio-induit de l'ADN. Tout dysfonctionnement au niveau de la réparation conduit à des syndromes cliniques très spécifiques. Comme évoqué plus haut, aucun

des syndromes de dysfonctionnement de la réparation (réparatoses) n'est spécifiquement causé par une exposition aux radiations. À l'inverse, les individus souffrant de ces syndromes peuvent montrer une radiosensibilité, radiosusceptibilité et/ou radiodégénérescence plus précoces et plus intenses que la normale. On devra donc préciser la prévalence de ces syndromes et déterminer si, dans une population d'individus exposés aux radiations, il existe des sous-populations souffrant de ces syndromes.

Pour réparer les DB, la réparation par excision-resynthèse consiste, comme son nom l'indique, à exciser le nucléotide endommagé (ce qui le transforme en CSB) et à synthétiser le brin manquant en utilisant le brin opposé par recombinaison. Les mutations des gènes impliqués dans l'excision-resynthèse confèrent une très forte photosensibilité et des pathologies lourdes pouvant relier une forte prédisposition au cancer (mélanome) et des problèmes neurologiques suivant le génotype. C'est le cas notamment de Xeroderma pigmentosum, du syndrome de Cockayne et de la trichothidystrophie qui ont une prévalence moyenne de 1/100 000 à 1/10 000 (Lehmann, 2003). Notons que la radiosensibilité n'est associée à ces mutations qu'à titre exceptionnel (Arlett et coll., 2006 et 2008). Toutefois, à notre connaissance, aucune évidence d'un effet fondateur ou d'une prévalence anormalement élevée n'a été rapportée pour ce type de maladies en Polynésie en particulier et en Océanie en général. Rappelons que ces maladies sont associées à un tableau clinique très marqué, facilement détectable en pédiatrie.

Pour réparer les cassures de l'ADN, il existe 2 modes de réparation : la recombinaison (pour les CSB et CDB) et la suture (pour les CDB). On trouvera dans la littérature d'autres modèles ou modes alternatifs. Toutefois nous avons préféré nous inspirer d'abord des observations cliniques et des réparatoses existantes plutôt que de baser notre revue sur un modèle moléculaire particulier qui peut avoir un domaine de validation réduit et/ou non-consensuel. En effet, il faut retenir que tout défaut de suture (qui aboutit à des CDB non-réparées) est plutôt associé à une forte radiosensibilité et une immunodéficiência alors que le défaut de recombinaison aboutit à une non-viabilité. À l'inverse, une recombinaison fautive (qui aboutit à des CDB mal réparées) est associée à une forte prédisposition au cancer et radiosusceptibilité mais pas forcément à une forte radiosensibilité. En amont des deux modes de réparation précités se trouvent des kinases dont l'action favorisera l'un ou l'autre de ces modes. La protéine kinase ATM est l'une d'entre elles et joue un rôle majeur dans la réponse aux radiations ionisantes. C'est pourquoi nous aborderons avant la description de la recombinaison et de la suture (Pastwa et Blasiak, 2003 ; Dudas et Chovanec, 2004 ; Ouyang et coll., 2008 ; Foray et Verrelle, 2011 ; Foray et coll., 2016).

La kinase ATM est l'un des acteurs majeurs de la reconnaissance, la signalisation et la réparation des CDB. Les mutations homozygotes d'ATM causent l'ataxie télangiectasie (AT), associée à une ataxie cérébelleuse sévère avec une espérance de vie dépassant rarement les 30 ans (McKinnon, 1987), des télangiectasies oculo-cutanées (Bundey, 1994), une synthèse déficiente des immunoglobulines IgA, IgE et IgG2, une forte prédisposition aux cancers (leucémies et lymphomes) et un remaniement spontané des chromosomes (Aurias, 1994). De plus, l'AT est le syndrome associé à la plus forte radiosensibilité connue chez l'Homme, ce qui interdit toute radiothérapie (Taylor et coll., 1975). Sa prévalence est estimée à environ 1/100 000 (Jorgensen et Shiloh, 1996). Bien que la plupart des patients AT souffrent d'une inactivation totale de la protéine, 10-15 % de patients ataxiques variants (ATV) ont une pathologie moins sévère et des signes cliniques moins marqués. Les porteurs hétérozygotes (ATH) représenteraient environ 1 % de la population mondiale avec un risque plus élevé de cancer du sein que la normale (Swift et coll., 1991) mais avec une radiosensibilité peu marquée voire inexistante (Foray et coll., 1999). Ainsi parmi les populations de Polynésie et les individus exposés aux retombées des essais nucléaires, il est possible que certains soient porteurs d'une mutation hétérozygote d'ATM bien que la prévalence des ATH n'ait pas été vérifiée en Polynésie. En revanche, on peut très clairement omettre la possibilité qu'il y ait eu un individu souffrant d'AT et qui n'ait pas été diagnostiqué.

La réparation des CDB par recombinaison est majoritaire au cours des phases S et G2 du cycle cellulaire. La réparation par recombinaison consiste à remplacer la séquence endommagée par une séquence d'ADN prise « au hasard ». En fait, dans le cas de la mitose, au moment où des régions chromosomiques sont bien définies, ou dans le cas des petits génomes, cette séquence peut être identique et homologue (RH, recombinaison homologue) (Thyagarajan et coll., 1996). Dans le cas inverse (non-homologue), on parle alors de recombinaison illégitime ou non-homologue (Ehrlich et coll., 1993). La reconnaissance des CDB réparées par recombinaison homologue est assurée par les anneaux heptamériques Rad52 qui coulissent le long de l'ADN. Une fois l'anneau proche de la cassure, la protéine Rad51 est recrutée et forme un nucléofilament qui va rapprocher les brins près du site de réparation. La formation de ce nucléofilament met en jeu une multitude de protéines comme les protéines RPA (*Replication Protein A*), XRCC2 et XRCC3 ainsi que les protéines BRCA1 et BRCA2. Ce processus permet également la réparation des CSB. Cependant, les étapes exactes suivant la reconnaissance des CDB par Rad52-Rad51 sont encore méconnues chez l'Homme (Wu et coll., 2001). L'absence de toute recombinaison homologue est létale chez les mammifères : les syndromes liés à des mutations de Rad51, Rad52 n'existent

pas et les mutations homozygotes de BRCA1, BRCA2, XRCC2, XRCC3 entraînent l'absence de viabilité à l'état embryonnaire. En revanche, il a été montré qu'un manque de contrôle de la recombinaison pouvait contribuer à une forte instabilité génétique : c'est le phénomène d'hyper-recombinaison (Lengauer et coll., 1998 ; Zhou et coll., 2001). On le rencontre le plus souvent en G0/G1 (phase où la notion d'homologie n'existe pas) et les protéines qui y sont impliquées restent encore à identifier. Seul le complexe trimérique NBS/Rad50/MRE11 est connu pour être impliqué précocement dans une activité nucléasique (coupure de brin). Certains complexes endonucléase-hélicase sont également impliqués dans les processus recombinatoires. Les conséquences immédiates de l'hyper-recombinaison sont généralement des cassures supplémentaires et mal réparées, aboutissant à des aberrations chromosomiques systématiquement associées à une forte prédisposition au cancer (Khanna et Jackson, 2001). C'est le cas notamment de certains syndromes associés à une forte prédisposition au cancer comme le syndrome de Bloom causé par une mutation homozygote de l'hélicase BLM ou les syndromes causés par une mutation hétérozygote des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *p53* et *Rb*. Les mutations hétérozygotes de *BRCA1* rendent compte de la majorité des cancers familiaux du sein et du sein + ovaire (Scully et Puget, 2002 ; Feunteun, 2004 ; Huen et coll., 2010). Les mutations hétérozygotes de *BRCA1* représentent la majorité des cancers familiaux de l'ovaire ou du sein mâle. Les mutations hétérozygotes de *p53* (syndrome de Li-fraumeni) sont associées à un risque très élevé de cancers divers comme par exemple celui des tissus mous. Enfin, les mutations hétérozygotes de *Rb* sont associées à un risque élevé de rétinoblastome. Pour tous ces cas, la radiosensibilité est peu marquée alors que la radiosusceptibilité est très forte. La prévalence de tous ces syndromes va de 1/500 (pour *BRCA1*) à 1/10 000 (pour BLM). L'anémie de Fanconi (FA) fait partie des syndromes héréditaires d'insuffisance médullaire. Elle est souvent associée à des malformations congénitales (notamment une microcéphalie), des défauts de croissance (petite taille), des affections cutanées, et évolue généralement vers une aplasie ou une leucémie. La prédisposition au cancer liée à FA concerne surtout les lymphocytes et le cancer du sein (Papadopoulo et Moustacchi, 2005). FA peut être causée par la mutation de 13 gènes (*FANCA* à *FANCN*) dont les protéines correspondantes ne montrent pas de fonctions particulières en soit mais sont associées à des complexes impliqués dans l'ubiquitination, la résistance aux agents alkylants et la réparation des CDB. Plutôt caractérisées par leur chimiosensibilité, les cellules provenant de patients FA montrent une radiosensibilité faible mais significative (Papadopoulo et Moustacchi, 2005 ; Joubert et coll., 2008). Notons que les protéines *BRCA2* et *FANCD1* sont identiques (Howlett et coll., 2002). Bien que l'on ne puisse pas négliger la présence

théorique de porteurs de ces mutations chez certains individus des populations exposées, les spécificités du tableau clinique et génétique associé sont si flagrantes qu'elles ne peuvent échapper à un simple examen clinique de routine. Enfin, aucun effet fondateur particulier n'a été révélé en Polynésie pour tous ces gènes.

Le complexe NBS/RAD50/MRE11 doit être considéré à part, probablement parce que les mutations des 3 protéines sont associées à la fois à une forte radiosensibilité et, à des degrés divers, à des prédispositions au cancer, suggérant ainsi que son action se trouve à l'interface de la recombinaison et de la suture. Les mutations homozygotes de NBS1 sont associées à une microcéphalie, une petite stature, un retard mental, une forte prédisposition aux lymphomes, une immunodéficience sévère et une très forte radiosensibilité qui interdit généralement toute radiothérapie (Weemaes et coll., 1981 ; Taalman et coll., 1983 et 1989 ; Antoccia et coll., 1997). Des mutations de MRE11 ont déjà été identifiées chez trois patients (Stewart et coll., 1999 ; Joubert et coll., 2008) qui montraient des signes comparables à ceux de l'ataxie télangiectasie mais avec une intensité et une précocité des symptômes moins marquées. Le syndrome associé a donc été dénommé *Ataxia-Telangiectasia-Like Disorder* (ATLD) (Stewart et coll., 1999). ATLD est un syndrome d'ordre neurologique avec une radiosensibilité comparable au syndrome de Nimègue mais sans être associé à une immunodéficience ni à une prédisposition au cancer (Fernet et coll., 2005 ; Alsbeih et coll., 2008). En 2009, une étude publiée par Waltes et coll. a décrit le cas d'une patiente montrant une mutation de Rad50. La patiente souffrait d'un retard mental et avait une petite stature ainsi qu'une microcéphalie et une « face d'oiseau » (Weemaes et coll., 1981 ; Waltes et coll., 2009). La patiente a développé un lymphome malin à l'âge de 23 ans sans présenter d'immunodéficience sévère. Ses cellules ont montré une radiosensibilité comparable à un syndrome de Nimègue, c'est pourquoi le syndrome décrit a été dénommé *Nijmegen Breakage Syndrome-Like Disorder* (NBSLD) (Weemaes et coll., 1981). Tout comme pour les syndromes décrits plus haut, aucun effet fondateur n'a été décrit pour NBS, ATLD et NBSLD en Polynésie et les tableaux cliniques associés ne peuvent avoir été omis dans les examens cliniques des populations.

La suture (*NHEJ* : *non-homologous end-joining*) est prédominante en phase G1. Comme les cellules de mammifères sont en grande majorité dans la phase G0/G1, la suture est le mode de réparation prépondérant des CDB chez les mammifères. La protéine Ku80 s'associe à la protéine Ku70 (Walker et coll., 2001), et l'hétérodimère formé coulisse le long de l'ADN. Au niveau de la cassure, il recrute la protéine DNA-PKcs. Ces trois protéines forment

le complexe DNA-PK, qui a une fonction de kinase essentielle dans le processus de réparation NHEJ : elle phosphoryle certaines protéines histones. Les protéines de réparation (ligase IV et XRCC4) sont ensuite recrutées pour lier les 2 extrémités de l'ADN. Les conséquences chromosomiques typiques d'un défaut de suture NHEJ sont généralement des cassures non réparées qui peuvent être associées à une forte radiosensibilité et une immunodéficiência sévère (Dai et coll., 2003). Tout comme pour RAD51 et RAD52, il n'existe pas de syndrome connu associé à des mutations des composants du complexe DNA-PK, car les composants du complexe DNA-PK (Ku70, Ku80 et DNA-PKcs) sont essentiels à la viabilité cellulaire au stade embryonnaire. Soulignons toutefois que les lupus érythémateux peuvent être associés à une plus faible expression de la protéine Ku (Foray et Verrelle, 2011). En 2001, un syndrome humain associé à des mutations de la ligase IV a été identifié par O'Driscoll et coll. (Badie et coll., 1995b ; O'Driscoll et coll., 2001). Ce syndrome est caractérisé par une radiosensibilité et une immunodéficiência très marquées, une forte pancytopenie, un retard de croissance et des aspects faciaux dysmorphiques. Le seul cas qui a été décrit est décédé 2 semaines après son traitement de radio-chimiothérapie (Badie et coll., 1995b ; O'Driscoll et coll., 2001). En aval de l'action de la ligase IV, certains acteurs protéiques ont été identifiés : c'est le cas de la protéine Artémis dont les mutations sont responsables du syndrome du même nom, associé à une forte immunodéficiência et à une faible radiosensibilité. La radiosensibilité du syndrome Artémis est peu marquée, probablement en raison de l'action compensatrice d'une autre protéine qui aurait une fonction similaire (Moshous et coll., 2001). Artémis est une nucléase qui serait indispensable pour le clivage de séquence en épingle à cheveux mais pas pour la phase essentielle de ligation (Goodarzi et coll., 2006). Un autre facteur important mais non essentiel du NHEJ, XLF/Cernunnos, a été découvert. Il agirait en aval de la fonction de DNA-PK et de XRCC4-LIG4 (Ahnesorg et coll., 2006 ; Buck et coll., 2006). Les mutations de ce gène peuvent donner le syndrome Cernunnos qui rassemble retard mental, microcéphalie, lymphopénie, immunodéficiência sévère et ligation fautive *in vitro* causant une radiosensibilité comparable au syndrome Artémis. Cinq patients ont été identifiés à ce jour dans le monde (Ahnesorg et coll., 2006 ; Buck et coll., 2006).

Le syndrome progéroïde de Hutchinson-Gilford (HGPS), causé par les mutations de la lamine A, protéine de la membrane nucléaire, fait également partie de la grande famille des laminopathies avec un vieillissement accéléré exceptionnel (Ramirez et coll., 2007 ; Varela et coll., 2008). Associé à quelques rares cas de sarcomes, ce syndrome montre une radiosensibilité qui peut être considérée comme la troisième plus élevée chez l'Homme (après les syndromes AT et ligase IV). Une telle radiosensibilité liée seulement aux

mutations de la lamine A suggère qu'un défaut de réparation des CDB n'est pas forcément la seule cause de radiosensibilité (Varela et coll., 2008). La farnésylation de la lamine A dont souffrent les patients HGPS contribuerait en effet à séquestrer dans le cytoplasme un grand nombre de protéines de réparation et de signalisation (Varela et coll., 2008). La lamine A ne peut, *stricto sensu*, être considérée comme une protéine de réparation ou de signalisation des dommages alors que ses mutations sont associées à des désordres évidents de la réponse radio-induite. L'ensemble de ces observations remet donc en cause le paradigme qui lie directement la radiosensibilité aux défauts de réparation de l'ADN.

Prédiction de la radiosensibilité individuelle

Bien que la recherche sur les biomarqueurs de la radiosensibilité soit un pilier majeur de la radiobiologie et en dépit des efforts considérables fournis par les radiobiologistes, les approches de développement de tests prédictifs de la radiosensibilité ne sont pas encore consensuelles. En fait, chaque étape moléculaire, cellulaire et tissulaire de la réponse aux radiations a été investiguée et il apparaît que les tests fonctionnels basés sur la mesure de la réparation des CDB ou des cassures chromosomiques non réparées ou de leur signalisation sont les seuls qui montrent des corrélations quantitatives avec la radiosensibilité (Cornforth et Bedford, 1987 ; Iliakis, 1991 ; Fernet et Hall, 2008 ; Bodgi et Foray, 2016 ; Foray et coll., 2016 ; Granzotto et coll., 2016). D'autres tests, basés sur la mesure de mort cellulaire spécifique, ont été développés mais la relation dose-effet ou l'existence de nombreux faux-positifs ou négatifs suggèrent que plus le phénomène observé est en amont, plus la prédictibilité sera indépendante des gènes ou modèles cellulaires particuliers. Au-delà des tests fonctionnels, des approches génomiques ont également été développées, notamment à travers la recherche de polymorphismes de nucléotides simples (SNP). Toutefois, on compte 1 polymorphisme tout les 300 paires de bases et la très grande majorité des SNP ne conduisent à aucun changement de structure protéique car ils codent pour le même acide aminé que la séquence majoritaire : à ce jour, aucun consensus sur le SNP ou le groupe de SNP n'a été obtenu pour fournir une corrélation quantitative significative avec la radiosensibilité clinique (Barnett et coll., 2012). En plus de la difficulté à prédire la radiosensibilité, les techniques actuelles sont peu sensibles pour des doses faibles. Il apparaît cependant que, une fois encore, seules la cytogénétique et les techniques de mesure de CDB aient un seuil de détectabilité de l'ordre du mGy (Rothkamm et Lobrich, 2003 ; Foray et coll., 2016).

Essais nucléaires en Polynésie française et radiosensibilité individuelle

Les recherches sur la radiosensibilité individuelle constituent l'un des domaines les plus documentés de la radiobiologie et les conséquences potentiellement les plus tragiques. Dans le cadre de la problématique des essais nucléaires en Polynésie française, les questions concernant la radiosensibilité étaient de deux ordres :

- les essais ont-ils pu engendrer des réactions tissulaires dites de radiosensibilité, entraînant une mortalité cellulaire telle que l'intégrité ou la fonctionnalité d'un organe soient définitivement compromises ?
- existe-t-il des individus radiosensibles à risque en Polynésie ou dans la cohorte des personnels militaires ou civils issus de la métropole et exposés aux radiations pour lesquels les doses reçues auraient des effets amplifiés ?

La réponse à la première question est très simplement liée à la valeur de la dose : les effets de radiosensibilité ne sont observés qu'à partir de 0,5 Gy en général et éventuellement à des doses supérieures à 0,2 Gy pour des personnes souffrant de radiosensibilité élevée. Il existe un très large consensus dans la littérature sur ce point. Concernant la réponse à la seconde question, la rareté des pathologies liées à la radiosensibilité et le fait que les tableaux cliniques spécifiques associés soient visibles dès les premiers âges de la vie font qu'il ne peut être scientifiquement envisagé que les individus exposés souffrent de syndromes génétiques liés à une radiosensibilité significative. Rappelons d'ailleurs que plus le syndrome génétique est fréquent, moins la radiosensibilité est marquée (tableau 11.I).

Des dommages de l'ADN à la radiosusceptibilité

Prérequis moléculaires et cellulaires pour la radiosusceptibilité

Le premier cancer radio-induit fut décrit en 1902 (Frieben, 1902). Les ouvrières de l'industrie horlogère qui peignaient les aiguilles des réveils avec une peinture au radium en lissant les pinceaux à la bouche et qui furent atteintes d'un cancer de la bouche constituèrent la première cohorte de cancers radio-induits 10 à 20 ans avant Hiroshima (Gunderman et Gonda, 2015). En 1946, Hermann J. Muller reçut le prix Nobel de Médecine pour ces travaux sur les mutations radio-induites. Il fit l'hypothèse d'une relation linéaire sans seuil entre le risque de cancer radio-induit et la dose de radiation. Toutefois, la relation entre la dose et la prévalence de cancer radio-induit fait toujours l'objet de controverses et les modèles linéaires sans seuil

Tableau 11.1 : Niveau de connaissance des trois grands types de réponses individuelles aux radiations ionisantes et pertinence dans la problématique des essais nucléaires en Polynésie française

Types de réponses individuelles aux radiations ionisantes	Exemples	Mécanismes intrinsèques	Biomarqueurs identifiés	Facteurs amplifiant la réponse	Pertinence avec les essais nucléaires de Polynésie
Radio-sensibilité	Brûlures cutanées	+++ Impact certain de la réparation et de la signalisation des cassures de l'ADN et des chromosomes	+++ Plusieurs	+++ Statuts génétiques à risque ++ Effets de répétitions de dose	Non plausible. À l'exception des cas de syndromes d'irradiation aiguë dus à des doses accidentelles connues, les valeurs de doses en question ne peuvent, dans l'état actuel des connaissances, entraîner des réactions de radiosensibilité, même dans le cas de syndromes génétiques pour lesquels le tableau clinique est flagrant au diagnostic.
Radio-susceptibilité	Cancers	++ Impact très probable de la réparation et de la signalisation des cassures de l'ADN et des chromosomes, et du contrôle de la prolifération	++ Quelques-uns	++ Statuts génétiques à risque + Effets de répétitions de dose	Plausible. Les cancers radio-induits sont possibles mais à des doses seuils supérieures à 100 mSv et à des doses supérieures dans le cas d'une répétition de doses avec un $\Delta t > 1$ h. Dans le cas de statuts génétiques à risque, les cancers radio-induits sont possibles à des doses seuils inférieures à 100 mSv ou, dans le cas de répétitions de doses quand $\Delta t < 1$ h. Toutefois, ces cas sont facilement identifiables par séquençage voire par une consultation en génétique.
Radiodégénérescence	Cataractes Effets sur le système cardiovasculaire	+ Impact possible de la réparation et de la signalisation des cassures de l'ADN et des chromosomes, et du contrôle de la prolifération	+ Un ou deux	+ Statuts génétiques à risque + Effets de répétitions de dose	Plausible mais improuvable. Il semble que les effets de radiodégénérescence soient possibles pour les doses concernées par les essais, toutefois le niveau de connaissances sur les biomarqueurs et les seuils de dose est trop faible concernant la radiodégénérescence pour qu'une causalité liée aux radiations soit clairement établie.

+++ : Très bien documenté ; ++ : Documenté ; + : Très peu documenté.

ou non-linéaires avec seuils sont sources de débats animés entre experts (voir plus bas) (Calabrese, 2012). L'une des raisons majeures de ces controverses est que les mécanismes de la carcinogenèse (dont les biomarqueurs qui la reflètent) sont encore méconnus. Alors que l'on pensait dans les années 1950 que les mutations d'un seul gène (dit dominant) pouvait expliquer le développement d'une tumeur, Knudson introduisit en 1971 l'hypothèse que l'inactivation de deux allèles d'un gène récessif pouvait être directement responsable de la carcinogenèse (Walter et Harbour, 2015). Quelques années plus tard, la notion d'haploinsuffisance (production inégale des produits des deux allèles) vint complexifier encore les modèles (Berger et coll., 2011). Il fut également démontré que l'effet carcinogène pouvait être causé par un dysfonctionnement des mécanismes de réparation de l'ADN (McCann et coll., 1975). Aujourd'hui, on pense que le cancer pourrait résulter de dommages mal réparés mais dans un contexte multifactoriel complexe de causes génétiques et environnementales (*Institute of Medicine*, 2002 ; Stratton et coll., 2009 ; Mossman, 2014) : les cellules normales évoluent dans un état néoplasique en suivant généralement 3 étapes (initiation, promotion et progression) à travers une succession de dysfonctions acquises aboutissant à la perte de contrôle de la prolifération, de la surveillance du génome et du métabolisme (Hanahan et Weinberg, 2011 ; Rouas-Freiss et coll., 2014). Ainsi, un cancer pourrait être le résultat d'une dizaine de dommages de l'ADN non létaux et mal réparés (Bernstein et coll., 2013). Ce taux de dommages mal réparés nécessaire à la phase d'initiation pourrait être encore plus faible dans un contexte génétique spécifique qui favoriserait l'activation d'un oncogène (Halazonetis et coll., 2008). Des données issues de marqueurs H2AX et MRE11 montrent que pour des cellules radiorésistantes, jusqu'à 5 % de CDB peuvent être mal réparées. Toutefois, considérant que seulement 10 % des séquences d'ADN sont codantes, on peut conclure que jusqu'à 0,5 % des CDB radio-induites peuvent engendrer des mutations géniques durables dans les cellules radiorésistantes. Ce pourcentage pourrait être multiplié par 4 dans le cas de maladies génétiques associées à une forte radiosusceptibilité (Joubert et coll., 2008 ; Foray et coll., 2016).

Si les CDB mal réparées (non réparées, elles seraient létales et donc n'engendreraient pas de cancer) et les aberrations chromosomiques apparaissent comme les biomarqueurs naturels de la carcinogenèse, les critères précis (nombre de CDB mal réparées ? à quel temps ? à quelle dose ?) qui définiraient les conditions expérimentales précises pour une bonne prédiction ne sont pas encore connus (Lobrich et coll., 1995 ; Pernot et coll., 2012 ; Foray et coll., 2016). De plus, l'étape d'extension cellulaire et tissulaire nécessaire à la propagation des erreurs semble également requise afin que l'instabilité génomique puisse avoir une certaine pérennité. Ainsi, les marqueurs

cellulaires de manque d'arrêt du cycle ou du contrôle de la prolifération ont également été évoqués pour prédire la prédisposition au cancer. C'est le cas notamment du test en G2 qui traduit l'absence ou la présence d'un blocage de l'arrêt du cycle sur des cellules irradiées (Scott, 2004). Mais chaque étape (mauvaise réparation, propagation des erreurs au niveau cellulaire et tissulaire) est-elle seule suffisante pour une prédiction du risque carcinogène ? Un produit de convolution de chaque étape est-il meilleur prédicteur qu'un seul biomarqueur ? La littérature scientifique n'est pas encore consensuelle sur ce point. En revanche, une interprétation importante des données moléculaires disponibles est que les syndromes de prédisposition au cancer peuvent être associés à un défaut de contrôle du cycle cellulaire ou de la prolifération et/ou de la réparation de l'ADN (Duker, 2002 ; Foray et Verrelle, 2011).

Liens entre la dose de radiation et la radiosusceptibilité

Un autre élément important de la radiocarcinogénèse est la dépendance vis-à-vis de la dose de radiation comme l'ont montré les études des survivants d'Hiroshima au niveau épidémiologique et les relations dose-effet entre les mutations géniques ou les aberrations chromosomiques et la dose au niveau moléculaire. De nombreuses publications font le lien entre les zones irradiées par une radiothérapie et la survenue de cancer (Haddy et coll., 2012 ; McKeown et coll., 2015 ; Demoor-Goldschmidt et coll., 2017 et 2018). D'après les études sur les survivants d'Hiroshima, il est établi que le seuil de dose au-dessus duquel le risque de cancer radio-induit devient significatif serait de 100 mSv pour les leucémies et de 200 mSv pour les cancers solides (Pierce et coll., 1996 ; Preston et coll., 2003). Il doit être retenu que ces doses sont délivrées quasi-spontanément. Une dose délivrée sur un débit plus faible ferait reculer les seuils en laissant la cellule réparer les dommages : un seuil de 500 mSv délivrés à faible débit a été proposé (Tubiana, 1996). Toutefois, il semble que, bien que différentes sources citent cette valeur, les raisonnements pour aboutir à ce résultat soient inégalement documentés. Comme les individus concernés par les essais nucléaires peuvent avoir subi des expositions répétées, il était important de connaître les possibles effets de répétition de dose. Curieusement, il y a peu d'études radiobiologiques qui ont comparé par exemple les conséquences d'une dose D avec un scénario d'irradiation de type $D + \Delta t + D$. Il a été pourtant montré qu'une irradiation de l'épithélium mammaire sur un mammographe sur le mode 2 mGy + 3 min + 2 mGy (cliché face-profil), le taux de CDB non réparées était : 1) systématiquement plus élevé qu'une dose unique de 4 mGy quel que soit le statut génétique et pouvant aller pour des patients radiorésistants jusqu'à 2 mGy +

3 min + 2 mGy \leq 10 mGy ; 2) que dans le cas de patients à haut risque familial de cancer (par ex. : mutations BRCA1 ou BRCA2), l'effet était encore plus supra-additif (avec 2 mGy + 3 min + 2 mGy \leq 200 mGy). L'interprétation mécanistique de ces effets est que plus le temps entre les 2 expositions est grand (de l'ordre de l'heure, du jour ou plus), plus les cellules ont le temps de réparer avant la seconde exposition. À l'inverse, si $\Delta t < 1$ h, la chromatine endommagée n'est pas recondensée et la seconde exposition a un effet plus délétère que la première (Colin et coll., 2011 ; Viau et coll., 2016). Des études supplémentaires sont donc nécessaires pour mieux comprendre ces effets de répétition de dose que le système international de protection radiologique n'a pas prévu puisqu'il est basé à la fois sur l'uniformité de la réponse aux radiations entre individus (tous considérés comme radorésistants) et l'additivité des effets pour des doses répétées (on ne considère que la dose cumulée quel que soit le scénario d'irradiation).

En dehors de ces considérations ne concernant que des individus normo-résistants, la question sous-jacente est comment évolue la relation dose-effet dans un contexte génétique à risque. En effet, tout comme pour les phénomènes de radiosensibilité, un cancer radio-induit peut survenir chez un individu à faible risque à partir d'une dose élevée mais il peut également survenir pour une dose plus faible si l'individu est à plus haut risque de cancer. Ainsi, la connaissance de la dose, de son étalement dans le temps et la prédisposition au cancer sont des facteurs majeurs de prédictions des cancers radio-induits.

Liens entre radiosensibilité et radiosusceptibilité

Comme les voies de la réparation et de la signalisation des dommages de l'ADN sont impliquées dans la cancérogenèse, il est logique de constater que les syndromes génétiques associés à une forte prédisposition au cancer (et donc à une forte radiosusceptibilité) peuvent être également associés à une radiosensibilité : il apparaît généralement que plus la radiosensibilité est élevée plus la prédisposition au cancer est forte (Foray et Verrelle, 2011 ; Foray et coll., 2016). En fait, la seule exception à cette règle est constituée par les maladies génétiques neurodégénératives et/ou liées au vieillissement : les syndromes progéroïdes ou la maladie de Huntington sont associés à une radiosensibilité significative mais pas à une prédisposition au cancer. De même, la réciproque à cette règle n'est pas vraie non plus : le syndrome de Li Fraumeni (mutations p53^{+/-}) est associé à une forte prédisposition au cancer mais pas à un risque élevé de réactions tissulaires post-radiothérapie : les patients p53^{+/-} sont donc radiosusceptibles mais pas radiosensibles (Foray et

Verrelle, 2011 ; Foray et coll., 2016). Si on reprend la liste des maladies associées à une radiosensibilité pour établir celle des maladies associées à une radiosusceptibilité, on retrouve dans les risques les plus élevés, l'ataxia telangiectasia, le syndrome de Nimègue et Xeroderma pigmentosum. L'ataxia telangiectasia, causée par des mutations homozygotes de ATM (prévalence de 1/100 000), associée à la plus forte radiosensibilité connue chez l'Homme, est également associée à une forte prédisposition aux lymphomes (Foray et coll., 2012). En revanche, les mutations hétérozygotes de ATM (prévalence de 1 %) sont également, dans une moindre mesure, associées aux cancers mais plutôt au cancer du sein (Swift et coll., 1991). Le syndrome de Nimègue, causé par les mutations homozygotes de NBS1, associé à une forte radiosensibilité est également associé à une forte prédisposition aux leucémies et aux lymphomes. De même, les mutations hétérozygotes de NBS1 pourraient expliquer certains cas de cancers (Seemanova et coll., 2016). Enfin, certains groupes de Xeroderma pigmentosum (mutations homozygotes des gènes XP) sont associés à des cancers de la peau (Cleaver, 2005). À l'exception des 3 syndromes précités, la quasi-totalité des syndromes associés à une prédisposition au cancer sont causés par des mutations hétérozygotes, les mutations homozygotes étant systématiquement associées à une mortalité embryonnaire. C'est le cas notamment des mutations hétérozygotes des gènes *BRCA1*, *BRCA2*, *p53*, *CHK2*, *Rb*, *PTCH1*, *NF1* et *NF2* (McKinnon et Caldecott, 2007 ; Pijpe et coll., 2012 ; Cavanagh et Rogers, 2015 ; Foray et coll., 2016). En termes quantitatifs, alors que le risque relatif de cancer peut atteindre 10 pour des mutations *ATM*^{-/-}, les autres mutations de gènes entraînent un risque relatif de cancer de 2 à 5 (Cavanagh et Rogers, 2015). Il faut également noter que chacune de ces mutations est associée à une localisation de cancer très spécifique : l'œil pour *Rb*, le cerveau pour *NF1*, le sein ou l'ovaire pour *BRCA1* et *BRCA2*. Une telle spécificité correspondrait à un rôle (ou une expression) très dépendant de la nature du tissu pour la protéine correspondante. Cependant, un petit nombre de ces gènes peuvent être associés à des cancers très variés (par ex. : trompes de Fallope, cancer péritonéal, cancer du sein mâle, cancer du pancréas, cancer de la prostate) (Kandoth et coll., 2013).

Radiosusceptibilité : quel serait le biomarqueur universel ?

De façon intéressante, tous ces gènes, codant pour des protéines qui ne sont pas forcément localisées dans le noyau, sont impliqués soit dans des voies de réparation ou de signalisation des cassures de l'ADN (par ex. : *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*) soit dans le contrôle du cycle cellulaire (par ex. : *p53*, *Rb*, *CHK2*...).

344 Toutefois, en dépit de ces évidences, les biomarqueurs spécifiques de la

radiosusceptibilité ne sont pas encore clairement identifiés. Il paraît logique que les CDB mal réparées ou les aberrations chromosomiques puissent refléter la transformation cellulaire quelles que soient les mutations de gènes qui l'ont causée, mais le critère de sélection pour un test « universel » de la radiosusceptibilité humaine reste encore à déterminer. En plus de tests fonctionnels, de nombreux groupes de recherche ont préféré prédire la radiosusceptibilité à travers des études de mutations données, c'est-à-dire de séquences, en particulier la recherche de polymorphismes. Toutefois, comme on l'a vu plus haut, les biais statistiques et conceptuels sont nombreux et la génomique n'a pour l'instant pas montré une puissance statistique de prédiction plus grande que les tests fonctionnels (Barnett et coll., 2012 ; Foray et coll., 2016). Au problème des biomarqueurs et de leur spécificité pour prédire la radiosusceptibilité s'ajoute le problème de détectabilité. Comme on l'a dit, les mutations génétiques et les CDB mal réparées sont des événements rares. D'après les calculs précédents, pour les cellules radiorésistantes, un taux de 1 CDB mal réparée par cellule produisant une mutation génétique stable n'est observé qu'à partir de 5 Gy. Pour des cellules radiosusceptibles, ce taux est atteint pour 200 mGy. Un taux de 1 mutation toutes les 10 cellules est atteint pour 500 mGy pour les résistants et 20 mGy pour les radiosusceptibles. La littérature montre que la plupart des biomarqueurs candidats pour prédire la radiosusceptibilité ont un seuil de détectabilité généralement fixé à la dizaine de mGy (Foray et coll., 2016).

Essais nucléaires en Polynésie française et radiosusceptibilité humaine

Plus que pour la radiosensibilité qui lui semble liée (à l'exception des maladies neurodégénératives), il apparaît que la prédiction de la radiosusceptibilité souffre à la fois d'une connaissance encore trop partielle des mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse et d'une détectabilité insuffisante pour les faibles doses : il n'y a encore aucun consensus sur un biomarqueur fiable de la radiosusceptibilité humaine même si la qualité de la réparation des CDB reste un critère incontournable. Dans ce contexte, on peut se poser les mêmes questions que dans la partie intitulée « Essais nucléaires en Polynésie française et radiosensibilité individuelle » :

- les essais ont-ils pu engendrer des cancers radio-induits ?
- existe-t-il des individus radiosusceptibles à risque en Polynésie ou dans la cohorte des personnels militaires ou civils issus de la métropole et exposés aux radiations ?

En ce qui concerne la première question, il faut noter que les valeurs seuils de 100 et 200 mSv pour, respectivement, des leucémies et des cancers solides

ne sont pas actuellement remises en cause. Cependant, ces seuils sont issus d'une irradiation spontanée et d'un statut normo-résistant. L'étalement dans le temps des expositions aux radiations repousserait logiquement le seuil à des doses cumulées encore plus élevées (500 mSv ?). Il faut donc aujourd'hui résoudre l'énigme des effets de répétitions de doses pour déterminer s'ils peuvent être supra-additifs. Pour la deuxième question, contrairement à la radiosensibilité, il est mathématiquement possible que certains individus soient affectés par des syndromes génétiques associés à une prédisposition significative au cancer, ce qui augmenterait ainsi le risque et diminuerait les doses seuils. En effet, les syndromes associés à une forte prédisposition au cancer ne sont pas rares (avec une prévalence qui peut atteindre jusqu'à 1 % ; par exemple, ATM^{+/+}) (tableau 11.I).

Des dommages de l'ADN au vieillissement cellulaire et à la radiodégénérescence

En plus de la radiosensibilité et de la radiosusceptibilité, les radiations ionisantes peuvent entraîner des effets non cancéreux et non toxiques qui reflètent davantage un vieillissement accéléré directement lié aux radiations : c'est notamment le cas des cataractes ou des atteintes du système cardiovasculaire. Ces effets radio-induits spécifiques sont connus depuis plus d'un siècle et il apparaît aujourd'hui qu'ils surviennent à des doses plus faibles que l'on pensait (ICRP, 2012 ; Ainsbury et coll., 2016 ; Hamada et Sato, 2016 ; Shore, 2016 ; Boerma et coll., 2016 ; Little, 2016) mais qui restent du même ordre que pour les deux autres types d'effets radio-induits précités. Toutefois, il faut admettre que les phénomènes conduisant à une certaine radiodégénérescence peuvent être considérés comme sublétaux car ils ne conduisent pas à la létalité cellulaire : les doses pour lesquelles les phénomènes de radiodégénérescence sont observés devraient donc être plus faibles que celles qui engendrent la létalité. Par voie de conséquence, ces effets deviendraient alors plus fréquents et donc plus probables. Il faut également noter que les effets de radiodégénérescence peuvent théoriquement s'observer après une répétition de doses sublétales (exposition chronique) voire une exposition continue à faible débit de doses du moment que l'on n'atteint pas des doses létales. L'un des exemples les plus représentatifs est constitué par la cohorte des astronautes qui sont soumis à environ 0,4 mSv par jour de mission (environ 146 mSv/an, c'est-à-dire 2 fois la radioactivité naturelle la plus élevée sur terre (Ramsar, Iran, environ 70 mSv/an) et qui montrent des cataractes pour plus de 80 % d'entre eux (Maalouf et coll., 2011). Abordons ici brièvement les cataractes et les effets radio-induits sur le système cardiovasculaire.

Cataractes radio-induites

Les premières observations des cataractes radio-induites sont contemporaines à celles des brûlures radiques et des cancers radio-induits, c'est-à-dire quelques mois après la découverte des rayons X (Chalupecky, 1897 ; Rollins, 1903). La Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) recommanda en 1955 une première dose seuil (ICRP, 1955) qui n'a cessé d'être révisée jusqu'à aujourd'hui (ICRP, 2012 ; Hamada et Fujimichi, 2014) et qui est fixée à 0,5 Gy. Cette dose produirait une opacité du cristallin chez 1 % des personnes exposées moins de 20 ans après l'exposition (ICRP, 2012). De façon intéressante, alors que les cellules composant la lentille de l'œil croissent naturellement, il n'a pas été observé chez les humains de cas de tumeurs correspondant à ce tissu particulier (Zeiss et coll., 2003 ; Graw, 2009), suggérant que la mauvaise réparation n'est pas permise pour ce type de cellules. Les mécanismes de la cataractogenèse radio-induite sont encore peu connus. Toutefois, des études chez la souris montrent que les homologues de certains gènes humains déjà cités plus haut seraient impliqués. C'est le notamment le cas de *ATM*, *BRCA1*, *PTCH1* (Worgul et coll., 2002 et 2005 ; Hall et coll., 2006 ; Kleiman et coll., 2007 ; Hamada et Fujimichi, 2015 ; De Stefano et coll., 2015 et 2016). Enfin, il a été trouvé une augmentation significative de cataractes radio-induites chez les porteurs de mutation *ATM* parmi les survivants d'Hiroshima (Neriishi et coll., 2009). En dépit de certaines controverses, la cataractogenèse est considérée comme issue de mécanismes différents de la létalité cellulaire, les cellules épithéliales de la lentille montrant la même radiosensibilité que les fibroblastes (ICRP, 2003 ; Fujimichi et Hamada, 2014). Il a été suggéré que les cataractes radio-induites pouvaient être expliquées par une mauvaise différenciation cellulaire, une mauvaise réponse au stress oxydant et/ou un raccourcissement des télomères bien qu'aucun biomarqueur prédictif ne devienne consensuel (Blakely et coll., 2000 ; Babizhayev et coll., 2011 ; Reste et coll., 2014 ; Kim et coll., 2015).

Effets cardiovasculaires radio-induits

En parallèle des cataractes radio-induites, dans les années 1960, la CIPR estimait que les effets cardiovasculaires ne pouvaient être induits qu'à des doses de radiation de plusieurs dizaines de Gy. Les termes maladies vasculaires, maladies du cœur ou hypertension étaient seulement évoqués mais la nature de la relation dose-effet n'était pas abordée (ICRP, 1964). En 1981, des effets cardiovasculaires radio-induits étaient considérés comme causés par des doses supérieures à 40 Gy (ICRP, 1984). Toutefois, considérant la somme

des données épidémiologiques et moléculaires nouvelles (Shimizu et coll., 1999 et 2010), la CIPR recommanda en 2011 le premier seuil jamais proposé pour le système cardiovasculaire : 0,5 Gy cumulés au cœur ou au cerveau indépendamment du débit de dose en considérant qu'à cette dose moins de 1 % des individus exposés peuvent succomber de maladies cardiovasculaires après 10 ans suivant l'exposition (ICRP, 2012).

Toujours en parallèle des cataractes radio-induites, il y a encore peu d'études qui proposent des modèles mécanistiques pour les effets cardiovasculaires radio-induits et, pour l'instant, celles-ci concernent majoritairement des modèles animaux. Par exemple, on sait aujourd'hui que des mutations du gène *ApoE* codant pour l'apolipoprotéine E accélère l'athérosclérose radio-induite chez la souris (Stewart et coll., 2006 ; Mitchel et coll., 2013). Les mutations de ATM, p21 et p53 semblent être impliquées dans la dégradation du tissu cardiovasculaire (Schneider et coll., 2006 ; Lee et coll., 2012). Pour définir des biomarqueurs spécifiques, les chercheurs se sont naturellement focalisés sur des marqueurs du stress oxydant et de son contrôle (Wondergem et coll., 2001 ; Minamino et Komuro, 2008 ; D'Errico et coll., 2012 ; Chen et Zweier, 2014 ; Gomez et coll., 2014 ; Skytta et coll., 2015), mais sans consensus pour l'instant.

Essais nucléaires en Polynésie française et radiodégénérescence

Aujourd'hui, il ne fait aucun doute que les radiations ionisantes peuvent produire des effets non létaux et non cancérogènes qui se traduisent par un vieillissement accéléré de tissus spécifiques où des tumeurs ne sont généralement pas observées. C'est notamment le cas des cataractes et des effets cardiovasculaires radio-induits. La CIPR considère que le caractère radio-induit de ces affections n'est évident que pour des doses supérieures à 0,5 Gy. Toutefois, comme pour la radiosusceptibilité, l'effet individuel et les phénomènes de répétitions de dose pourraient faire diminuer ce seuil. Mais, contrairement à la situation décrite pour la radiosusceptibilité, les statuts à risque ne sont pas encore définis clairement (seules des données sur les rongeurs paraissent exploitables) et comme les modèles mécanistiques sont encore à l'état d'ébauche, il n'existe pas de biomarqueurs fiables validés (tableau 11.I).

Conclusion

Les connaissances actuelles sur les trois grands types d'effets radio-induits (radiosensibilité, radiosusceptibilité, radiodégénérescence) ne sont pas aux mêmes degrés d'aboutissement et concernent inégalement la problématique

des essais nucléaires en Polynésie française. Pour évaluer leur impact réel, plusieurs conditions sont nécessaires (tableau 11.I) :

- la dosimétrie : la connaissance de la dose physique précise et de l'étalement dans le temps des expositions ;
- la détectabilité : l'existence de biomarqueurs spécifiques ;
- le facteur individuel : l'estimation précise des sous-populations à risque pour lesquelles les doses seuils sont inférieures à la normale.

Les réactions de radiosensibilité, très bien caractérisées, ne peuvent concerner les essais nucléaires car les doses de radiation impliquées sont trop faibles.

En ce qui concerne les cancers radio-induits, les faibles doses de radiation impliquées sont en-dessous du seuil de détectabilité. Dans le cas de statuts génétiques à risque, les cancers radio-induits sont possibles à des doses seuils inférieures à 100 mSv. Toutefois, ces cas sont facilement identifiables par séquençage.

Enfin, concernant les effets non létaux et non cancérogènes, alors que leur impact est plausible, les connaissances actuelles sur l'Homme sont encore trop lacunaires pour établir un niveau de preuve suffisant.

RÉFÉRENCES

Ahnesorg P, Smith P, Jackson SP. XLF Interacts with the XRCC4-DNA ligase IV complex to promote DNA nonhomologous end-joining. *Cell* 2006 ; 124 : 301-13.

Ainsbury EA, Barnard S, Bright S, *et al.* Ionizing radiation induced cataracts: recent biological and mechanistic developments and perspectives for future research. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 238-61.

Allalunis-Turner MJ, Barron GM, Day RS, 3rd, *et al.* Isolation of two cell lines from a human malignant glioma specimen differing in sensitivity to radiation and chemotherapeutic drugs. *Radiat Res* 1993 ; 134 : 349-54.

Alsbeih G, Al-Hadyan K, Al-Harbi N. Assessment of carriers' frequency of a novel MRE11 mutation responsible for the rare ataxia telangiectasia-like disorder. *Genet Test* 2008 ; 12 : 387-9.

Antoccia A, Ricordy R, Maraschio P, *et al.* Chromosomal sensitivity to clastogenic agents and cell cycle perturbations in Nijmegen breakage syndrome lymphoblastoid cell lines. *Int J Radiat Biol* 1997 ; 71 : 41-9.

Arlett CF, Plowman PN, Rogers PB, *et al.* Clinical and cellular ionizing radiation sensitivity in a patient with xeroderma pigmentosum. *Br J Radiol* 2006 ; 79 : 510-7.

Arlett CF, Green MH, Rogers PB, *et al.* Minimal ionizing radiation sensitivity in a large cohort of xeroderma pigmentosum fibroblasts. *Br J Radiol* 2008 ; 81 : 51-8.

Aurias A. Ataxia-télangiectasie : aspects cliniques épidémiologiques et génétiques. *Med Sci (Paris)* 1994 ; 10 : 957-61.

Babizhayev MA, Vishnyakova KS, Yegorov YE. Telomere-dependent senescent phenotype of lens epithelial cells as a biological marker of aging and cataractogenesis: the role of oxidative stress intensity and specific mechanism of phospholipid hydroperoxide toxicity in lens and aqueous. *Fundam Clin Pharmacol* 2011 ; 25 : 139-62.

Badie C, Iliakis G, Foray N, *et al.* Induction and rejoining of DNA double-strand breaks and interphase chromosome breaks after exposure to X rays in one normal and two hypersensitive human fibroblast cell lines. *Radiat Res* 1995a ; 144 : 26-35.

Badie C, Iliakis G, Foray N, *et al.* Defective repair of DNA double-strand breaks and chromosome damage in fibroblasts from a radiosensitive leukemia patient. *Cancer Res* 1995b ; 55 : 1232-4.

Barnett GC, Coles CE, Elliott RM, *et al.* Independent validation of genes and polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity: a prospective analysis study. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 65-77.

Berger AH, Knudson AG, Pandolfi PP. A continuum model for tumour suppression. *Nature* 2011 ; 476 : 163-9.

Bernstein C, Prasad AR, V. N, *et al.* DNA damage, DNA repair and cancer. In : Chen C, ed. *New research directions in DNA repair*. Rijeka, Croatia : Intech Publisher, 2013 : 413-65.

Blakely EA, Bjornstad KA, Chang PY, *et al.* Growth and differentiation of human lens epithelial cells in vitro on matrix. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000 ; 41 : 3898-907.

Bodgi L, Foray N. The nucleo-shuttling of the ATM protein as a basis for a novel theory of radiation response: resolution of the linear-quadratic model. *Int J Radiat Biol* 2016 ; 92 : 117-31.

Bodgi L, Canet A, Pujol-Menjouet L, *et al.* Mathematical models of radiation action on living cells: From the target theory to the modern approaches. A historical and critical review. *J Theor Biol* 2016 ; 394 : 93-101.

Boerma M, Sridharan V, Mao XW, *et al.* Effects of ionizing radiation on the heart. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 319-27.

Bouchacourt L. *Sur la différence de sensibilité aux rayons de Roentgen de la peau des différents sujets, et, sur le même sujet des différentes régions du corps. Comptes rendus des sessions de l'Association française pour l'avancement des sciences* 1911 ; 40^e Congrès – Dijon : 942-7.

Britel M, Bourguignon M, Foray N. Radiosensitivity: a term with various meanings at the origin of numerous confusions. A semantic analysis. *Int J Radiat Biol* 2018 ; 94 : 503-12.

Buck D, Moshous D, De Chasseval R, *et al.* Severe combined immunodeficiency and microcephaly in siblings with hypomorphic mutations in DNA ligase IV. *Eur J Immunol* 2006 ; 36 : 224-35.

- Bunday S. Clinical and genetic features of ataxia-telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1994 ; 66 : S23-9.
- Bursch W, Kleine L, Tenniswood M. The biochemistry of cell death by apoptosis. *Biochem Cell Biol* 1990 ; 68 : 1071-4.
- Calabrese EJ. Muller's Nobel Prize lecture: when ideology prevailed over science. *Toxicol Sci* 2012 ; 126 : 1-4.
- Calabrese EJ, Baldwin LA. Radiation hormesis: its historical foundations as a biological hypothesis. *Hum Exp Toxicol* 2000 ; 19 : 41-75.
- Cavanagh H, Rogers KM. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin Pract* 2015 ; 13 : 16.
- Chadwick KH, Leenhouts HP. A molecular theory of cell survival. *Phys Med Biol* 1973 ; 13 : 78-87.
- Chalupecky H. Über die wirkung der röntgenstrahlen auf das Auge und die haut. *Zentralbl Augenheilkd* 1897 ; 21 : 234-71.
- Chaurasia M, Bhatt AN, Das A, *et al.* Radiation-induced autophagy: mechanisms and consequences. *Free radical research* 2016 ; 50 : 273-90.
- Chen YR, Zweier JL. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. *Circ Res* 2014 ; 114 : 524-37.
- Cleaver JE. Cancer in xeroderma pigmentosum and related disorders of DNA repair. *Nat Rev Cancer* 2005 ; 5 : 564-73.
- Colin C, Devic C, Noël A, *et al.* DNA double-strand breaks induced by mammographic screening procedures in human mammary epithelial cells. *Int J Radiat Biol* 2011 ; 87 : 1103-12.
- Cornforth MN, Bedford JS. A quantitative comparison of potentially lethal damage repair and the rejoining of interphase chromosome breaks in low passage normal human fibroblasts. *Radiat Res* 1987 ; 111 : 385-405.
- D'Amico AV, Mckenna WG. Apoptosis and a re-investigation of the biologic basis for cancer therapy. *Radiother Oncol* 1994 ; 33 : 3-10.
- D'Errico MP, Grimaldi L, Petruzzelli MF, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels as a potential biomarker for cardiac damage after radiotherapy in patients with left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : e239-46.
- Dai Y, Kysela B, Hanakahi LA, *et al.* Nonhomologous end joining and V(D)J recombination require an additional factor. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 2462-7.
- Daniels M, Wigg E. Oxygen as a primary species in radiolysis of water. *Science* 1966 ; 153 : 1533-4.
- De Stefano I, Tanno B, Giardullo P, *et al.* The Patched 1 tumor-suppressor gene protects the mouse lens from spontaneous and radiation-induced cataract. *Am J Pathol* 2015 ; 185 : 85-95.
- De Stefano I, Giardullo P, Tanno B, *et al.* Nonlinear radiation-induced cataract using the radiosensitive Ptch1+/- mouse model. *Radiat Res* 2016 ; 186 : 315-21.

Demoor-Goldschmidt C, Supiot S, Oberlin O, *et al.* Clinical and diagnosis characteristics of breast cancers in women with a history of radiotherapy in the first 30 years of life: a French multicentre cohort study. *Radiother Oncol* 2017 ; 124 : 200-3.

Demoor-Goldschmidt C, Supiot S, Mahe MA, *et al.* Clinical and histological features of second breast cancers following radiotherapy for childhood and young adult malignancy. *Br J Radiol* 2018 ; 91 : 20170824.

Devic C, Bodgi L, Granzotto A, *et al.* Le phénomène d'hypersensibilité aux faibles doses : une énigme de la radiobiologie enfin résolue ? *Rev Med Nucl* 2016 ; 40 : 254-7.

Di Leonardo A, Linke SP, Clarkin K, *et al.* DNA damage triggers a prolonged p53-dependent G1 arrest and long-term induction of Cip1 in normal human fibroblasts. *Genes Dev* 1994 ; 8 : 2540-51.

Dudas A, Chovanec M. DNA double-strand break repair by homologous recombination. *Mutat Res* 2004 ; 566 : 131-67.

Duker NJ. Chromosome breakage syndromes and cancer. *Am J Med Genet* 2002 ; 115 : 125-9.

Ehrlich SD, Bierne H, D'alencón E, *et al.* Mechanisms of illegitimate recombination. *Gene* 1993 ; 135 : 161-6.

Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res* 2000 ; 455 : 81-95.

Fernet M, Hall J. Predictive markers for normal tissue reactions: fantasy or reality? *Cancer Radiother* 2008 ; 12 : 614-8.

Fernet M, Gribaa M, Salih MA, *et al.* Identification and functional consequences of a novel MRE11 mutation affecting 10 Saudi Arabian patients with the ataxia telangiectasia-like disorder. *Hum Mol Genet* 2005 ; 14 : 307-18.

Feunteun J. A paradox and three enigmas about the role of BRCA1 in breast and ovarian cancers. *J Soc Biol* 2004 ; 198 : 123-6.

Foray N, Verrelle P. DNA repair and repair diseases: between molecular models and clinical reality. *Bull Cancer* 2011 ; 98 : 257-75.

Foray N, Priestley A, Alsbeih G, *et al.* Hypersensitivity of ataxia telangiectasia fibroblasts to ionizing radiation is associated with a repair deficiency of DNA double-strand breaks. *Int J Radiat Biol* 1997 ; 72 : 271-83.

Foray N, Monroco C, Marples B, *et al.* Repair of radiation-induced DNA double-strand breaks in human fibroblasts is consistent with a continuous spectrum of repair probability. *Int J Radiat Biol* 1998 ; 74 : 551-60.

Foray N, Randrianarison V, Marot D, *et al.* Gamma-rays-induced death of human cells carrying mutations of BRCA1 or BRCA2. *Oncogene* 1999 ; 18 : 7334-42.

Foray N, Charvet AM, Duchemin D, *et al.* The repair rate of radiation-induced DNA damage: a stochastic interpretation based on the gamma function. *J Theor Biol* 2005 ; 236 : 448-58.

Foray N, Colin C, Bourguignon M. 100 years of individual radiosensitivity: how we have forgotten the evidence. *Radiology* 2012 ; 264 : 627-31.

- Foray N, Colin C, Bourguignon M. Radiosensibilité : l'évidence d'un facteur individuel. *Med Sci (Paris)* 2013 ; 29 : 397-403.
- Foray N, Bourguignon M, Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 369-86.
- Frankenberg-Schwager M. Review of repair kinetics for DNA damage induced in eukaryotic cells in vitro by ionizing radiation. *Radiother Oncol* 1989 ; 14 : 307-20.
- Friebe A. Cancroid des rechten Handrückens. *Deutsche Medicinische Wochenschrift* 1902 ; 28 : 335.
- Fujimichi Y, Hamada N. Ionizing irradiation not only inactivates clonogenic potential in primary normal human diploid lens epithelial cells but also stimulates cell proliferation in a subset of this population. *PLoS One* 2014 ; 9 : e98154.
- Gomez DR, Yusuf SW, Munsell MF, *et al.* Prospective exploratory analysis of cardiac biomarkers and electrocardiogram abnormalities in patients receiving thoracic radiation therapy with high-dose heart exposure. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 1554-60.
- Goodarzi AA, Yu Y, Riballo E, *et al.* DNA-PK autophosphorylation facilitates Artemis endonuclease activity. *EMBO J* 2006 ; 25 : 3880-9.
- Goodhead DT. The initial physical damage produced by ionizing radiations. *Int J Radiat Biol* 1989 ; 56 : 623-34.
- Goodhead DT. Energy deposition stochastics and track structure: what about the target? *Radiat Prot Dosimetry* 2006 ; 122 : 3-15.
- Goodhead DT, Thacker J, Cox R. Weiss lecture. Effects of radiations of different qualities on cells: molecular mechanisms of damage and repair. *Int J Radiat Biol* 1993 ; 63 : 543-56.
- Granzotto A, Joubert A, Viau M, *et al.* Individual response to ionising radiation: what predictive assay(s) to choose? *CR Acad Sci (Paris)* 2011 ; 334 : 140-57.
- Granzotto A, Benadjaoud MA, Vogin G, *et al.* Influence of nucleoshuttling of the ATM protein in the healthy tissues response to radiation therapy: toward a molecular classification of human radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 94 : 450-60.
- Graw J. Mouse models of cataract. *J Genet* 2009 ; 88 : 469-86.
- Gunderman RB, Gonda AS. Radium girls. *Radiology* 2015 ; 274 : 314-8.
- Haddy N, Mousannif A, Paoletti C, *et al.* Radiotherapy as a risk factor for malignant melanoma after childhood skin hemangioma. *Melanoma Res* 2012 ; 22 : 77-85.
- Halazonetis TD, Gorgoulis VG, Bartek J. An oncogene-induced DNA damage model for cancer development. *Science* 2008 ; 319 : 1352-5.
- Hall EJ, Giacca AJ. *Radiobiology for the radiologist*. Philadelphia, USA : Lippincott Wilkins & Williams, 2006.
- Hall EJ, Worgul BV, Smilenov L, *et al.* The relative biological effectiveness of densely ionizing heavy-ion radiation for inducing ocular cataracts in wild type versus mice heterozygous for the ATM gene. *Radiat Environ Biophys* 2006 ; 45 : 99-104.

Hamada N, Fujimichi Y. Classification of radiation effects for dose limitation purposes: history, current situation and future prospects. *J Radiat Res* 2014 ; 55 : 629-40.

Hamada N, Fujimichi Y. Role of carcinogenesis related mechanisms in cataractogenesis and its implications for ionizing radiation cataractogenesis. *Cancer Lett* 2015 ; 368 : 262-74.

Hamada N, Sato T. Cataractogenesis following high-LET radiation exposure. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 262-91.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011 ; 144 : 646-74.

Howlett NG, Taniguchi T, Olson S, *et al.* Biallelic inactivation of BRCA2 in Fanconi anemia. *Science* 2002 ; 297 : 606-9.

Huen MS, Sy SM, Chen J. BRCA1 and its toolbox for the maintenance of genome integrity. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2010 ; 11 : 138-48.

ICRP. Recommendations of the International commission on radiological protection. *Br J Radiol* 1955 ; 28.

ICRP. *Recommendations of the International commission on radiological protection*. ICRP Publication 6. Oxford : Pergamon Press, 1964.

ICRP. Nonstochastic effects of ionizing radiation. ICRP Publication 41. *Ann ICRP* 1984 ; 14.

ICRP. Relative biological effectiveness (RBE), quality factor (Q), and radiation weighting factor (wR), ICRP Publication 92. *Ann ICRP* 2003 ; 33.

ICRP. ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs-threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Publication 118. *Ann ICRP* 2012 ; 41 : 1-322.

Iliakis G. The role of DNA double strand breaks in ionizing radiation-induced killing of eukaryotic cells. *Bioessays* 1991 ; 13 : 641-8.

Incerti S, Douglass M, Penfold S, *et al.* Review of Geant4-DNA applications for micro and nanoscale simulations. *Phys Med* 2016 ; 32 : 1187-200.

Institute of Medicine. The links between environmental factors, genetics and development of cancer. In : *Cancer and the environment : gene-environment interaction*. Washington (DC), USA : National Academic Press, 2002.

Joiner MC, Marples B, Lambin P, *et al.* Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001 ; 49 : 379-89.

Jorgensen TJ, Shiloh Y. The ATM gene and the radiobiology of ataxia-telangiectasia. *Int J Radiat Biol* 1996 ; 69 : 527-37.

Joubert A, Zimmerman KM, Bencokova Z, *et al.* DNA double-strand break repair defects in syndromes associated with acute radiation response: at least two different assays to predict intrinsic radiosensitivity? *Int J Radiat Biol* 2008 ; 84 : 1-19.

Kandoth C, McLellan MD, Vandin F, *et al.* Mutational landscape and significance across 12 major cancer types. *Nature* 2013 ; 502 : 333-9.

- Kellerer AM, Rossi HH. The theory of dual radiation action. *Curr Top Radiat Res* 1972 ; 8 : 85-158.
- Khanna KK, Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet* 2001 ; 27 : 247-54.
- Kim I, Saito T, Fujii N, *et al.* Site specific oxidation of amino acid residues in rat lens gamma-crystallin induced by low-dose gamma-irradiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2015 ; 466 : 622-8.
- Kleiman NJ, David J, Elliston CD, *et al.* Mrad9 and atm haploinsufficiency enhance spontaneous and X-ray-induced cataractogenesis in mice. *Radiat Res* 2007 ; 168 : 567-73.
- Lee CL, Moding EJ, Cuneo KC, *et al.* p53 functions in endothelial cells to prevent radiation-induced myocardial injury in mice. *Science Signal* 2012 ; 5 : ra52.
- Lehmann AR. DNA repair-deficient diseases, xeroderma pigmentosum, Cockayne syndrome and trichothiodystrophy. *Biochimie* 2003 ; 85 : 1101-11.
- Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instabilities in human cancers. *Nature* 1998 ; 396 : 643-9.
- Li CY, Nagasawa H, Dahlberg WK, *et al.* Diminished capacity for p53 in mediating a radiation-induced G1 arrest in established human tumor cell lines. *Oncogene* 1995 ; 11 : 1885-92.
- Lindahl T, Wood RD. Quality control by DNA repair. *Science* 1999 ; 286 : 1897-905.
- Little MP. Radiation and circulatory disease. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 299-318.
- Little MP. Evidence for dose and dose rate effects in human and animal radiation studies. *Ann ICRP* 2018 ; 146645318756235.
- Lobrich M, Rydberg B, Cooper PK. Repair of x-ray-induced DNA double-strand breaks in specific Not I restriction fragments in human fibroblasts: joining of correct and incorrect ends. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 12050-4.
- Lowe SW, Schmitt EM, Smith SW, *et al.* p53 is required for radiation-induced apoptosis in mouse thymocytes. *Nature* 1993 ; 362 : 847-9.
- Maalouf M, Durante M, Foray N. Biological effects of space radiation on human cells: history, advances and outcomes. *J Radiat Res (Tokyo)* 2011 ; 52 : 126-46.
- Marples B, Collis SJ. Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present, and future. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008 ; 70 : 1310-8.
- Marples B, Wouters BG, Collis SJ, *et al.* Low-dose hyper-radiosensitivity: a consequence of ineffective cell cycle arrest of radiation-damaged G2-phase cells. *Radiat Res* 2004 ; 161 : 247-55.
- Mccann J, Spingarn NE, Kobori J, *et al.* Detection of carcinogens as mutagens: bacterial tester strains with R factor plasmids. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975 ; 72 : 979-83.
- Mckeown SR, Hatfield P, Prestwich RJ, *et al.* Radiotherapy for benign disease; assessing the risk of radiation-induced cancer following exposure to intermediate dose radiation. *Br J Radiol* 2015 ; 88 : 20150405.

Mckinnon PJ. Ataxia-telangiectasia : an inherited disorder of ionizing-radiation sensitivity in man. Progress in the elucidation of the underlying biochemical defect. *Hum Genet* 1987 ; 75 : 197-208.

Mckinnon PJ, Caldecott KW. DNA strand break repair and human genetic disease. *Annu Rev Gen Hum Genet* 2007 ; 8 : 37-55.

Minamino T, Komuro I. Vascular aging: insights from studies on cellular senescence, stem cell aging, and progeroid syndromes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008 ; 5 : 637-48.

Mitchel RE, Hasu M, Bugden M, *et al.* Low-dose radiation exposure and protection against atherosclerosis in ApoE(-/-) mice : the influence of P53 heterozygosity. *Radiat Res* 2013 ; 179 : 190-9.

Moshous D, Callebaut I, De Chasseval R, *et al.* Artemis, a novel DNA double-strand break repair/V(D)J recombination protein, is mutated in human severe combined immune deficiency. *Cell* 2001 ; 105 : 177-86.

Mossman KL. Cancer complexity and radiation protection. *Health Phys* 2014 ; 107 : 73-9.

Moustacchi E. DNA damage and repair : consequences on dose-responses. *Mutat Res* 2000 ; 464 : 35-40.

Neriishi K, Hayashi T, Nakashima E, *et al.* ATM haplotypes and radiosensitivity in A-bomb survivors – preliminary trial using existing data at RERF. Abstract Book of Radiation Cataractogenesis Workshop 2009. Japan, 2009

O'driscoll M, Cerosaletti KM, Girard PM, *et al.* DNA ligase IV mutations identified in patients exhibiting developmental delay and immunodeficiency. *Mol Cell* 2001 ; 8 : 1175-85.

Ouyang KJ, Woo LL, Ellis NA. Homologous recombination and maintenance of genome integrity: cancer and aging through the prism of human RecQ helicases. *Mech Ageing Dev* 2008 ; 129 : 425-40.

Papadopoulo D, Moustacchi E. Fanconi anemia: genes and function(s) revisited. *Med Sci (Paris)* 2005 ; 21 : 730-6.

Pastwa E, Blasiak J. Non-homologous DNA end joining. *Acta Biochim Pol* 2003 ; 50 : 891-908.

Perez AF, Devic C, Foray N. Les faibles doses de radiations : Vers une nouvelle lecture de l'évaluation du risque ? *Bull Cancer* 2015 ; 102 : 527-38.

Pernot E, Hall J, Baatout S, *et al.* Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutat Res* 2012 ; 751 : 258-86.

Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, *et al.* Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res* 1996 ; 146 : 1-27.

Pijpe A, Andrieu N, Easton DF, *et al.* Exposure to diagnostic radiation and risk of breast cancer among carriers of BRCA1/2 mutations: retrospective cohort study (GENE-RAD-RISK). *Br Med J* 2012 ; 345 : e5660.

- Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, *et al.* Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 2003 ; 160 : 381-407.
- Preston RJ, Boice JD, Jr., Brill AB, *et al.* Uncertainties in estimating health risks associated with exposure to ionising radiation. *J Radiol Prot* 2013 ; 33 : 573-88.
- Ramirez CL, Cadinanos J, Varela I, *et al.* Human progeroid syndromes, aging and cancer: new genetic and epigenetic insights into old questions. *Cell Mol Life Sci* 2007 ; 64 : 155-70.
- Reste J, Zvigule G, Zvagule T, *et al.* Telomere length in Chernobyl accident recovery workers in the late period after the disaster. *J Radiat Res* 2014 ; 55 : 1089-100.
- Rollins W. Notes on x-light. The effect of x-light on the crystalline lens. *Boston Med Surg J* 1903 ; 148 : 364-5.
- Rothkamm K, Lobrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 5057-62.
- Rouas-Freiss N, Moreau P, Lemaoult J, *et al.* The dual role of HLA-G in cancer. *J Immunol Res* 2014 ; 2014 : 359748.
- Schneeweiss FH, Tisljar-Lentulis G, Haustein K, *et al.* "Periodical" pattern of kinetics of DNA strand break repair following gamma-irradiation of human T1-cells. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1987 ; 52 : 491-3.
- Schneider JG, Finck BN, Ren J, *et al.* ATM-dependent suppression of stress signaling reduces vascular disease in metabolic syndrome. *Cell Metab* 2006 ; 4 : 377-89.
- Scott D. Chromosomal radiosensitivity and low penetrance predisposition to cancer. *Cytogenet Genome Res* 2004 ; 104 : 365-70.
- Scully R, Puget N. BRCA1 and BRCA2 in hereditary breast cancer. *Biochimie* 2002 ; 84 : 95-102.
- Seemanova E, Varon R, Vejvalka J, *et al.* The Slavic NBN founder mutation: a role for reproductive fitness? *PLoS One* 2016 ; 11 : e0167984.
- Shelke S, Das B. Dose response and adaptive response of non-homologous end joining repair genes and proteins in resting human peripheral blood mononuclear cells exposed to gamma radiation. *Mutagenesis* 2015 ; 30 : 365-79.
- Shimizu Y, Pierce DA, Preston DL, *et al.* Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, part II. Noncancer mortality: 1950-1990. *Radiat Res* 1999 ; 152 : 374-89.
- Shimizu Y, Kodama K, Nishi N, *et al.* Radiation exposure and circulatory disease risk: Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivor data, 1950-2003. *BMJ* 2010 ; 340 : b5349.
- Shore R. Radiation and cataract risk: Impact of recent epidemiologic studies on ICRP judgments. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 231-7.
- Short SC, Woodcock M, Marples B, *et al.* Effects of cell cycle phase on low-dose hyper-radiosensitivity. *Int J Radiat Biol* 2003 ; 79 : 99-105.

Skytta T, Tuohinen S, Boman E, *et al.* Troponin T-release associates with cardiac radiation doses during adjuvant left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 2015 ; 10 : 141.

Steel G. *Basic Clinical radiobiology*. Arnold Publishers, 1993.

Stewart FA, Heeneman S, Te Poele J, *et al.* Ionizing radiation accelerates the development of atherosclerotic lesions in ApoE^{-/-} mice and predisposes to an inflammatory plaque phenotype prone to hemorrhage. *Am J Pathol* 2006 ; 168 : 649-58.

Stewart GS, Maser RS, Stankovic T, *et al.* The DNA double-strand break repair gene hMRE11 is mutated in individuals with an ataxia-telangiectasia-like disorder. *Cell* 1999 ; 99 : 577-87.

Stratton MR, Campbell PJ, Futreal PA. The cancer genome. *Nature* 2009 ; 458 : 719-24.

Swift M, Morrell D, Massey RB, *et al.* Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991 ; 325 : 1831-6.

Taalman RD, Jaspers NG, Scheres JM, *et al.* Hypersensitivity to ionizing radiation, in vitro, in a new chromosomal breakage disorder, the Nijmegen Breakage Syndrome. *Mutat Res* 1983 ; 112 : 23-32.

Taalman RD, Hustinx TW, Weemaes CM, *et al.* Further delineation of the Nijmegen breakage syndrome. *Am J Med Genet* 1989 ; 32 : 425-31.

Taylor AM, Harnden DG, Arlett CF, *et al.* Ataxia telangiectasia: a human mutation with abnormal radiation sensitivity. *Nature* 1975 ; 258 : 427-9.

Teixeira ES, Uppulury K, Privett AJ, *et al.* Electron nuclear dynamics simulations of proton cancer therapy reactions: water radiolysis and proton- and electron-Induced DNA damage in computational prototypes. *Cancers (Basel)* 2018 ; 10.

Thyagarajan B, McCormick-Graham M, Romero DP, *et al.* Characterization of homologous DNA recombination activity in normal and immortal mammalian cells. *Nucleic Acids Res* 1996 ; 24 : 4084-91.

Tubiana M. Effets cancérigènes des faibles doses du rayonnement ionisant. *Radio-protection* 1996 ; 31 : 155-91.

Tubiana M. *Radiobiologie. Radiothérapie et radioprotection. Bases fondamentales*. Paris : Hermann/Médecine, 2008.

Vaganay-Juery S, Muller C, Marangoni E, *et al.* Decreased DNA-PK activity in human cancer cells exhibiting hypersensitivity to low-dose irradiation. *Br J Cancer* 2000 ; 83 : 514-8.

Varela I, Pereira S, Ugalde AP, *et al.* Combined treatment with statins and amino-bisphosphonates extends longevity in a mouse model of human premature aging. *Nat Med* 2008 ; 14 : 767-72.

Viau M, Perez AF, Bodgi L, *et al.* Repeated radiation dose effect and DNA repair: importance of the individual factor and the time interval between the doses. *Cancer Radiother* 2016 ; 20 : 217-25.

- Walker JR, Corpina RA, Goldberg J. Structure of the Ku heterodimer bound to DNA and its implications for double-strand break repair. *Nature* 2001 ; 412 : 607-14.
- Walker PR, Kokileva L, Leblanc J, *et al.* Detection of the initial stages of DNA fragmentation in apoptosis. *Biotechniques* 1993 ; 15 : 1032-40.
- Walter SD, Harbour JW. Molecular biology of retinoblastoma. In : Francis JH, Abramson DH, eds. *Recent advances in retinoblastoma treatment*. Switzerland : Springer, 2015.
- Walters R, Kalb R, Gatei M, *et al.* Human RAD50 deficiency in a Nijmegen breakage syndrome-like disorder. *Am J Hum Genet* 2009 ; 84 : 605-16.
- Ward JF. DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability. *Prog Nucleic Acid Res Mol Biol* 1988 ; 35 : 95-125.
- Weemaes CM, Hustinx TW, Scheres JM, *et al.* A new chromosomal instability disorder: the Nijmegen breakage syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1981 ; 70 : 557-64.
- White E. Entosis: it's a cell-eat-cell world. *Cell* 2007 ; 131 : 840-2.
- Wundergem J, Strootman EG, Frolich M, *et al.* Circulating atrial natriuretic peptide plasma levels as a marker for cardiac damage after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001 ; 58 : 295-301.
- Worgul BV, Smilenov L, Brenner DJ, *et al.* Atm heterozygous mice are more sensitive to radiation-induced cataracts than are their wild-type counterparts. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002 ; 99 : 9836-9.
- Worgul BV, Smilenov L, Brenner DJ, *et al.* Mice heterozygous for the ATM gene are more sensitive to both X-ray and heavy ion exposure than are wild type counterparts. *Adv Space Res* 2005 ; 35 : 254-9.
- Wu L, Davies SL, Levitt NC, *et al.* Potential role for the BLM helicase in recombinational repair via a conserved interaction with RAD51. *J Biol Chem* 2001 ; 276 : 19375-81.
- Zeiss CJ, Johnson EM, Dubielzig RR. Feline intraocular tumors may arise from transformation of lens epithelium. *Vet Pathol* 2003 ; 40 : 355-62.
- Zhou ZH, Akgun E, Jasin M. Repeat expansion by homologous recombination in the mouse germ line at palindromic sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001 ; 98 : 8326-33.

12

Biomarqueurs de la réponse individuelle aux radiations et biomarqueurs associés aux cancers radio-induits

La recherche sur les biomarqueurs de la réponse individuelle aux radiations, sous toutes ses formes, est un pilier majeur de la radiobiologie. La complexité des mécanismes moléculaires, cellulaires et tissulaires rend difficile le développement de tests prédictifs. De plus, la confusion entre les notions de radiosensibilité (risque de réactions tissulaires liées à la mort cellulaire, observées par exemple en radiothérapie) et de radiosusceptibilité (risque de cancer radio-induit lié à la transformation cellulaire) n'a pas facilité la définition du champ de validité des biomarqueurs. Enfin, le fait que la réponse à l'exposition aux radiations soit également liée à la dose pose le problème de la sensibilité des biomarqueurs à prédire des événements qui sont d'autant plus rares que la dose est faible.

Parallèlement à la recherche sur les biomarqueurs de la réponse individuelle aux radiations qui concernent les tissus sains irradiés et qui peuvent être considérés comme faisant partie des tests dosimétriques, la recherche sur les spécificités des tumeurs radio-induites a ouvert un autre axe d'investigation, celui des signatures radio-induites. L'induction de cancers post-irradiation est largement documentée sur des modèles animaux et chez l'Homme. En particulier, l'accroissement des risques d'incidence et de mortalité par cancer a été estimé pour les survivants de la bombe atomique à Hiroshima et Nagasaki. Cependant, la fréquence des effets stochastiques induits par les rayonnements ionisants est très faible et, à ce jour, il n'est pas possible de distinguer, sur des critères histologiques, les cancers radio-induits de ceux qui se développent spontanément, contrairement à ce qui est observé après exposition à l'amiante ; le mésothéliome étant une tumeur tellement rare spontanément que sa détection est fortement corrélée à l'exposition aux fibres d'amiante. Les cassures double-brin de l'ADN, induites par l'irradiation et

mal réparées, peuvent induire de nombreuses altérations (telles que des remaniements chromosomiques) dont certaines pourraient être spécifiques et constituer des signatures moléculaires potentielles. Ainsi, de nombreux travaux se sont orientés vers la recherche de signatures moléculaires afin de distinguer un cancer radio-induit d'un cancer spontané. Deux grands types de signatures moléculaires sont distingués : les biomarqueurs spécifiques d'un cancer radio-induit et les biomarqueurs génériques quel que soit le type de tumeur.

Ce chapitre présente en premier lieu les biomarqueurs moléculaires de la réponse individuelle aux radiations (radiosensibilité, radiosusceptibilité, radiodégénérescence) ; il fait ensuite le point sur les biomarqueurs moléculaires associés aux cancers radio-induits (biomarqueurs spécifiques et biomarqueurs génériques ou globaux).

Biomarqueurs de la réponse individuelle aux radiations

Biomarqueurs de la radiosensibilité

En ce qui concerne la recherche des biomarqueurs de la radiosensibilité, chaque étape moléculaire, cellulaire et tissulaire de la réponse aux radiations a été investiguée et il apparaît que les tests fonctionnels basés sur la mesure de la fonctionnalité de certaines étapes de la réponse aux radiations, comme la réparation des cassures chromosomiques ou des cassures de l'ADN, sont les seuls qui montrent des corrélations quantitatives avec la radiosensibilité clinique (Cornforth et Bedford, 1987 ; Iliakis, 1991 ; Fernet et Hall, 2008 ; Bodgi et Foray, 2016 ; Foray et coll., 2016 ; Granzotto et coll., 2016). Au-delà des tests fonctionnels, des approches géniques ont également été développées, notamment à travers la recherche de polymorphismes : à ce jour, aucun consensus sur un SNP (*Single Nucleotide Polymorphism*) ou un groupe de SNP n'a été obtenu pour fournir une corrélation quantitative significative avec la radiosensibilité clinique (Barnett et coll., 2012). En plus de la difficulté à prédire la radiosensibilité, les techniques actuelles sont peu sensibles pour des doses faibles. Il apparaît cependant que seules la cytogénétique et les techniques de mesure de cassures de l'ADN aient un seuil de détectabilité de l'ordre du mGy (Rothkamm et Lobrich, 2003 ; Foray et coll., 2016).

Survie clonogénique : un test standard trop lourd à mettre en place à grande échelle

En 1981, une corrélation quantitative entre la radiosensibilité clinique des tumeurs (quantifiée *in vivo* par la réduction du volume tumoral après

irradiation) et la radiosensibilité cellulaire (évaluée *in vitro* par des tests de survie clonogénique)⁸³ a été mise en évidence (Cox et coll., 1995). En ce qui concerne les tissus sains, la principale difficulté pour obtenir une corrélation quantitative similaire entre les aspects cliniques et la survie clonogénique est la définition d'un critère clinique fiable pour quantifier la radiosensibilité clinique de ces tissus. Il faudra ainsi attendre les années 2000 pour que des échelles cliniques de sévérité tissulaire deviennent consensuelles comme c'est le cas pour les échelles CTCAE⁸⁴ (*National Institutes of Health, National Cancer Institute*, 2010) et RTOG (Cox et coll., 1995) qui définissent la réponse clinique aux radiations en 6 grades (0 : pas de réactions ; 5 : décès). Toutefois, quand bien même ces échelles sont désormais utilisées, l'utilisation d'essais clonogéniques à grande échelle a été critiquée par la lourdeur des protocoles expérimentaux : ces tests nécessitent un grand savoir-faire technique pour la culture cellulaire, un grand nombre de cellules et de conditions de contrôle, et un temps considérable, notamment pour attendre la formation de colonies (10-15 jours) (Joubert et Foray, 2006). Notons enfin que pour provoquer des réactions tissulaires de radiosensibilité au niveau clinique qui soient mesurables sur les échelles CTCAE et RTOG, les doses de radiation doivent être suffisamment élevées (généralement de l'ordre du Gy), ce qui limite également l'application de ces tests.

Tests prédictifs basés sur la mort cellulaire

Les tests de survie clonogénique ont l'avantage de refléter la mort radiobiologique indépendamment de sa nature. Comme évoqué dans le chapitre 11 « Mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse aux radiations ionisantes », on peut identifier trois types de mort cellulaire : la mort mitotique, la sénescence et l'apoptose. Si le tissu testé montre naturellement plusieurs types de mort, il faudra évidemment préférer le test de survie clonogénique pour mieux prédire la radiosensibilité.

Comme la mort mitotique, quantifiable par les micronoyaux, est l'une des morts les plus fréquentes pour les tissus sains qui peuvent encore proliférer sous irradiation, il est logique que les micronoyaux soient les premiers paramètres cytogénétiques quantitativement corrélés à la radiosensibilité (Fenech, 2000). Toutefois, bien que les micronoyaux peuvent être utilisés en dosimétrie biologique, le protocole expérimental requis pour obtenir les

83. Le test de survie clonogénique est basé sur l'ensemencement d'un nombre donné de cellules qui sont irradiées à différentes doses puis du comptage de colonies quelques jours plus tard. Seules les cellules formant des colonies après irradiation sont considérées comme vivantes. Le résultat est généralement présenté sous la forme dite de courbe de survie.

84. CTCAE : *Common Terminology Criteria for Adverse Events* ; RTOG : *Radiation Therapy Oncology Group*.

micronoyaux est trop lourd pour l'appliquer en routine pour la prédiction de la radiosensibilité (Roy et coll., 2006). De même, les seuils de dose pour observer des micronoyaux sont élevés (supérieur à 0,1 Gy), ce qui limite l'utilisation pour prédire la radiosensibilité.

En ce qui concerne la sénescence (c'est-à-dire un arrêt permanent du cycle cellulaire en phase G1) (Hall et coll., 2017), il en existe deux types : la « sénescence répllicative » et la « sénescence prématurée ». La première dépend du raccourcissement des télomères alors que ce n'est pas le cas de la seconde (Darroudi et coll., 1998). Bien que l'expression de la kinase cycline-dépendante (CDKN1A/p21) soit généralement liée à la sénescence, des biomarqueurs permettant de quantifier la sénescence restent à définir car il n'existe toujours pas de corrélation générale entre la sénescence et la radiosensibilité. Il faut d'ailleurs noter que les tests d'exclusion de colorants (par exemple au bleu trypan) parfois utilisés pour remplacer les tests de survie clonogéniques ne rendent pas compte de la sénescence car les cellules dont le cycle cellulaire est arrêté de manière irréversible ne sont pas clonogéniques mais métabolisent et peuvent exclure les colorants (Sumantran, 2011). De plus, comme la dose de radiation pour provoquer un arrêt du cycle permanent doit être suffisamment élevée (de l'ordre du Gy pour les cellules humaines), les tests basés sur l'expression radio-induite de p21 ne seront valables que pour prédire des effets cliniques évidents et bien caractérisés.

L'apoptose est l'une des voies de mort cellulaire les plus documentées, mais elle est fortement dépendante des tissus. Par exemple, les lymphocytes meurent fréquemment par apoptose, alors que c'est rarement le cas pour les fibroblastes. Il n'y a toujours pas de corrélation quantifiée entre la radiosensibilité cellulaire et l'apoptose (Ormerod et coll., 1971 ; Granzotto et coll., 2011). D'ailleurs, il y a plusieurs exemples à cette dernière assertion dans les syndromes génétiques. En particulier, les fibroblastes issus de patients souffrant d'ataxie telangiectasie (mutations homozygotes d'ATM) sont hyper-radiosensibles alors qu'ils ne montrent pas d'apoptose. De même, les fibroblastes radiorésistants issus de patients souffrant du syndrome de Li-Fraumeni (mutations hétérozygotes de p53) ne provoquent aucun corps apoptotique (Kohn et coll., 1991), alors que le taux des micronoyaux après radiation est élevé pour les premiers et bas pour le second (Cedervall et coll., 1995). En ce qui concerne la prédiction de la radiosensibilité clinique, la corrélation négative entre l'apoptose et les événements tissulaires indésirables après radiothérapie a été observée dans les lymphocytes irradiés : plus le taux d'apoptose est faible, plus la radiosensibilité est élevée (Lobrich et coll., 1995 ; Joubert et coll., 2008), ce qui va à l'encontre du principe selon lequel plus il y a de mort, plus la radiosensibilité est élevée. Ce test a fait l'objet d'un certain

nombre d'interrogations. Une autre étude avec un test d'apoptose sur des lymphocytes chez une grande série de patientes atteintes d'un cancer du sein n'a montré aucune association avec des événements de tissus mammaires normaux (Roti Roti et Wright, 1987). Le fait que les dosages de l'apoptose soient effectués avec des cellules sanguines est en contradiction flagrante avec la description de la radiosensibilité clinique puisque les événements tissulaires indésirables observés après la radiothérapie concernent principalement des tissus conjonctifs (à savoir des fibroblastes).

Tests prédictifs basés sur la cytogénétique

Comme ces tests sont également utilisés en dosimétrie biologique, ils seront discutés dans le chapitre correspondant. Il faut simplement retenir que les tests basés sur les cassures chromosomiques ont permis de prédire, au moins partiellement, la radiosensibilité clinique (Johnson et Rao, 1970 ; Evans, 1972 ; Grote et coll., 1981 ; Carney, 1999 ; Duker, 2002 ; Pernot et coll., 2012 ; Hall et coll., 2017). En particulier, en 1987, Cornforth et Bedford ont montré qu'une seule cassure chromosomique (issue d'une cassure double-brin) suffisait à entraîner la mort d'une cellule humaine irradiée (Cornforth et Bedford, 1987). Sur cette base quantitative, c'est la façon de mesurer les cassures chromosomiques qui a changé au fil du temps. Par exemple, à la place des techniques classiques de coloration des chromosomes par certains colorants comme le Giemsa, on utilise aujourd'hui des technologies plus fines qui permettent de distinguer chaque chromosome avec une couleur spécifique : c'est la technique du FISH (*Fluorescent In Situ Hybridization*) (Darroudi et coll., 1998 ; Leonard et coll., 2005). On peut également court-circuiter les arrêts du cycle en quantifiant les cassures chromosomiques sur des cellules en G0/G1 en condensant prématurément la chromatine : c'est la technique PCC (*Premature Chromosome Condensation*) (Darroudi et coll., 1998 ; Leonard et coll., 2005). Plus récemment, la technique CGH (*Comparative Genomic Hybridization*) permet une vue cytogénétique d'ensemble du génome de n'importe quelle cellule (Hall et coll., 2017). Toutefois, les données CGH fournissent la liste des cassures et aberrations chromosomiques spontanées pouvant éventuellement refléter une instabilité génomique, mais ces données, le plus souvent obtenues à l'état spontané, ne permettent pas encore de prédire les événements potentiellement mortels induits par les radiations. Par ailleurs, toutes les techniques de cytogénétique actuelles sont basées sur des protocoles expérimentaux assez lourds en ce qui concerne la préparation des cellules. De plus, tributaire d'événements radio-induits rares (les cassures chromosomiques), leur seuil de détectabilité ne dépasse pas les doses inférieures à 0,1 Gy quand au moins 1 000 cellules sont analysées (Hall et coll., 2017).

Tests prédictifs basés sur les dommages de l'ADN

Au lieu de quantifier les cassures chromosomiques, ce qui nécessite souvent d'attendre la mitose, les radiobiologistes ont développé des techniques basées sur la détection de cassures de l'ADN. On peut en distinguer 4 types : celles basées sur la discrimination des fragments d'ADN par leur taille, celles basées sur la condensation/décondensation de la chromatine, celles basées sur l'utilisation de plasmides, et celles, plus récentes, basées sur l'immunofluorescence et le suivi des acteurs protéiques de la signalisation ou de la réparation de l'ADN (Granzotto et coll., 2011 ; Foray et coll., 2016 ; Hall et coll., 2017).

La première difficulté conceptuelle à lever réside dans la nature même des cassures : ce sont des trous et donc on ne peut les quantifier directement en tant que tels mais plutôt par le nombre de fragments qu'ils engendrent. Ainsi, les premières techniques développées pour quantifier les cassures double-brin furent basées sur la discrimination des fragments radio-induits de l'ADN par leur taille. Ce fut le cas de la sédimentation en gradient de sucrose (Ormerod et Lehmann, 1971), l'élution neutre (Kohn, 1991) ou l'électrophorèse en champs pulsés (Iliakis, 1991 ; Cedervall et coll., 1995). Ainsi, avec de telles techniques, une réparation consistait à la fois en une diminution du nombre de fragments mais aussi en une augmentation de leur taille moyenne (Cedervall et coll., 1995). Ce principe biochimique fournissait un grand avantage : ces techniques n'étaient pas sensibles à certains modes de réparation spécifiques puisque seule l'étape finale « cassure réparée » ou « cassure non-réparée » était quantifiée. En revanche, la fidélité de la réparation ne pouvait pas être déduite directement de ces techniques (Lobrich et coll., 1995). L'autre inconvénient de ces techniques est qu'elles nécessitaient l'utilisation de doses de plusieurs dizaines de Gy pour augmenter la population de petits fragments : ces techniques sont inapplicables à grande échelle même si certaines ont permis d'établir les premières corrélations quantitatives entre la survie clonogénique et les cassures double-brin non-réparées (Joubert et coll., 2008).

Le deuxième type de techniques est basé sur la relaxation de la chromatine : les cassures simple- et double-brin induites par les radiations peuvent entraîner une décondensation de la chromatine. Ainsi, la taille apparente du noyau augmente en fonction du nombre de cassures de l'ADN. Le noyau peut former un halo fluorescent après coloration si on ajoute un agent intercalant comme l'iodure de propidium. L'augmentation du diamètre du noyau avec la dose est donc le résultat de la combinaison de l'effet intercalant, de la relaxation de la chromatine et de la présence de cassures dans l'ADN (Roti Roti et Wright, 1987). Une électrophorèse peut être également

appliquée à une cellule individuelle lysée, fixée sur lame et colorée par un intercalant ; il s'agit du test de la comète. Sous l'effet d'un champ électrique, on observe alors par fluorescence l'image d'une comète dont la dimension du cœur (halo) et de la queue dépend du nombre de fragments d'ADN. L'inconvénient de ces techniques est qu'elles mêlent à la fois effet sur la chromatine et réparation des fragments de l'ADN, qui peuvent être moléculairement indépendants. De plus, il faut également une dose suffisamment élevée (de l'ordre du Gy) pour augmenter la détectabilité de la technique (Olive, 2009 ; Speit et Hartmann, 2005).

Le troisième type de techniques est basé sur l'utilisation de plasmides portant des gènes de résistance à des antibiotiques et sur lesquels des cassures double-brin peuvent être produites à des sites spécifiques (dits de restriction) par des nucléases. Bien que de tels tests ont été développés pour leur spécificité aux modes de réparation par suture (Thacker, 1989 ; Baumann et West, 1998) ou bien par recombinaison (Meyn, 1993), l'activité concomitante de ces deux processus peut générer des artéfacts et aboutir à de mauvaises interprétations. Il est à noter par exemple que l'usage de matrice d'ADN de faible longueur comme les plasmides peut artificiellement augmenter la fidélité d'une réparation qui se passe au hasard comme c'est le cas de la recombinaison. Alors que ces tests utilisant des plasmides peuvent révéler des défauts de réparation spécifiques à partir d'extraits cellulaires, ils sont difficilement intégrables dans une démarche où la dose de radiation est un des paramètres car les cassures de l'ADN y sont générées à l'unité et sur une séquence donnée par des enzymes de restriction et non par une irradiation qui produirait les cassures de l'ADN aléatoirement sur toute la séquence du plasmide (Granzotto et coll., 2011).

Le quatrième type de techniques regroupe toutes les immunofluorescences de marqueurs de cassures ou d'acteurs de la réparation dont la relocalisation est radio-induite (généralement suite à une phosphorylation). Par nature, ces techniques sont strictement spécifiques à la relocalisation/délocalisation des marqueurs considérés et nécessitent donc une connaissance fondamentale documentée des étapes de la réparation et de la signalisation des dommages de l'ADN. En 2003, il a été montré que les cassures double-brin induites par les radiations ionisantes pouvaient être déterminées à partir du nombre de foci nucléaires formés par la protéine histone variante H2AX phosphorylée sur sa sérine 139 (γ H2AX). Ces foci γ H2AX étaient facilement quantifiables par immunofluorescence (Rothkamm et Lobrich, 2003). La technique γ H2AX a révolutionné notre estimation des événements induisant la mort cellulaire, car elle permet la détermination de chaque cassure double-brin individuelle dans un noyau cellulaire avec une corrélation significative

entre les cassures et les foci γ H2AX, notamment chez les mammifères où la réparation par suture, dépendant de la phosphorylation d'H2AX, est prépondérante. Comme environ 40 cassures double-brin sont induites par Gy et par cellule humaine, 1 γ H2AX foci par cellule représente environ une dose de 25 mGy (1/40^e de Gy). En analysant plus d'une centaine de noyaux, cette technique repousse considérablement le seuil de détectabilité des autres techniques qui restait fixé à environ 0,1 Gy. Aujourd'hui, on peut considérer que la technique γ H2AX constitue un outil puissant pour étudier les phénomènes à faible dose dans la gamme du mGy (Rothkamm et Lobrich, 2003). En 2008, en analysant une quarantaine de lignées cellulaires issues d'une dizaine de maladies génétiques, Joubert et coll. ont obtenu une relation inverse entre la survie clonogénique à 2 Gy et le nombre de cassures double-brin non réparées (Joubert et coll., 2008). Cependant, à l'exception de la détection de maladies génétiques associées à une hyper-radiosensibilité exceptionnelle, la technique γ H2AX ne permet pas d'établir une corrélation significative entre les cassures double-brin non-réparées et tous les grades de sévérité des échelles CTCAE ou RTOG qui reflètent la radiosensibilité au niveau clinique. En effet, le nombre de cassures double-brin non-réparées allant généralement de 0 à 8 par cellule, il est trop faible pour refléter significativement toute la radiosensibilité humaine (Granzotto et coll., 2016).

En 2016, il a été suggéré que la vitesse de transit que la protéine ATM effectue du cytoplasme au noyau après irradiation pourrait conditionner la réponse clinique aux radiations. La protéine kinase ATM est responsable de la phosphorylation de H2AX et son activation est l'un des événements biochimiques les plus précoces après irradiation, en amont de la formation des foci γ H2AX. Généralement sous la forme de dimères ATM qui s'autophosphorylent (pATM), le stress oxydatif causé par l'irradiation monomériserait le complexe pATM-pATM, ce qui permettrait aux monomères de migrer dans le noyau où la reconnaissance des cassures double-brin de l'ADN serait assurée par la phosphorylation de H2AX. Une corrélation quantitative significative a été établie entre le nombre de foci pATM et les grades de sévérité CTCAE et RTOG. Le modèle du transit d'ATM permettrait également d'apporter une explication mécanistique au phénomène d'hypersensibilité aux faibles doses observé entre 1 et 200 mGy (Bodgi et coll., 2013 ; Ferlazzo et coll., 2014 ; Granzotto et coll., 2016). Toutefois, basée sur l'immunofluorescence, la technique pATM nécessite une amplification cellulaire qui peut retarder le diagnostic final de plusieurs semaines. Plus récemment, l'immunofluorescence a été substituée à des tests ELISA pour accélérer l'obtention des résultats et permettre le diagnostic de radiosensibilité en moins de 3 jours (Pereira et coll., 2018). Mais ce test plus rapide est moins fiable que la technique pATM basée sur l'immunofluorescence (Vogin et coll., 2018) :

les techniques de prédiction de la radiosensibilité basée sur la détection des dommages de l'ADN ont peut-être permis d'investiguer des doses plus faibles mais souvent au détriment de la robustesse statistique.

Tests basés sur la génomique

Si l'hypothèse selon laquelle l'expression d'un gène donné est capable de prédire toute la gamme de radiosensibilité humaine est pertinente, cela implique *stricto sensu* que l'expression de ce gène change avec la dose comme la survie clonogénique. Cependant, les principales protéines requises pour les événements radio-induits précoces comme la reconnaissance ou la réparation des dommages de l'ADN, sont très abondantes et leur expression ne varie pas avec la dose. En revanche, certaines protéines, en aval de la réponse aux radiations (c'est-à-dire les protéines impliquées dans les arrêts du cycle cellulaire ou des différentes voies de morts cellulaires spécifiques) sont très radio-inductibles. En utilisant la technologie des puces à ADN, Svensson et coll. (2006) ont trouvé que, chez 38 patients atteints de cancer de la prostate (21 présentant des complications graves et 17 ne présentant aucun symptôme), l'expression des gènes les plus significatifs de la radiosensibilité n'était pas liée à la toxicité des radiations (Svensson et coll., 2006). Dans un travail plus récent, il a été montré que, parmi 4 gènes dont l'expression est radio-inductible (*CDKN1A*, *GADD45A*, *CCNB1* et *BBC3*), l'expression basale et radio-induite de *CDKN1A* est la seule qui permet de prédire correctement la radiosensibilité (Badie et coll., 2008). Cependant, des mutations de *CDKN1A* ou de la protéine p53 dont elle dépend ne sont pas associées à une forte radiosensibilité. Ainsi, cette revue de la littérature suggère que, même si quelques corrélations quantitatives existent entre l'expression de certains gènes et la radiosensibilité, celles-ci ne sont valables que pour une gamme limitée de doses, de radiosensibilités et/ou de syndromes (Foray et coll., 2016).

Un des acquis majeurs de ces dernières années est que la réponse aux radiations est un phénomène multigénique. Si l'action d'une protéine, comme ATM, située très en amont dans la succession des événements moléculaires précoces qui suit une irradiation peut être prédictive de la radiosensibilité, celle d'une protéine située plus en aval peut ne pas refléter toute la diversité de la radiosensibilité humaine. De même, les études de la relation entre génotype et phénotype de plusieurs maladies génétiques associées à une radiosensibilité ont montré que certaines mutations d'un même gène peuvent ne pas être associées au même niveau de radiosensibilité. Inversement, des mutations de gènes différents peuvent aboutir au même degré de radiosensibilité. C'est notamment le cas pour les syndromes de Bloom et de Xeroderma

pigmentosum (Joubert et coll., 2008 ; Foray et coll., 2016). Ainsi, les recherches qui se focalisent sur des mutations de gènes (approche génique) restent confrontées à la diversité des réponses individuelles qui ne dépendent pas forcément d'un seul gène. À l'inverse, l'approche fonctionnelle qui mesure une fonction prédit un degré de radiosensibilité sans donner d'information sur le(s) gène(s) en cause. Un autre avantage de l'approche fonctionnelle est qu'elle permet de rendre compte du lien qui existe entre la dose et l'effet alors qu'une mutation de gène détectée sans irradiation sera toujours la même quelle que soit la dose reçue.

En dépit de l'apport considérable de l'approche fonctionnelle pour la prédiction de la radiosensibilité, l'engouement massif pour la génomique concerne depuis quelques années la radiobiologie et la prédiction de la réponse individuelle aux radiations, notamment à travers l'étude des polymorphismes, et plus particulièrement les polymorphismes à simple nucléotide (SNP). Un SNP est une variation de séquence d'un gène observé chez une minorité d'individus qui représente généralement moins de 10 % de l'espèce. Les SNP sont donc des changements de nucléotides mais qui, pour la très grande majorité des cas, ne codent pas pour des acides aminés différents et donc ne change pas la conformation de la protéine produite par le gène en question. Chaque individu possède environ 30 millions de SNP et 1 SNP est observé tout les 300 paires de bases. Certains SNP des protéines ATM, XRCC1, XRCC3, SOD2, RAD21, TGF-B1 et PARP ont été identifiés et éventuellement associés à une réponse anormale aux radiations (De Ruyck et coll., 2006 ; Azria et coll., 2008 ; Willems et coll., 2008). Cependant, certains patients avec les mêmes SNP peuvent présenter des événements tissulaires indésirables de gravité différente. Aucune corrélation significative n'a été observée entre les SNP et la radiosensibilité individuelle reflétée par les grades CTCAE ou RTOG, et un aperçu récent confirme l'absence de corrélation pour un grand nombre de SNP différents (Barnett et coll., 2012). Globalement, les données disponibles présentent des preuves prometteuses que certains SNP peuvent être des facteurs aggravants de certains aspects de la réponse aux radiations, mais aucun lien quantitatif et causal n'a été proposé à ce jour.

Dans le cadre de la même approche génique, certains groupes de recherche ont lancé récemment des études de séquençage intégral du génome (GWAS, *Genome Wide Association Studies*) pour identifier des variants génétiques communs associés à une toxicité tardive en radiothérapie. Ces très grandes études ont jusqu'à présent fourni des preuves de telles associations qui semblent être spécifiques à un site tumoral. Cependant, la puissance statistique reste faible et les GWAS ne permettent pas une évaluation individuelle de

la radiosensibilité (Rosenstein et coll., 2014). Ainsi, l'ère du « *big data* » en radiogénomique a commencé, pour un succès encore inconnu en radiobiologie (Barnett et coll., 2014). Une revue récente sur la radiogénomique appliquée à l'identification de patients cancéreux présentant un risque d'effets indésirables après la radiothérapie est disponible mais ne semble pas tenir compte de la nécessité de connaître la relation dose-effet (Kerns et coll., 2014).

Biomarqueurs de la radiosusceptibilité

Au cours des 20 dernières années, la confusion entre « radiosensibilité » et « radiosusceptibilité » a été si forte que certains biomarqueurs de radiosensibilité décrits plus haut ont également été utilisés pour estimer la radiosusceptibilité et l'instabilité génomique. Pourtant, certains biomarqueurs sont incompatibles avec les 2 notions. En particulier, les tests de survie clonogénique, tests de référence pour la radiosensibilité, ne sont pas pertinents pour évaluer la transformation cellulaire (par exemple, les mutations hétérozygotes de p53 et les mutations homozygotes de ATM sont associées à une très forte prédisposition au cancer mais aussi à la radiorésistance pour les premières et à l'hyper-radiosensibilité pour les secondes) (Foray et coll., 2016).

La prédisposition au cancer est liée à l'instabilité génomique. Celle-ci se produit spontanément ou après irradiation. L'instabilité génomique peut être causée par le phénomène d'hyper-recombinaison, systématiquement observé dans toutes les maladies sujettes au cancer et qui est issue du manque de contrôle des voies de réparation par recombinaison (Meyn, 1993). Cependant, le lien quantitatif entre hyper-recombinaison spontanée et radio-induite reste à déterminer.

Une autre difficulté dans la recherche de biomarqueurs spécifiques de la radiosusceptibilité est la définition d'un critère clinique quantifiable. En ce qui concerne la prédisposition au cancer spontané ou radio-induit, ce ne peut être le grade de sévérité CTCAE ou RTOG mais plutôt la survenue de cancer à un temps donné ou un excès de risque relatif issu des données épidémiologiques (Hall et coll., 2017). Ce changement de critère clinique change également la nature de la relation dose-effet. Ainsi, comme pour les biomarqueurs de la radiosensibilité, les approches fonctionnelles et géniques existent. En effet, les progrès de la génétique et la meilleure connaissance des gènes de prédisposition au cancer ont permis de mettre en évidence un facteur individuel de la prédisposition au cancer (Gatti, 1991 ; Tutt et Ashworth, 2002 ; Scott, 2004 ; Jeggo et Lobrich, 2007). De plus, les relations entre génotypes et phénotypes suggèrent également la diversité des niveaux

de risque de cancer (Kraemer et coll., 2007 ; Foray et coll., 2012 ; Meric-Bernstam et coll., 2013). La radiosusceptibilité individuelle doit être étudiée à l'aide d'analyses fonctionnelles spécifiques de certaines étapes de la réponse aux radiations comme la mauvaise réparation des cassures de l'ADN ou les manques de contrôle des arrêts du cycle cellulaire après irradiation (HPA, 2013).

Biomarqueurs de mauvaise réparation des cassures de l'ADN

Il existe de nombreux travaux qui suggèrent que si la radiosensibilité est provoquée par des cassures de l'ADN non réparées, la prédisposition au cancer leur est associée (Jeggo et Loblrich, 2007 ; Foray et coll., 2016). La détection des erreurs d'ADN a été l'un des défis majeurs des quatre dernières décennies. À chaque avancée technologique dans les tests de réparation des cassures double-brin de l'ADN, une solution pour évaluer les erreurs de réparation a été proposée :

- une variante de l'électrophorèse en champs pulsés associée à un *Southern blot* a permis d'obtenir les premières cinétiques de mauvaise réparation de l'ADN. Toutefois, des doses importantes (de l'ordre du Gy) sont nécessaires (Loblrich et coll., 1995) ;
- une variante de la méthode des plasmides basée sur un plasmide circulaire portant deux copies mutées d'un même gène permet de mesurer le processus d'hyper-recombinaison (Thacker, 1989 ; Meyn, 1993). En utilisant de tels tests, une corrélation entre le taux d'hyper-recombinaison et la prédisposition au cancer a été révélée (Joubert et coll., 2008) ;
- un certain nombre de marqueurs d'immunofluorescence ont été testés avec des cellules issues de maladies génétiques associées au cancer. Cependant, il n'existe pas encore de consensus sur ce (ou ces) biomarqueur(s) pour refléter la prédisposition au cancer. À ce jour, à l'exception du nombre de foci de MRE11 par cellule irradiée (Joubert et coll., 2008), aucun autre marqueur spécifique de la radiosusceptibilité n'a été mis en évidence.

Test en G2

La perte de contrôle du cycle cellulaire est une des étapes majeures de l'instabilité génomique et de la prédisposition au cancer. Tous les syndromes associés à une forte prédisposition au cancer testés ont montré un défaut du contrôle de l'arrêt en G2/M. Le test en G2 (anciennement appelé test de radiosensibilité chromosomique G2) a été développé par Parshad pour détecter les individus porteurs de gènes prédisposant au risque de cancer (Parshad et coll., 1983 ; Sanford et coll., 1989 ; Riches et coll., 2001). Ce

test a été appliqué pour détecter une prédisposition aux cancers du sein (Parshad et coll., 1983 ; Scott, 2004 ; Baeyens et coll., 2005), cancers juvéniles (Baria et coll., 2002 ; Curwen et coll., 2005), cancers colorectaux (Baria et coll., 2001), cancers de la tête et du cou et des cavités buccales (De Ruyck et coll., 2008). Bien que le test en G2 permette une prédiction fiable de la prédisposition au cancer, son seuil de détectabilité est au-dessus d'une fraction de Gy (Foray et coll., 2016).

Biomarqueurs génomiques

L'activation de la voie ATM/CHK2/p53 par les cassures radio-induites de l'ADN conduit à un arrêt du cycle cellulaire et éventuellement à la mort cellulaire par la transcription de gènes comprenant *CDKN1A* et *BBC3*. Une mesure de l'expression de *CDKN1A* et de *BBC3* dans les lymphocytes irradiés a montré que le nombre de copies de gènes et l'induction de la transcription étaient linéairement liés à la dose et corrélés à l'occurrence du cancer (Kabacik et coll., 2011). Toutefois, cette corrélation n'est pas validée pour tous les syndromes : en reprenant les mêmes exemples que précédemment, rappelons en effet que les mutations hétérozygotes de *p53* (syndrome de Li-Fraumeni) et les mutations homozygotes d'*ATM* diminuent l'expression de *CDKN1A* mais conduisent à un risque de cancer quantitativement différent. Ainsi, de tels essais peuvent ne pas être pertinents pour toutes les mutations géniques associées à un risque élevé de cancer. Bien qu'une expression génique ou une signature du transcriptome puisse discriminer certains cancers sporadiques des cancers de la thyroïde et des sarcomes post-radiothérapie (Hadj-Hamou et coll., 2011 ; Ory et coll., 2011), il n'y a pas encore de biomarqueurs spécifiques de la radiosusceptibilité.

L'approche génique la plus simple consiste en la recherche de mutations de gènes de prédisposition au cancer dans la séquence d'ADN. L'hyper-recombinaison peut aussi conduire à de nombreux réarrangements dans les séquences d'ADN. En particulier, certains groupes de recherche se sont intéressés à la combinaison de SNP qui pourraient, ensemble, constituer un signe spécifique d'instabilité génomique. Toutefois, qu'ils soient pris séparément ou ensemble, les SNP n'ont pas encore fourni de preuves solides pour les considérer comme des biomarqueurs de la radiosusceptibilité (Zschenker et coll., 2010 ; Foray et coll., 2016).

Biomarqueurs de la radiodégénérescence

En plus des effets de radiosensibilité et de radiosusceptibilité, les radiations ionisantes peuvent causer d'autres effets non cancéreux observables à des

doses faibles (ICRP, 2012). C'est le cas notamment des cataractes (Ainsbury et coll., 2016 ; Hamada et Sato, 2016 ; Shore, 2016) et des effets cardiovasculaires (Boerma et coll., 2016 ; Little, 2016), généralement issus d'un vieillissement accéléré des tissus par l'accumulation d'effets sub-létaux. Malheureusement, plus que pour la radiosensibilité et la radiosusceptibilité, les mécanismes à l'origine de ces affections sont mal connus et donc les biomarqueurs qui les prédiraient ne sont pas encore définis.

En effet, aucun biomarqueur spécifique des cataractes radio-induites n'a été rapporté, mais un rapport de 2015 montre que l'oxydation spécifique du cristallin peut être mise en évidence à la dose de 5 Gy (Kim et coll., 2015). D'autres marqueurs liés au stress oxydatif et au vieillissement, tels que le raccourcissement des télomères dans les cellules du sang périphérique, pourraient également être utiles (Babizhayev et coll., 2011 ; Reste et coll., 2014).

Enfin, les biomarqueurs spécifiques des problèmes cardiovasculaires induits par les radiations pourraient aussi être liés au stress oxydatif et au vieillissement à travers la sénescence et des dysfonctions de la mitochondrie (Minaimo et Komuro, 2008 ; Chen et Zweier, 2014). Des recherches sur des peptides plasmatiques spécifiques, comme la troponine T, ont été initiées sans toutefois aboutir à un consensus (Wongergem et coll., 2001 ; D'Errico et coll., 2012 ; Gomez et coll., 2014 ; Skytta et coll., 2015).

Biomarqueurs associés aux cancers radio-induits

Biomarqueurs moléculaires spécifiques d'un cancer radio-induit

Les travaux de recherche de biomarqueurs moléculaires spécifiques d'un cancer radio-induit ont été menés pour le cancer de la thyroïde ; quelques travaux ont été menés pour le cancer du sein. Ces études ont reposé sur différentes analyses (réarrangements chromosomiques, biomarqueurs du cycle cellulaire, altérations génomiques, variation d'expression génique) qui, au cours du temps, ont évolué vers des approches à plus grande échelle.

Biomarqueurs moléculaires dans les cancers de la thyroïde

Les tumeurs de la thyroïde ont été les premières tumeurs solides montrant une augmentation d'incidence chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Le risque de cancer radio-induit de la thyroïde décroît avec l'âge tandis que le risque de tumeur spontanée s'accroît. Parmi les personnes exposées avant l'âge de 20 ans, un tiers des cancers de la thyroïde peuvent être imputables aux radiations. Ces tumeurs, principalement des carcinomes papillaires de la

thyroïde (*Papillary Thyroid Carcinoma*, PTC) ne se distinguent pas des tumeurs sporadiques par des spécificités anatomopathologiques (revue : Iglesias et coll., 2017).

La majorité des études recherchant des signatures moléculaires radio-induites a été réalisée sur des séries de tumeurs provenant de patients ayant été exposés lors de l'accident de Tchernobyl. Les premiers cas de cancers ont été rapportés dès la 4^e année faisant suite à l'accident. Les doses à la thyroïde étaient élevées en raison d'une contamination importante en iode radioactif (¹³¹I), cette dose pouvant être 1 000 à 10 000 fois supérieure à celle aux organes. Il est à noter que la situation a été totalement différente à Fukushima, d'une part car le régime alimentaire était riche en iode et, d'autre part, car les autorités japonaises ont imposé des protections, des restrictions alimentaires et l'évacuation rapide des zones contaminées (revue : Iglesias et coll., 2017).

L'irradiation induisant des cassures double-brin de l'ADN qui, mal réparées, peuvent induire des remaniements chromosomiques, le premier type de signature recherché dans le cancer de la thyroïde suspecté radio-induit a été la détection de remaniements chromosomiques spécifiques dans les tumeurs de personnes exposées lors de l'accident de Tchernobyl.

Une série d'études a porté sur l'évaluation de réarrangements chromosomiques spécifiques impliquant les gènes *RET/PTC*, en particulier des remaniements intrachromosomiques générant la fusion du domaine tyrosine kinase de *RET* avec le domaine terminal NH2 du produit d'un autre gène. *RET/PTC3* était le réarrangement le plus fréquemment observé dans les PTC identifiés précocement post-Tchernobyl (Fugazzola et coll., 1995), soulevant l'hypothèse d'une signature de l'irradiation. Cependant, il a été montré que les réarrangements *RET/PTC1* étaient plus fréquemment observés dans les cancers se développant plus tardivement post-accident et un tiers des tumeurs suspectées radio-induites ne présentaient aucun de ces réarrangements. Ces remaniements ne permettent pas de définir une signature d'exposition. Très récemment, en utilisant des approches de séquençage NGS (*Next Generation Sequencing*) et RNA-seq, des réarrangements du gène *ALK* (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) ont été identifiés dans 10 % des tumeurs de patients exposés suite à l'accident de Tchernobyl ; 31,2 % de ces tumeurs présentaient des remaniements des gènes *ALK/RET* par comparaison à 10,5 % dans les cas sporadiques (Arndt et coll., 2018). Le même type d'analyses (NGS et RNA-seq) effectué sur 65 PTC de patients post-Tchernobyl dont la dose à la thyroïde a été déterminée montre que la dose moyenne pour la détection de mutations ponctuelles est 0,2 Gy (gamme 0,013-1,05 Gy), tandis que la dose moyenne pour la détection de cas de tumeurs avec fusions (réarrangements) est 1,4 Gy (0,009-6,15 Gy). La proportion de tumeurs présentant des fusions

(quels que soient les gènes impliqués) augmente avec la dose, atteignant 87,8 % parmi les individus exposés à 0,3 Gy ou plus (Efanov et coll., 2018). La détection de fusions, bien que ne permettant pas de discriminer entre tumeurs radio-induites et tumeurs sporadiques, est un paramètre orientant vers une suspicion de radio-induction.

L'identification de biomarqueurs a été recherchée dans des études cas-témoins sur des patients ayant développé des tumeurs de la thyroïde post-radiothérapie (il a été considéré que 88 % des PTC observés pour des doses supérieures à 1 Gy reçues durant l'enfance étaient radio-induites) *versus* des tumeurs spontanées (Achille et coll., 2009). Plusieurs biomarqueurs candidats dont l'altération avait déjà été rapportée dans ce type de tumeur ont été analysés sur 100 PTC (26 radio-induits *versus* 74 sporadiques). Plusieurs acteurs du cycle cellulaire (cycline A : phases S et G2 ; cycline B1 : mitose ; cyclines D et E : G1/S ; télomères : sénescence répliquative) ont été testés mais seul le marquage cytoplasmique de la cycline E a présenté une modulation significative, avec une surexpression dans les cas sporadiques. Aucun de ces biomarqueurs permet de différencier les PTC radio-induits des sporadiques (Achille et coll., 2009). Ces résultats suggèrent que la surexpression de la cycline D1 observée dans les cancers de la thyroïde détectés autour du site d'essais nucléaires du Kazakhstan (Semipalatinsk) ne permettrait pas d'établir une relation entre l'exposition aux rayonnements et l'induction de tumeurs, contrairement à ce qui a été proposé par Meirmanov et coll. (2003).

La caractérisation d'altérations génomiques a été effectuée dans une étude en deux étapes sur des patients exposés lors de l'accident de Tchernobyl : un premier lot de 33 tumeurs de la thyroïde issues de patients exposés aux radiations *versus* 19 issues de patients non exposés, a permis de montrer que le gain d'un fragment chromosomique (7q11) sur le chromosome 7 était détecté dans 39 % des tumeurs post-irradiation alors qu'il n'était jamais observé dans les tumeurs spontanées. Ces résultats ont été confirmés dans un deuxième lot de tumeurs utilisées pour la validation (16 provenant de patients exposés et 12 tumeurs sporadiques) (Hess et coll., 2011). L'étude de l'expression de certains gènes candidats localisés dans cette région chromosomique 7q11 a montré la surexpression de CLIP2, une protéine cytoplasmique impliquée dans la fixation des organites aux microtubules. La robustesse de ce biomarqueur a été testée sur plus d'une centaine de tumeurs issues de la *Tchernobyl Tissue Bank* (CTB). L'expression des gènes avoisinants a été quantifiée et la visualisation de la surexpression a été obtenue en immunohistologie, permettant à l'équipe de Hess de proposer CLIP2 comme signature de la radio-induction des tumeurs de la thyroïde (Selmansberger et coll., 2015a). La surexpression de CLIP2 apparaît dépendante de la dose d'irradiation pour les

patients dont l'âge à l'exposition était inférieur à 5 ans et l'âge à l'opération inférieur à 20 ans (Selmansberger et coll., 2015b). Ce biomarqueur a été intégré dans la modélisation de la formation des cancers de la thyroïde et l'estimation du risque de cancers post-Tchernobyl (Kaiser et coll., 2016).

Des analyses de variation d'expression génique à plus grande échelle par des approches transcriptomiques sur puces ont permis d'identifier d'autres signatures moléculaires sur des tumeurs provenant de patients ayant subi des radiothérapies ou post-Tchernobyl.

L'identification de modifications d'expression génique dans les cancers de la thyroïde susceptibles d'avoir été radio-induits *versus* des cancers spontanés a été rapportée par plusieurs équipes. Des résultats contradictoires ont été observés au début de ces études (fin des années 2000), certaines équipes identifiant une signature spécifique (Port et coll., 2007 ; Boltze et coll., 2009 ; Maenhaut et coll., 2011 ; Ory et coll., 2011 ; Ugolin et coll., 2011), d'autres équipes considérant que ces modifications ne sont pas suffisamment spécifiques pour conclure à la radio-induction d'une tumeur (Detours et coll., 2005 ; Maenhaut et coll., 2011 ; Dom et coll., 2012). Toutefois, les stratégies d'études se précisant et la puissance des analyses augmentant, une certaine convergence s'est établie vers l'existence d'une signature moléculaire, y compris pour des équipes ayant conclu autrement quelques années plus tôt (Handkiewicz-Junak et coll., 2016).

En étudiant 11 tumeurs provenant de patients ayant été exposés à l'accident de Tchernobyl et 41 tumeurs sporadiques (cancer papillaire de la thyroïde), l'équipe de M. Abend (Port et coll., 2007) a identifié 7 gènes (*COL13A1*, *KRTAP2-1*, *MMP1*, *SFRP1*, *ESM1*, *BAALC* et *PAGE1*) qui permettent de différencier les deux groupes de tumeurs. Des analyses d'échantillons couplés, tissus sains/tissus tumoraux, montrent l'altération post-irradiation de l'expression de certains gènes, à la fois dans les tissus sains et dans les tissus tumoraux, impliquant en particulier des gènes actifs dans le processus de fixation aux acides nucléiques et des gènes impliqués dans les voies de signalisation *p53*, *EGF*, *FGF* pour les tissus tumoraux. Les patients étant stratifiés par niveau de dose (0,008 à 8 Gy) d'iode-131, certains gènes présenteraient une variation d'expression dépendant de la dose, mais une étude plus exhaustive serait nécessaire pour préciser cette relation-dose-effet.

Les analyses basées sur la quantification de l'expression des gènes sont délicates car les niveaux d'expression varient d'une tumeur à l'autre et l'amplitude est faible pour la plupart des gènes. Afin d'améliorer la robustesse des résultats des données de puces à ADN, l'équipe de S. Chevillard a développé une méthodologie d'identification et de validation (stratégie EMts_2PCA)

dont le principe est basé sur l'utilisation d'algorithmes comprenant des cycles d'apprentissage, d'entraînement et de validation (Ugolin et coll., 2011). L'identification de la signature est réalisée sur une première série comportant au minimum une dizaine de tumeurs à comparer (en appariant les tumeurs en fonction de l'âge, du sexe, du grade et de la dosimétrie). La première partie de l'étude a porté sur des tumeurs de la thyroïde d'histologie différente : FTA (*Follicular Thyroid Adenoma*) et PTC (*Papillary Thyroid Carcinoma*). Chaque type de tumeur incluait des tumeurs spontanées et des tumeurs radio-induites. Au sein de ces groupes de tumeurs, des combinaisons de 5 tumeurs de chaque groupe ont été réalisées à partir du set d'apprentissage/entraînement. Chaque combinaison est utilisée pour : 1) rechercher les marqueurs similairement exprimés et ceux différemment exprimés (sous-signature) et 2) évaluer le potentiel discriminant cette sous-signature pour prédire l'étiologie des tumeurs exclues de cette combinaison (tumeurs d'entraînement) par analyse en composante principale : une sous-signature est retenue si elle permet de classer au moins une des tumeurs d'entraînement. Une signature finale unique est alors définie qui regroupe les marqueurs les plus récurrents dans les sous-signatures retenues et les plus discriminants en fonction des scores d'entraînement (nombre de tumeurs d'entraînement bien classées par les sous-signatures auxquelles le marqueur participe). La signature finale est alors validée par l'estimation de la spécificité et de la sensibilité de prédiction en aveugle de l'étiologie d'un deuxième lot de tumeurs (échantillons indépendants n'ayant pas participé à l'identification de la signature).

Cette stratégie, appliquée aux tumeurs spontanées et radio-induites (post-Tchernobyl pour les tumeurs de la thyroïde et post-radiothérapie pour le cancer du sein), a permis de proposer des signatures moléculaires discriminantes (Ugolin et coll., 2011). Une signature composée de 322 gènes permet de différencier les tumeurs radio-induites de la thyroïde des tumeurs spontanées (pour FTA et PTC). La robustesse de cette signature a été testée en aveugle sur une série indépendante de 29 tumeurs (sporadiques et radio-induites) dont 26 ont été classées correctement selon leur étiologie, confirmant ainsi l'identification d'une signature moléculaire spécifique de la radio-induction pour les cancers de la thyroïde (Ory et coll., 2011).

Biomarqueurs moléculaires dans le cancer du sein

L'équipe de K. Unger a étudié 68 femmes exposées lors de l'accident de Tchernobyl (travailleurs) et ayant développé un cancer du sein. Une étude comparative a été faite sur 68 patientes non-exposées. Des analyses par puce d'hybridation génomique comparative (CGH array, *Comparative Genomic Hybridization array*) puis leur validation par qPCR ont été réalisées. Il a été

identifié neuf altérations dans le nombre de copies d'ADN (CNAs, *DNA copy number alterations*) sur les régions chromosomiques 7q11.22-11.23, 7q21.3, 16q24.3, 17q21.31, 20p11.23-11.21, 1p21.1, 2q35, 2q35, 6p22.2 qui constitueraient une signature d'exposition aux rayonnements pour le cancer du sein (Wilke et coll., 2018).

Biomarqueurs moléculaires globaux de l'irradiation

Cette partie présente des modifications du génome, spécifiques de l'exposition aux radiations ionisantes et indépendantes du type de cancer : l'instabilité chromosomique télomère-induite et la signature mutationnelle.

Instabilité chromosomique télomère-induite

La plus grande partie de la réparation des dommages à l'ADN est terminée dans les quelques heures qui suivent l'irradiation. Lorsqu'une cellule survit, le dogme fut, durant de nombreuses années, que les mutations sont fixées et transmises aux générations cellulaires. Les études sur la transmission des dommages radio-induits à travers plusieurs générations cellulaires ont mis en évidence la complexité des mécanismes impliqués. Il est maintenant démontré que l'accumulation de dommages à l'ADN se poursuit dans la descendance des cellules irradiées. L'instabilité chromosomique détectée dans les fibroblastes humains survivants après irradiation aux ions lourds est caractérisée par des fusions terminales impliquant des chromosomes spécifiques et des déséquilibres chromosomiques engageant ces chromosomes (Sabatier et coll., 1992 ; Martins et coll., 1993). Ces fusions sont liées au raccourcissement des télomères lui-même associé aux divisions cellulaires. Les télomères, à l'extrémité des chromosomes, empêchent les chromosomes de fusionner les uns avec les autres. Dans les cellules somatiques, les télomères raccourcissent à chaque division cellulaire et représentent ainsi une horloge mitotique du processus de sénescence.

Le mécanisme de formation des tumeurs radio-induites basé sur l'instabilité chromosomique télomère-induite, proposé par l'équipe de L. Sabatier, combine la transmission des dommages radio-induits et la sénescence cellulaire qui se produira par la prolifération cellulaire. Après irradiation, la grande majorité des mutations induites sont récessives (Nelson et coll., 1994), c'est-à-dire qu'elles resteront silencieuses jusqu'à l'apparition d'une mutation ou perte de l'hétérozygotie (*Loss Of Heterozygosity*, LOH) sur le second allèle qui pourrait résulter d'un dysfonctionnement télomérique.

Dans le cadre du mécanisme proposé, la radio-oncogenèse se déroulerait comme suit : a) induction de mutations génétiques récessives comme effet direct du rayonnement ; b) accumulation d'altérations génomiques dans les tissus irradiés au cours du vieillissement et prolifération de cellules irradiées et non irradiées ; c) démasquage et amplification de mutations radio-induites ou déjà existantes ; d) perte des fonctions suppressives des tumeurs (aneuploïdie créée par d'importants déséquilibres chromosomiques dus à une altération de l'entretien des télomères suite au vieillissement naturel ou accéléré par des télomères endommagés) ; e) gain en avantage prolifératif ; f) instabilité continue (répétition des étapes b-e) ; g) initiation et progression de la carcinogenèse en plusieurs étapes.

Dans ce mécanisme proposé, qui établit un lien entre les dommages radio-induits et le vieillissement cellulaire, l'hétérogénéité de la longueur du télomère peut avoir un effet amplificateur. En effet, nous ne sommes plus confrontés à des dizaines de milliers de gènes, mais à 92 télomères, dont peu sont courts, qui permettront en quelques étapes de détecter les mutations radio-induites (*via* des déséquilibres chromosomiques ou LOH jusqu'à 100 Mb) pour des milliers de gènes (Ayouaz et coll., 2008 ; Shim et coll., 2014).

Ce type de mécanisme peut constituer une signature de radio-induction lorsque de nombreux déséquilibres chromosomiques sont observés dans une tumeur qui sous sa forme spontanée est caractérisée par des translocations réciproques équilibrées.

Signature de mutations

Behjati et coll. (2016) ont caractérisé des signatures de mutations survenant dans les tissus humains à la suite d'expositions *in vivo* aux rayonnements ionisants dans 12 tumeurs malignes de différents types, toutes fortement suspectées d'être radio-induites (développées post-radiothérapie). Le premier lot était constitué de différentes tumeurs : sein, angiosarcome, sarcome fusocellulaire, ostéosarcome, puis la validation a été réalisée sur des cancers de la prostate. Deux signatures de mutation somatique caractérisent l'exposition aux rayonnements ionisants quel que soit le type de tumeur. Par rapport à 319 tumeurs spontanées, les tumeurs radio-induites comportent une médiane supplémentaire de 201 délétions à l'échelle du génome, de 1 à 100 paires de bases, souvent avec micro-homologie à la jonction. Contrairement aux délétions observées dans les tumeurs spontanées, celles-ci ne présentent aucune variation de densité dans le génome ni de corrélation que ce soit avec des séquences spécifiques, le timing de réplication ou la structure chromatienne. De plus, il est observé une augmentation significative des inversions

équilibrées dans les tumeurs radio-associées. À la fois petites délétions et inversions génèrent des mutations. Ainsi, les rayonnements ionisants génèrent des mutations par des mécanismes spécifiques qui pourraient expliquer leur potentiel cancérigène.

Davidson et coll. (2017) ont montré que la signature mutationnelle constituée par des variants de trinuécléotides est conservée dans les pathologies cancéreuses humaines et murines. Les variants nucléotidiques uniques (SNV) identifiés dans les génomes des cancers étudiés peuvent être traités mathématiquement (déconvolution) (*non-negative matrix factorization*, NMF) en signatures mutationnelles discrètes basées sur des variations de trinuécléotides. La stabilité des signatures de mutations détectées par la méthode d'analyse NMF dépend du nombre de variants disponibles pour l'analyse. Cette étude a comparé les données provenant d'études bien contrôlées réalisées sur des modèles de souris afin de compenser la rareté des données humaines pour certains types de cancer. En effet, les données de séquençage de haute qualité des cancers radio-induits sont particulièrement rares et les processus mutationnels définissant la mutagenèse induite par le rayonnement ionisant *in vivo* restent mal définis. Dans l'analyse NMF de la signature des mutations (basée sur les trinuécléotides), six substitutions possibles sont envisagées, basées sur la pyrimidine en position de référence et dans le contexte de la séquence proximale (un nucléotide 5' et 3'). Les SNVs ainsi que leurs bases voisines en 5' et 3' peuvent être organisées en 96 groupes de trinuécléotides. Pour déterminer si les signatures identifiées chez les sujets exposés au rayonnement ionisant peuvent être différenciées de celles des sujets non exposés, d'autres signatures mutagènes ont été incluses : des données provenant de cancer de la peau (Homme) induit par le rayonnement ultraviolet (UV) et d'un modèle murin de cancers induits par l'uréthane. L'analyse NMF a distingué les trois mutagènes et dans l'analyse regroupée, le rayonnement ionisant a été associé à des signatures mutationnelles communes aux deux espèces. Davidson et coll. (2017) présentent aussi une ré-analyse des 12 tumeurs radio-induites étudiées par Behjati et coll. (2016) ; les signatures UV et irradiation y ont été détectées mais pas la signature uréthane.

Résumé sur les biomarqueurs associés aux cancers radio-induits

Différents travaux de recherche ont permis de progresser dans la capacité à différencier les cancers selon leur étiologie, grâce à des biomarqueurs moléculaires. Deux grands types d'études sont informatives sur une signature moléculaire des cancers radio-induits : d'une part, les caractérisations des profils d'expression génique spécifiques d'un type de cancer donné et, d'autre part,

des modifications du génome spécifiques de l'exposition aux rayonnements ionisants (indépendamment du type de cancer).

Concernant les profils d'expression génique, il existe très peu de convergences entre les études sur les gènes décrits comme dérégulés dans les tumeurs radio-induites. Les hypothèses sous-jacentes à ce manque de convergence peuvent être multiples, qu'il s'agisse des lots étudiés issus de tumeurs différentes, des puces utilisées, de l'analyse des données et des techniques de normalisation. Des intercomparaisons sont indispensables pour consolider les signatures moléculaires permettant de conclure à la radio-induction d'une tumeur ou du moins sa formation à partir de tissu irradié. De plus, des recherches complémentaires sont nécessaires pour estimer l'impact de la dose et du débit de dose sur l'induction de ces signatures.

Concernant les modifications du génome, les tumeurs radio-induites présentent des spécificités moléculaires communes, suggérant la possibilité d'identifier une signature « générale » des tumeurs se développant à partir de cellules ayant été irradiées, sans exclure la possibilité que ces tumeurs aient pu se développer en dehors de tout phénomène d'irradiation.

- ***Limites des approches biostatistiques et bioinformatiques***

En ce qui concerne la recherche des signatures radio-induites, les résultats numériques doivent être toujours interprétés avec une grande prudence par rapport aux approches biostatistiques et bioinformatiques qui sont appliquées. En effet, le nombre de gènes, le nombre de mutations par gène et de combinaisons de mutations sont très fréquemment plus élevés que le nombre d'échantillons, ce qui génère des biais inévitables. Ainsi, des combinaisons d'une centaine de signatures moléculaires communes sur quelques dizaines de tumeurs peuvent être toujours obtenues par le fruit du hasard sans qu'un même lien causal puisse les unir. C'est pourquoi les recherches de signatures radio-induites devraient toujours être accompagnées par des critères de confiance basés sur la contribution du hasard statistique dans les choix méthodologiques et des combinaisons possibles en fonction du nombre d'échantillons. Malheureusement, encore peu d'études statistiques sont accompagnées d'un tel calcul.

Conclusion

La quantification du risque radio-induit nécessite le développement de biomarqueurs de la réponse individuelle aux radiations tant sur les tissus sains (pour prédire les effets de radiosensibilité, radiosusceptibilité et

radiodégénérescence) que sur les tumeurs (pour mettre en évidence leur origine radio-induite par la recherche de signatures spécifiques). Cependant, la sensibilité et la spécificité statistique des biomarqueurs à traduire un effet particulier des radiations ionisantes restent fortement dépendantes du nombre de cas, de la dose et de facteurs comme le facteur individuel, du type de radiations et de la nature de l'exposition. Plus encore, la pertinence scientifique du biomarqueur, c'est-à-dire son rôle et son importance dans la succession des événements moléculaires, cellulaires et tissulaires qui se succèdent après irradiation est un élément incontournable de la robustesse statistique de la prédiction : une recherche fondamentale dynamique des effets biologiques des radiations reste donc la clé dans la quantification du risque radio-induit.

Alors que la plupart des biomarqueurs ont été proposés à partir de données obtenues avec des fortes doses de radiations qui produisent des effets bien documentés, la détectabilité des phénomènes produits par les faibles doses de radiation à l'aide des biomarqueurs actuellement développés demeure faible. En effet, contrairement aux approches épidémiologiques qui peuvent impliquer des dizaines voire des centaines de milliers d'individus exposés, la plupart des biomarqueurs permettent difficilement la prédiction fiable de phénomènes produits pour des doses inférieures à 10-100 mGy sur des dizaines de tumeurs ou des milliers de cellules.

Ainsi, la prédiction des effets de radiosensibilité qui ne sont produits que par de fortes doses est actuellement la mieux documentée, la plus fiable et celle qui mobilise le plus de biomarqueurs. À l'inverse, la radiosusceptibilité des tissus sains et la transformation cellulaire qui génère les tumeurs radio-induites sont issues de phénomènes stochastiques et leur survenue aux faibles doses reste encore rare et mal comprise même si les mécanismes de la radio-carcinogenèse font l'objet de nombreux efforts de recherche : aux faibles doses, le manque de détectabilité des biomarqueurs s'ajoute à la rareté des phénomènes radio-induits responsables d'une cancérisation. Enfin, concernant les effets du vieillissement cellulaire, les mécanismes intrinsèques restent encore méconnus et toute prédiction d'effets de radiodégénérescence en dehors de maladies bien identifiées ne se base pas sur des approches méthodologiques et des données suffisantes.

RÉFÉRENCES

Achille M, Boukheris H, Caillou B, *et al.* Expression of cell cycle biomarkers and telomere length in papillary thyroid carcinoma: a comparative study between radiation-associated and spontaneous cancers. *Am J Clin Oncol* 2009 ; 32 : 1-8.

Ainsbury EA, Barnard S, Bright S, *et al.* Ionizing radiation induced cataracts: recent biological and mechanistic developments and perspectives for future research. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 238-61.

Arndt A, Steinestel K, Rump A, *et al.* Anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene rearrangements in radiation-related human papillary thyroid carcinoma after the Chernobyl accident. *J Pathol Clin Res* 2018 ; 4 : 175-83.

Ayouaz A, Raynaud C, Heride C, *et al.* Telomeres: hallmarks of radiosensitivity. *Biochimie* 2008 ; 90 : 60-72.

Azria D, Ozsahin M, Kramar A, *et al.* Single nucleotide polymorphisms, apoptosis, and the development of severe late adverse effects after radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2008 ; 14 : 6284-8.

Babizhayev MA, Vishnyakova KS, Yegorov YE. Telomere-dependent senescent phenotype of lens epithelial cells as a biological marker of aging and cataractogenesis: the role of oxidative stress intensity and specific mechanism of phospholipid hydroperoxide toxicity in lens and aqueous. *Fundame Clin Pharmacol* 2011 ; 25 : 139-62.

Badie C, Dziwura S, Raffy C, *et al.* Aberrant CDKN1A transcriptional response associates with abnormal sensitivity to radiation treatment. *Br J Cancer* 2008 ; 98 : 1845-51.

Baeyens A, Van Den Broecke R, Makar A, *et al.* Chromosomal radiosensitivity in breast cancer patients: influence of age of onset of the disease. *Oncol Rep* 2005 ; 13 : 347-53.

Baria K, Warren C, Roberts SA, *et al.* Chromosomal radiosensitivity as a marker of predisposition to common cancers? *Br J Cancer* 2001 ; 84 : 892-6.

Baria K, Warren C, Eden OB, *et al.* Chromosomal radiosensitivity in young cancer patients: possible evidence of genetic predisposition. *Int J Radiat Biol* 2002 ; 78 : 341-6.

Barnett GC, Coles CE, Elliott RM, *et al.* Independent validation of genes and polymorphisms reported to be associated with radiation toxicity: a prospective analysis study. *Lancet Oncol* 2012 ; 13 : 65-77.

Barnett GC, Thompson D, Fachal L, *et al.* A genome wide association study (GWAS) providing evidence of an association between common genetic variants and late radiotherapy toxicity. *Radiother Oncol* 2014 ; 111 : 178-85.

Baumann P, West SC. DNA end-joining catalyzed by human cell-free extracts. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 ; 95 : 14066-70.

Behjati S, Gundem G, Wedge DC, *et al.* Mutational signatures of ionizing radiation in second malignancies. *Nat Commun* 2016 ; 7 : 12605.

Bodgi L, Foray N. The nucleo-shuttling of the ATM protein as a basis for a novel theory of radiation response: resolution of the linear-quadratic model. *Int J Radiat Biol* 2016 ; 92 : 117-31.

Bodgi L, Granzotto A, Devic C, *et al.* A single formula to describe radiation-induced protein relocalization: towards a mathematical definition of individual radiosensitivity. *J Theor Biol* 2013 ; 333 : 135-45.

Boerma M, Sridharan V, Mao XW, *et al.* Effects of ionizing radiation on the heart. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 319-27.

Boltze C, Riecke A, Ruf CG, *et al.* Sporadic and radiation-associated papillary thyroid cancers can be distinguished using routine immunohistochemistry. *Oncol Rep* 2009 ; 22 : 459-67.

Carney JP. Chromosomal breakage syndromes. *Curr Opin Immunol* 1999 ; 11 : 443-7.

Cedervall B, Wong R, Albright N, *et al.* Methods for the quantification of DNA double-strand breaks determined from the distribution of DNA fragment sizes measured by pulsed-field gel electrophoresis. *Radiat Res* 1995 ; 143 : 8-16.

Chen YR, Zweier JL. Cardiac mitochondria and reactive oxygen species generation. *Circ Res* 2014 ; 114 : 524-37.

Cornforth MN, Bedford JS. A quantitative comparison of potentially lethal damage repair and the rejoining of interphase chromosome breaks in low passage normal human fibroblasts. *Radiat Res* 1987 ; 111 : 385-405.

Cox JD, Stetz J, Pajak TF. Toxicity criteria of the Radiation therapy oncology group (RTOG) and the European organization for research and treatment of cancer (EORTC). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995 ; 31 : 1341-6.

Curwen GB, Winther JF, Tawn EJ, *et al.* G(2) chromosomal radiosensitivity in Danish survivors of childhood and adolescent cancer and their offspring. *Br J Cancer* 2005 ; 93 : 1038-45.

Darroudi F, Fomina J, Meijers M, *et al.* Kinetics of the formation of chromosome aberrations in X-irradiated human lymphocytes, using PCC and FISH. *Mutat Res* 1998 ; 404 : 55-65.

Davidson PR, Sherborne AL, Taylor B, *et al.* A pooled mutational analysis identifies ionizing radiation-associated mutational signatures conserved between mouse and human malignancies. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 7645.

De Ruyck K, Van Eijkeren M, Claes K, *et al.* TGFbeta1 polymorphisms and late clinical radiosensitivity in patients treated for gynecologic tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006 ; 65 : 1240-8.

De Ruyck K, De Gelder V, Van Eijkeren M, *et al.* Chromosomal radiosensitivity in head and neck cancer patients: evidence for genetic predisposition ? *Br J Cancer* 2008 ; 98 : 1723-38.

D'Errico MP, Grimaldi L, Petruzzelli MF, *et al.* N-terminal pro-B-type natriuretic peptide plasma levels as a potential biomarker for cardiac damage after radiotherapy in patients with left-sided breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012 ; 82 : e239-46.

Detours V, Wattel S, Venet D, *et al.* Absence of a specific radiation signature in post-Chernobyl thyroid cancers. *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 1545-52.

Dom G, Tarabichi M, Unger K, *et al.* A gene expression signature distinguishes normal tissues of sporadic and radiation-induced papillary thyroid carcinomas. *Br J Cancer* 2012 ; 107 : 994-1000.

Duker NJ. Chromosome breakage syndromes and cancer. *Am J Med Genet* 2002 ; 115 : 125-9.

Efanov AA, Brenner AV, Bogdanova TI, *et al.* Investigation of the relationship between radiation dose and gene mutations and fusions in post-Chernobyl thyroid cancer. *J Natl Cancer Inst* 2018 ; 110 : 371-8.

Evans HJ. Actions of radiations on human chromosomes. *Phys Med Biol* 1972 ; 17 : 1-13.

Fenech M. The in vitro micronucleus technique. *Mutat Res* 2000 ; 455 : 81-95.

Ferlazzo ML, Sonzogni L, Granzotto A, *et al.* Mutations of the Huntington's disease protein impact on the ATM-dependent signaling and repair pathways of the radiation-induced DNA double-strand breaks: corrective effect of statins and bisphosphonates. *Mol Neurobiol* 2014 ; 49 : 1200-11.

Fernet M, Hall J. Predictive markers for normal tissue reactions: fantasy or reality? *Cancer Radiother* 2008 ; 12 : 614-8.

Foray N, Colin C, Bourguignon M. 100 years of individual radiosensitivity: how we have forgotten the evidence. *Radiology* 2012 ; 264 : 627-31.

Foray N, Bourguignon M, Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 369-86.

Fugazzola L, Pilotti S, Pinchera A, *et al.* Oncogenic rearrangements of the RET proto-oncogene in papillary thyroid carcinomas from children exposed to the Chernobyl nuclear accident. *Cancer Res* 1995, 55 : 5617-20.

Gatti RA. Localizing the genes for ataxia-telangiectasia: a human model for inherited cancer susceptibility. *Adv Cancer Res* 1991 ; 56 : 77-104.

Gomez DR, Yusuf SW, Munsell MF, *et al.* Prospective exploratory analysis of cardiac biomarkers and electrocardiogram abnormalities in patients receiving thoracic radiation therapy with high-dose heart exposure. *J Thorac Oncol* 2014 ; 9 : 1554-60.

Granzotto A, Joubert A, Viau M, *et al.* Individual response to ionising radiation: what predictive assay(s) to choose? *Cr Acad Sci (Paris)* 2011 ; 334 : 140-57.

Granzotto A, Benadjaoud MA, Vogin G, *et al.* Influence of nucleoshuttling of the ATM protein in the healthy tissues response to radiation therapy: toward a molecular classification of human radiosensitivity. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016 ; 94 : 450-60.

Grote SJ, Joshi GP, Revell SH, *et al.* Observations of radiation-induced chromosome fragment loss in live mammalian cells in culture, and its effect on colony-forming ability. *Int J Radiat Biol Relat Stud Phys Chem Med* 1981 ; 39 : 395-408.

Hadj-Hamou NS, Ugolin N, Ory C, *et al.* A transcriptome signature distinguished sporadic from postradiotherapy radiation-induced sarcomas. *Carcinogenesis* 2011 ; 32 : 929-34.

Hall J, Jeggo PA, West C, *et al.* Ionizing radiation biomarkers in epidemiological studies – An update. *Mutat Res* 2017 ; 771 : 59-84.

Hamada N, Sato T. Cataractogenesis following high-LET radiation exposure. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 262-91.

Handkiewicz-Junak D, Swierniak M, Rusinek D, *et al.* Gene signature of the post-Chernobyl papillary thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016 ; 43 : 1267-77.

Hess J, Thomas G, Braselmann H, *et al.* Gain of chromosome band 7q11 in papillary thyroid carcinomas of young patients is associated with exposure to low-dose irradiation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011 ; 108 : 9595-600.

HPA. *Human radiosensitivity*. Report RCE 21, 2013.

ICRP. ICRP statement on tissue reactions and early and late effects of radiation in normal tissues and organs-threshold doses for tissue reactions in a radiation protection context. Publication 118. *Ann ICRP* 2012 ; 41 : 1-322.

Iglesias ML, Schmidt A, Ghuzlan AA, *et al.* Radiation exposure and thyroid cancer: a review. *Arch Endocrinol Metab* 2017 ; 61 : 180-7.

Iliakis G. The role of DNA double strand breaks in ionizing radiation-induced killing of eukaryotic cells. *Bioessays* 1991 ; 13 : 641-8.

Jeggo PA, Lobrich M. DNA double-strand breaks: their cellular and clinical impact? *Oncogene* 2007 ; 26 : 7717-9.

Johnson RT, Rao PN. Mammalian cell fusion: induction of premature chromosome condensation in interphase nuclei. *Nature* 1970 ; 226 : 717-22.

Joubert A, Foray N. Repair of radiation-induced DNA double-strand breaks in human cells: history, progress and controversies. Landseer BR, ed. In : *New research on DNA repair*. Nova Science Publishers, Inc, 2006.

Joubert A, Zimmerman KM, Bencokova Z, *et al.* DNA double-strand break repair defects in syndromes associated with acute radiation response: at least two different assays to predict intrinsic radiosensitivity? *Int J Radiat Biol* 2008 ; 84 : 1-19.

Kabacik S, Ortega-Molina A, Efeyan A, *et al.* A minimally invasive assay for individual assessment of the ATM/CHEK2/p53 pathway activity. *Cell Cycle* 2011 ; 10 : 1152-61.

Kaiser JC, Meckbach R, Eidemüller M, *et al.* Integration of a radiation biomarker into modeling of thyroid carcinogenesis and post-Chernobyl risk assessment. *Carcinogenesis* 2016 ; 37 : 1152-60.

Kerns SL, Ostrer H, Rosenstein BS. Radiogenomics: using genetics to identify cancer patients at risk for development of adverse effects following radiotherapy. *Cancer Discovery* 2014 ; 4 : 155-65.

Kim I, Saito T, Fujii N, *et al.* Site specific oxidation of amino acid residues in rat lens gamma-crystallin induced by low-dose gamma-irradiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2015 ; 466 : 622-8.

Kohn KW. Principles and practice of DNA filter elution. *Pharmacol Ther* 1991 ; 49 : 55-77.

Kraemer KH, Patronas NJ, Schiffmann R, *et al.* Xeroderma pigmentosum, trichothiodystrophy and Cockayne syndrome: a complex genotype-phenotype relationship. *Neuroscience* 2007 ; 145 : 1388-96.

Leonard A, Rueff J, Gerber GB, *et al.* Usefulness and limits of biological dosimetry based on cytogenetic methods. *Radiat Prot Dosimetry* 2005 ; 115 : 448-54.

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

Lobrich M, Rydberg B, Cooper PK. Repair of x-ray-induced DNA double-strand breaks in specific Not I restriction fragments in human fibroblasts: joining of correct and incorrect ends. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ; 92 : 12050-4.

Maenhaut C, Detours V, Dom G, *et al.* Gene expression profiles for radiation-induced thyroid cancer. *Clin Oncol* 2011 ; 23 : 282-8.

Martins MB, Sabatier L, Ricoul M, *et al.* Specific chromosome instability induced by heavy ions: a step towards transformation of human fibroblasts? *Mutat Res* 1993 ; 285 : 229-37.

Meirmanov S, Nakashima M, Kondo H, *et al.* Correlation of cytoplasmic beta-catenin and cyclin D1 overexpression during thyroid carcinogenesis around Semipalatinsk nuclear test site. *Thyroid* 2003 ; 13 : 537-45.

Meric-Bernstam F, Gutierrez-Barrera AM, Litton J, *et al.* Genotype in BRCA-associated breast cancers. *Breast J* 2013 ; 19 : 87-91.

Meyn MS. High spontaneous intrachromosomal recombination rates in ataxia-telangiectasia. *Science* 1993 ; 260 : 1327-30.

Minamino T, Komuro I. Vascular aging: insights from studies on cellular senescence, stem cell aging, and progeroid syndromes. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008 ; 5 : 637-48.

National Institutes of Health, National Cancer Institute. *Common terminology criteria for adverse events (CTCAE)*. Version 4.0. May 28, 2009 (v4.03 : June 14, 2010). 2010.

Nelson S, Giver C, Grosovsky A. Spectrum of X-ray-induced mutations in the hprt gene. *Carcinogenesis* 1994 ; 15 : 495-502.

Olive PL. Impact of the comet assay in radiobiology. *Mutat Res* 2009 ; 681 : 13-23.

Ormerod MG, Lehmann AR. Artefacts arising from the sedimentation of high molecular weight DNA on sucrose gradients. *Biochim Biophys Acta* 1971 ; 247 : 369-72.

Ory C, Ugolin N, Levalois C, *et al.* Gene expression signature discriminates sporadic from post-radiotherapy-induced thyroid tumors. *Endocr Relat Cancer* 2011 ; 18 : 193-206.

Parshad R, Sanford KK, Jones GM. Chromatid damage after G2 phase x-irradiation of cells from cancer-prone individuals implicates deficiency in DNA repair. *Proc Natl Acad Sci USA* 1983 ; 80 : 5612-6.

Pereira S, Bodgi L, Duclos M, *et al.* Fast and binary assay for predicting radiosensitivity based on the nucleoshuttling of ATM protein: development, validation and performances. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 ; 100 : 353-60.

Pernot E, Hall J, Baatout S, *et al.* Ionizing radiation biomarkers for potential use in epidemiological studies. *Mutat Res* 2012 ; 751 : 258-86.

Port M, Boltze C, Wang Y, *et al.* A radiation-induced gene signature distinguishes post-Chernobyl from sporadic papillary thyroid cancers. *Radiat Res* 2007 ; 168 : 639-49.

Reste J, Zvigule G, Zvagule T, *et al.* Telomere length in Chernobyl accident recovery workers in the late period after the disaster. *J Radiat Res* 2014 ; 55 : 1089-100.

Riches AC, Bryant PE, Steel CM, *et al.* Chromosomal radiosensitivity in G2-phase lymphocytes identifies breast cancer patients with distinctive tumour characteristics. *Br J Cancer* 2001 ; 85 : 1157-61.

Rosenstein BS, West CM, Bentzen SM, *et al.* Radiogenomics: radiobiology enters the era of big data and team science. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014 ; 89 : 709-13.

Rothkamm K, Lobrich M. Evidence for a lack of DNA double-strand break repair in human cells exposed to very low x-ray doses. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 5057-62.

Roti Roti JL, Wright WD. Visualization of DNA loops in nucleoids from HeLa cells: assays for DNA damage repair. *Cytometry* 1987 ; 8 : 461-7.

Roy L, Gregoire E, Durand V, *et al.* Study of the tools available in biological dosimetry to estimate the dose in cases of accidental complex overexposure to ionizing radiation: the Lilo accident. *Int J Radiat Biol* 2006 ; 82 : 39-48.

Sabatier L, Dutrillaux B, Martin MB. Chromosomal instability. *Nature* 1992 ; 357 : 548.

Sanford KK, Parshad R, Gantt R, *et al.* Factors affecting and significance of G2 chromatin radiosensitivity in predisposition to cancer. *Int J Radiat Biol* 1989 ; 55 : 963-81.

Scott D. Chromosomal radiosensitivity and low penetrance predisposition to cancer. *Cytogenet Genome Res* 2004 ; 104 : 365-70.

Selmansberger M, Feuchtinger A, Zurnadzhly L, *et al.* CLIP2 as radiation biomarker in papillary thyroid carcinoma. *Oncogene* 2015a ; 34 : 3917-25.

Selmansberger M, Kaiser JC, Hess J, *et al.* Dose-dependent expression of CLIP2 in post-Chernobyl papillary thyroid carcinomas. *Carcinogenesis* 2015b ; 36 : 748-56.

Shim G, Ricoul M, Hempel WM, *et al.* Crosstalk between telomere maintenance and radiation effects: A key player in the process of radiation-induced carcinogenesis. *Mutat Res Rev Mutat Res* 2014 Jan 31. pii : S1383-5742(14)00002-7.

Shore R. Radiation and cataract risk: Impact of recent epidemiologic studies on ICRP judgments. *Mutat Res Rev* 2016 ; 770 : 231-7.

Skytta T, Tuohinen S, Boman E, *et al.* Troponin T-release associates with cardiac radiation doses during adjuvant left-sided breast cancer radiotherapy. *Radiat Oncol* 2015 ; 10 : 141.

Speit G, Hartmann A. The comet assay: a sensitive genotoxicity test for the detection of DNA damage. *Meth Mol Biol* 2005 ; 291 : 85-95.

Sumantran VN. Cellular chemosensitivity assays: an overview. *Meth Mol Biol* 2011 ; 731 : 219-36.

Svensson JP, Stalpers LJ, Esveldt-Van Lange RE, *et al.* Analysis of gene expression using gene sets discriminates cancer patients with and without late radiation toxicity. *PLoS Med* 2006 ; 3 : e422.

Thacker J. The use of integrating DNA vectors to analyse the molecular defects in ionising radiation-sensitive mutants of mammalian cells including ataxia telangiectasia. *Mutat Res* 1989 ; 220 : 187-204.

Tutt A, Ashworth A. The relationship between the roles of BRCA genes in DNA repair and cancer predisposition. *Trends Mol Med* 2002 ; 8 : 571-6.

Ugolin N, Ory C, Lefevre E, *et al.* Strategy to find molecular signatures in a small series of rare cancers: validation for radiation-induced breast and thyroid tumors. *PLoS One* 2011 ; 6 : e23581.

Vogin G, Bastogne T, Bodgi L, *et al.* The phosphorylated ATM immunofluorescence assay: a high-performance radiosensitivity assay to predict postradiation therapy overreactions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2018 ; 101 : 690-3.

Wilke CM, Braselmann H, Hess J, *et al.* A genomic copy number signature predicts radiation exposure in post-Chernobyl breast cancer. *Int J Cancer* 2018 ; 143 : 1505-15.

Willems P, Claes K, Baeyens A, *et al.* Polymorphisms in nonhomologous end-joining genes associated with breast cancer risk and chromosomal radiosensitivity. *Genes Chrom Cancer* 2008 ; 47 : 137-48.

Wongergem J, Strootman EG, Frolich M, *et al.* Circulating atrial natriuretic peptide plasma levels as a marker for cardiac damage after radiotherapy. *Radiother Oncol* 2001 ; 58 : 295-301.

Zschenker O, Raabe A, Boeckelmann IK, *et al.* Association of single nucleotide polymorphisms in ATM, GSTP1, SOD2, TGFB1, XPD and XRCC1 with clinical and cellular radiosensitivity. *Radiother Oncol* 2010 ; 97 : 26-32.

Synthèse

Synthèse et perspectives

Durant la période 1966-1996, 193 essais nucléaires ont été conduits par la France en Polynésie française⁸⁵, dont 46 essais atmosphériques réalisés entre 1966 et 1974, puis 147 essais souterrains entre 1975 et 1996⁸⁶, avec l'appui logistique du Centre d'expérimentation du Pacifique (CEP) qui était en charge de la réalisation des essais nucléaires (figure 1). Durant toute cette période, et plus précisément dès le début des années 1960, la Polynésie française a connu de profonds changements d'ordre économique, sanitaire, et concernant les modes de vie, en partie liés à l'implantation du CEP. Suite au démantèlement du CEP en 1996, la société polynésienne aborde une nouvelle transition sociodémographique, tandis que la prise de conscience collective quant aux conséquences potentielles des retombées radioactives sur la santé de la population polynésienne et du personnel civil et militaire suscite des inquiétudes croissantes et motive une demande de reconnaissance en vue d'obtenir réparation.

Lors d'un essai nucléaire atmosphérique, les explosions ont pour conséquence le rejet et la dissémination de matières radioactives dans l'environnement. Les populations locales sont alors confrontées à deux types d'exposition :

- les expositions externes liées à l'immersion dans le panache radioactif et aux dépôts sur le sol ;
- les expositions internes liées à l'inhalation de l'air contenant des particules radioactives et à l'ingestion d'eau et de produits alimentaires contaminés. La contamination de la chaîne alimentaire par un radionucléide⁸⁷ dépend de sa concentration, de sa durée de vie, de sa mobilité dans les sols et de la capacité d'absorption et de rétention des organismes vivants.

85. Collectivité d'Outre-mer localisée dans le sud de l'océan Pacifique, la Polynésie française est composée de cinq archipels (îles Marquises, îles-du-Vent, îles Tuamotu-Gambier, îles Australes et îles Sous-le-Vent) regroupant 118 îles.

86. Dont 5 essais de sécurité réalisés dans l'atmosphère et 10 essais de sécurité souterrains (Ministère de la Défense. La dimension radiologique des essais nucléaires français en Polynésie. À l'épreuve des faits. 2006), ce type d'essais étant destiné à vérifier que la bombe ne s'amorce pas d'elle-même pendant le transport ou le stockage. En général, les rapports et les études mentionnent 41 essais nucléaires atmosphériques (les 5 essais de sécurité réalisés dans l'atmosphère ne sont pas inclus).

87. Les « radionucléides » ou « radioisotopes » correspondent à des atomes possédant des noyaux instables radioactifs. La radioactivité est le phénomène par lequel les noyaux d'atomes instables expulsent de l'énergie sous forme de rayonnements pour retrouver un état stable.

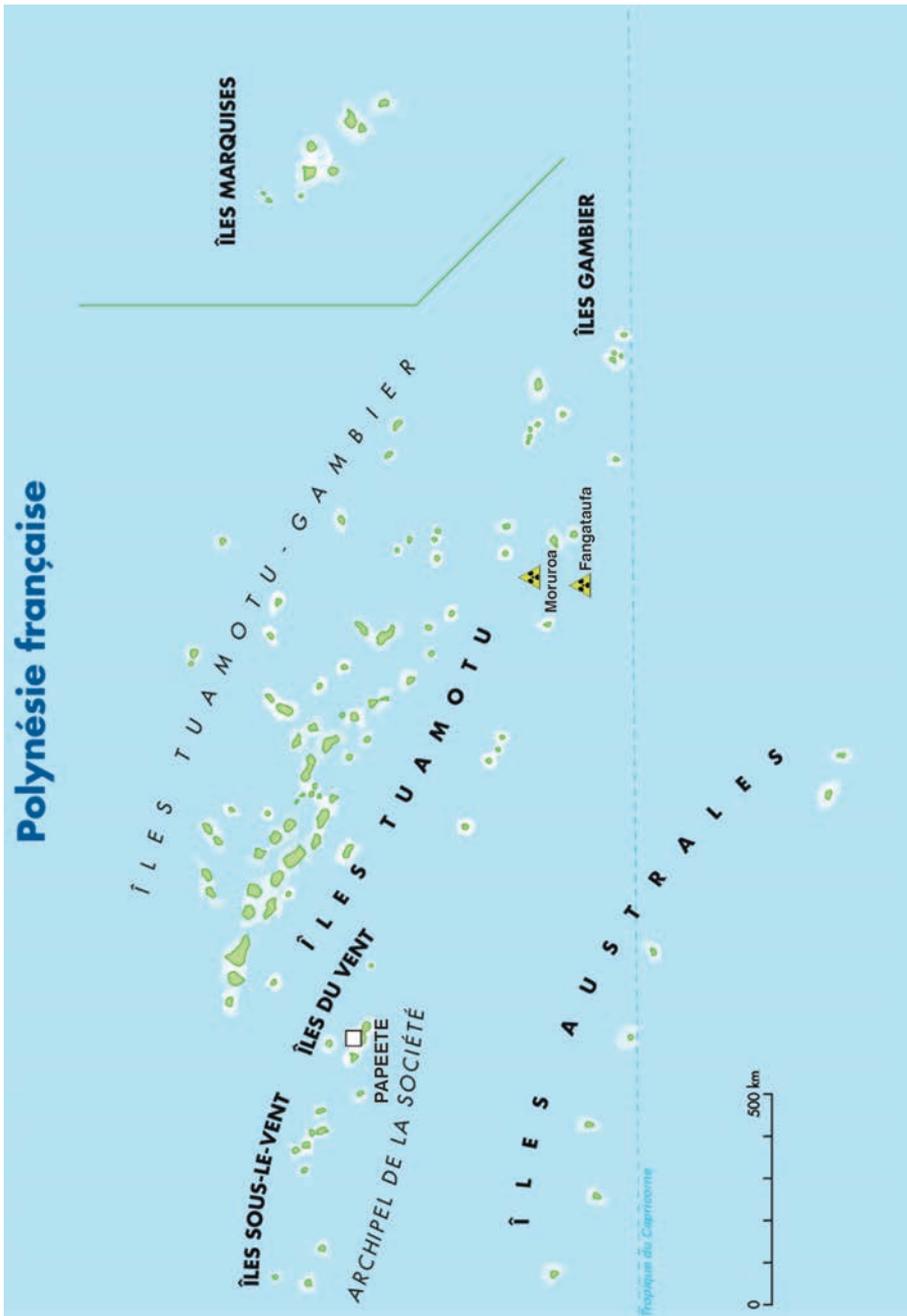


Figure 1 : Carte de Polynésie française, les symboles indiquant les deux sites d'essais nucléaires, Moruroa et Fangataufa

La surveillance radiologique de l'environnement en Polynésie française a été mise en place dès 1962, à l'époque des essais nucléaires atmosphériques effectués par les grandes puissances militaires, avant même l'ouverture du CEP.

Comme dans d'autres pays où ont été réalisés des essais nucléaires ou qui ont connu des accidents nucléaires, des membres de la population civile et militaire de Polynésie française ont fait l'objet d'investigations visant à estimer leur niveau d'exposition par des approches de reconstruction dosimétrique.

Cette synthèse présente les principaux résultats issus de l'analyse critique de la littérature scientifique réalisée par le groupe d'experts sur les conséquences sanitaires des essais nucléaires menés par la France en Polynésie française ; compte tenu du peu de littérature scientifique disponible sur la Polynésie française, le groupe d'experts a élargi son analyse aux conséquences sanitaires des essais nucléaires réalisés par d'autres pays, aux effets sanitaires causés par d'autres types d'exposition aux radiations ionisantes, et à un champ plus fondamental, celui des effets des radiations ionisantes à l'échelle cellulaire et moléculaire. La synthèse se décline en six parties. La première partie est consacrée au contexte socio-politique de la question des conséquences sanitaires des essais nucléaires en Polynésie française. Sont ensuite présentées les données relatives à la surveillance de la santé de la population de Polynésie française. La troisième partie présente les données de surveillance radiologique de l'environnement polynésien⁸⁸ et les estimations des doses reçues par les populations en Polynésie française ; par ailleurs, cette troisième partie aborde les approches méthodologiques destinées à l'estimation d'une exposition aux rayonnements ionisants. S'ensuit un bilan des études épidémiologiques menées en Polynésie française et sur différents sites d'essais nucléaires réalisés par d'autres pays (États-Unis, Royaume-Uni, ex Union soviétique), afin d'identifier des éléments de comparaison utiles à la situation en Polynésie française. La cinquième partie s'attache aux effets de différents types d'exposition aux rayonnements ionisants sur le développement, la reproduction et la descendance. Enfin, la sixième partie décrit les éléments de connaissance sur les mécanismes cellulaires et moléculaires impliqués dans la réponse aux rayonnements ionisants.

Au fil des parties, la synthèse inclut une mise en perspective des principaux constats de l'expertise.

88. Les données de surveillance radiologique de l'environnement en Polynésie française ont fait l'objet de l'audition par le groupe d'experts d'un intervenant de l'IRSN (Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire).

I. CONTEXTE SOCIO-POLITIQUE DE LA QUESTION DES CONSÉQUENCES SANITAIRES DES ESSAIS NUCLÉAIRES EN POLYNÉSIE FRANÇAISE

Si la question des conséquences sanitaires des essais nucléaires français a régulièrement été posée, elle a acquis une nouvelle visibilité publique au tournant des années 2000 avec la création d'associations regroupant des anciens militaires et des travailleurs ayant directement participé aux expérimentations atomiques. Certains d'entre eux souffrent aujourd'hui de pathologies qu'ils estiment directement liées à leur passé nucléaire et exigent des indemnités de la part de l'État. Il en va de même au sein de la population polynésienne qui, par la voix de ses représentants, réclame une réparation pour les préjudices subis du fait des retombées radioactives associées aux essais.

Obtenir la reconnaissance d'un statut de victime des essais nucléaires n'est cependant pas simple. La difficulté principale consiste à apporter la preuve que la pathologie est bien liée à une exposition radioactive. Or, cette preuve est d'autant plus difficile à fournir que les maladies en question ne sont pas « signées » comme étant spécifiques d'une exposition aux rayonnements ionisants et qu'elles peuvent par conséquent résulter d'une multitude d'autres facteurs. En outre, il est parfois difficile, faute de données fiables ou de modèles acquis de façon prospective lors des essais, de connaître la nature exacte de l'exposition subie par ces personnes, qu'il s'agisse des vétérans des essais nucléaires ou de la population polynésienne.

C'est la raison pour laquelle, depuis leur création, les associations réclament l'application d'un « principe de présomption de causalité » au sujet des conséquences sanitaires des essais nucléaires. Pour les personnes concernées, l'intérêt d'un tel principe est de pouvoir contourner l'obstacle de la preuve scientifique du lien de causalité. En vertu du principe de présomption, il suffit en effet qu'un certain nombre de conditions soient remplies, tant en ce qui concerne l'exposition que le dommage, pour qu'un lien entre les deux soit admis et qu'un droit à l'indemnisation soit reconnu. C'est ce type de dispositif qui a été adopté par le Sénat des États-Unis en 1988 dans le cadre de l'indemnisation des militaires de l'armée américaine ayant participé aux expérimentations atomiques menées dans le Pacifique et dans le désert du Nevada (*Radiation Exposed Veterans Compensation Act*). À la suite notamment de plusieurs procès intentés contre le gouvernement des États-Unis, ce dispositif a été élargi en 1990 pour ouvrir la possibilité d'une indemnisation aux personnes civiles ayant été exposées aux retombées des essais atmosphériques (les « *downwinders* »). Ce dispositif, connu sous le nom de *Radiation Exposure Compensation Act* (RECA), repose sur le principe d'une présomption de causalité, même s'il est assorti d'un certain nombre de restrictions

complexes selon chaque maladie considérée (par exemple, selon le type de pathologie, l'âge de la personne au moment du diagnostic ou encore la durée séparant le moment de l'exposition et celui du diagnostic).

Au terme d'un combat juridique et politique de plusieurs années, les associations de vétérans des essais nucléaires français ont obtenu, en janvier 2010, le vote d'une loi fondée sur le principe de la présomption de causalité.

La loi du 5 janvier 2010 « relative à la reconnaissance et l'indemnisation des victimes des essais nucléaires français », dite « loi Morin », n'a cependant pas mis fin à la controverse. Le dispositif d'indemnisation instauré par cette loi souffre d'une ambiguïté majeure. En effet, d'un côté, c'est bien un principe de présomption de causalité qui est reconnu puisque le demandeur, pour obtenir réparation, devra seulement justifier qu'il a résidé ou séjourné dans certaines zones durant des périodes précises et qu'il souffre d'une pathologie figurant dans une liste fixée par décret. Mais, d'un autre côté, l'article 4 de la loi précise que « l'intéressé bénéficie d'une présomption de causalité à moins qu'au regard de sa maladie et des conditions de son exposition le risque attribuable aux essais nucléaires puisse être considéré comme négligeable ». Or, dans la plupart des cas soumis à leur examen au cours des années suivantes, les experts du Comité d'indemnisation des victimes des essais nucléaires (CIVEN) mis en place par la loi ont estimé que le risque attribuable aux essais nucléaires était « négligeable » : à la fin de l'année 2013, soit trois ans après le vote de la loi, un rapport parlementaire révèle que seulement 11 vétérans ont été indemnisés grâce à ce dispositif législatif, sur un total de 840 dossiers examinés. En 2017, ils ne sont qu'une vingtaine à avoir bénéficié d'une reconnaissance. Qualifié de véritable « nid à contentieux » par les auteurs du rapport parlementaire de 2013⁸⁹, l'article 4 de la loi Morin est finalement modifié en février 2017, par le biais d'un amendement déposé par des élus polynésiens dans le cadre des discussions relatives à la loi pour l'égalité réelle des Outre-mer qui supprime la référence au risque négligeable.

Mais si la loi Morin n'a pas mis fin à la controverse sur les conséquences sanitaires des essais nucléaires français, c'est aussi que le débat s'est déplacé sur les conditions permettant de bénéficier de la présomption de causalité afin d'obtenir une indemnisation. Une première modification de la loi Morin est intervenue avec le vote de la loi de finances 2013, qui a ouvert la possibilité d'une indemnisation à toute personne ayant résidé en Polynésie

89. Bouchoux C, Lenoir J-C. Rapport d'information fait au nom de la commission sénatoriale pour le contrôle de l'application des lois sur la mise en œuvre de la loi n° 2010-2 du 5 janvier 2010 relative à la reconnaissance et l'indemnisation des victimes des essais nucléaires français. 2013

française au moment des essais, sans qu'aucune zone précise ne soit requise comme c'était le cas auparavant. Une seconde modification a porté sur les pathologies pouvant faire l'objet d'une indemnisation : la liste initiale de 18 pathologies reconnues comme étant potentiellement indemnissables a été étendue à 21 par un décret du 30 avril 2012, puis à 23 à l'occasion du décret du 27 mai 2019.

Le contexte socio-politique actuel est marqué par deux éléments. D'une part, en Polynésie, tandis que de vives revendications s'expriment en faveur d'une extension du périmètre de la loi afin d'en faire bénéficier le plus grand nombre, une plainte pour crimes contre l'humanité a été déposée le 2 octobre 2018 contre la France devant la Cour pénale internationale. D'autre part, une grande incertitude règne au sujet des conséquences de la modification de la loi Morin intervenue en 2017 : la loi Égalité réelle Outre-mer (Erom) a mis en place une commission chargée de « formuler des recommandations à l'attention du gouvernement » afin que l'indemnisation soit « réservée aux personnes dont la maladie est causée par les essais ». Le rapport de cette commission, initialement attendu en février 2018, a été remis au Premier ministre le 20 novembre 2018. De son côté, et dans l'attente des conclusions de ce rapport, le CIVEN avait modifié la méthodologie jusqu'ici suivie dans l'examen des dossiers : seule la preuve de l'absence d'une exposition aux rayonnements ionisants due aux essais nucléaires (absence retenue dès lors que la dose de rayonnements ionisants reçue est inférieure à 1 millisievert [mSv]⁹⁰ par an) pouvait désormais conduire à refuser une indemnisation. La loi Morin a finalement été révisée en ce sens le 20 décembre 2018, grâce à un amendement introduit dans la loi de finances 2019.

Aujourd'hui, les associations revendiquent que soient pris en considération d'autres types de cancer ainsi que certaines pathologies non cancéreuses, comme les maladies cardiovasculaires, afin de les inclure dans la liste des pathologies indemnissables.

II. DONNÉES DE SURVEILLANCE DE LA SANTÉ DE LA POPULATION EN POLYNÉSIE FRANÇAISE

Le bilan sur l'état de santé de la population de Polynésie française présenté dans le cadre de cette partie repose sur les données de surveillance disponibles depuis les années 1960 ; il s'agit principalement de données institutionnelles. Cette partie n'aborde pas les études relatives à l'influence de

90. Le Sievert (Sv) est une unité qui sert à quantifier l'effet des rayonnements sur un organisme vivant.

l'exposition aux radiations ionisantes issues des essais nucléaires atmosphériques sur la santé des polynésiens ; ces études sont décrites dans la partie consacrée aux données épidémiologiques sur les conséquences sanitaires d'une exposition aux radiations ionisantes.

La population de la Polynésie française a plus que triplé depuis les années 1960 et a beaucoup vieilli, passant d'un âge médian de 18 à 31 ans. Cette population reste pourtant jeune par rapport à celle de la métropole. Au fil des années, la natalité a nettement baissé, l'espérance de vie à la naissance a fortement augmenté mais reste inférieure à celle de la métropole, de la Réunion et de la Guadeloupe. La mortalité a beaucoup diminué jusque dans les années 1990, pour ensuite se stabiliser. Des modifications rapides du mode de vie ont notamment résulté de l'installation du Centre d'expérimentation du Pacifique en 1962.

Jusqu'à la fin des années 1950, les pathologies rencontrées et la mortalité élevée étaient principalement dues à des maladies transmissibles. Par la suite, la situation a évolué et les maladies non transmissibles, en particulier celles du système cardiovasculaire et les cancers, sont devenues prépondérantes, comme c'est le cas dans les pays industrialisés. Par ailleurs, la Polynésie française, du fait du développement de ses infrastructures hospitalières et du système de protection sociale français, se classe parmi les territoires du Pacifique ayant le système de santé le plus développé.

Causes de décès

Entre 1984 et 2010, les causes principales de décès étaient liées à des maladies de l'appareil circulatoire, avec une baisse conséquente durant cette période. Viennent ensuite les décès par cancers, avec une légère augmentation sur la période d'étude, passant de 125,4 décès pour 100 000 habitants en 1984 à 132 en 2010. Ces taux sont similaires à ceux de métropole pour les hommes et sont plus élevés pour les femmes. La mortalité par cancer du poumon chez les femmes était nettement supérieure à celle de métropole et celle par cancer du sein en était assez proche. Ensuite, les décès étaient principalement liés aux maladies du système respiratoire et aux causes externes (accidents, suicides...), qui ont également baissé. Les décès liés aux maladies endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques ont parallèlement augmenté sur cette période. En raison de la faible population dans certains archipels, les analyses d'évolution géographique des causes de décès sont délicates à interpréter. Sur la période 2005-2010, la mortalité prématurée (avant 65 ans) pour les hommes est liée à des causes externes de blessure pour 23 %, des

maladies de l'appareil circulatoire pour 22 % et des cancers pour 21 %. Pour les femmes, elle est liée à des cancers pour 31 %, des maladies de l'appareil circulatoire pour 21 % et des causes externes pour 12 %.

Principaux facteurs de risque et maladies chroniques

Certains facteurs de risque de maladies chroniques directement associés aux modes de vie présentent un niveau élevé en Polynésie française. Il est estimé qu'environ 40 % des plus de 18 ans sont fumeurs. Ce pourcentage est supérieur chez les femmes et chez les jeunes. Par ailleurs, la prévalence du tabagisme a augmenté entre 1995 et 2010 et est plus élevée qu'en métropole ; comparée aux autres pays du Pacifique, cette prévalence est parmi les plus hautes pour les femmes. La consommation d'alcool, tout comme en France métropolitaine, est très importante, y compris chez les femmes. Elle est parmi les plus élevées de la zone Pacifique, tout en étant inférieure à celle de la Nouvelle-Calédonie. Une majorité des Polynésiens (59 %) ont un niveau élevé d'activité physique. Mais la culture polynésienne valorise les fortes corpulences alors que l'alimentation traditionnelle a été rapidement remplacée par une alimentation importée et transformée, laquelle représentait 90 % de la nourriture disponible en 2009. La consommation d'aliments gras et de protéines animales a beaucoup augmenté, tandis que les Polynésiens consomment assez peu de fruits et légumes, en raison de leur faible disponibilité et de leur prix élevé. Le surpoids et l'obésité, notamment chez les enfants, constituent actuellement un problème de santé publique, même si le niveau atteint reste inférieur à celui des autres îles du Pacifique.

En conséquence de ces niveaux élevés de facteurs de risque, parfois combinés, la prévalence et l'incidence de certaines maladies circulatoires, endocriniennes, nutritionnelles et métaboliques sont en augmentation. Globalement, la part des maladies du système cardiovasculaire dans les arrêts de travail pour affections de longue durée est massive. En 2010, la prévalence de l'hypertension artérielle était de 27 % alors qu'elle était évaluée à 18 % en 1995 et on estime que 74 % des personnes hypertendues ne sont pas traitées. En 1995, la prévalence du diabète était estimée à 18 % alors qu'elle était de 4 % en métropole. Cette estimation n'a pas pu être faite en 2010 mais on observe que la part des affections de longue durée pour diabète de type 2 est passée de 12 % en 1995 à 16 % en 2017. Une augmentation importante de la prévalence des affections de longue durée pour maladies pulmonaires est aussi observée, passant de 4 % à 12 % sur la même période et la prévalence de l'asthme chez les enfants et adolescents est également en augmentation.

Cancers

Les données validées et disponibles sur l'incidence des cancers en Polynésie française sont anciennes et portent principalement sur la période 1985-2006, avec des doutes sur leur exhaustivité à partir de 2002. Sur cette période, l'incidence tous cancers standardisée sur la population mondiale semble être en légère augmentation chez les hommes, principalement en raison d'une augmentation de l'incidence du cancer de la prostate, et stable chez les femmes. L'incidence du cancer en Polynésie française est nettement inférieure à celle de la métropole, en particulier chez les hommes. Elle est également inférieure, dans une moindre mesure, à celle des Maoris de Nouvelle-Zélande, population la plus proche de celle de Polynésie française, et à celle des Hawaïens de Hawaï⁹¹. Les localisations principales de cancer en Polynésie française pour les hommes sont le cancer du poumon, de la prostate, du côlon et du foie. Pour les femmes, il s'agit du cancer du sein, de la thyroïde, du poumon et de l'utérus, en particulier le cancer du col de l'utérus en début de période puis celui du corps de l'utérus en fin de période. Le cancer du poumon était en nette baisse chez les hommes et en baisse plus modérée chez les femmes ; il était plus élevé qu'en métropole, et était particulièrement élevé chez les femmes dans les années 1980. Le cancer de la prostate chez les hommes, bien qu'inférieur au taux de métropole, est en constante augmentation laquelle peut être, comme en métropole, liée à des pratiques de dépistage précoce. Avec un niveau qui reste plus faible qu'en métropole, le cancer du sein chez la femme augmente mais de façon plus progressive. Le cancer du côlon, qui était plutôt élevé chez les hommes, reste stable sur la période et nettement inférieur à la métropole.

L'incidence du cancer de la thyroïde, en particulier chez les femmes, est, sur l'ensemble de la période 1985-2010, beaucoup plus importante en Polynésie française qu'en métropole et que dans les autres territoires du Pacifique, à l'exception de la Nouvelle-Calédonie. Sur la période 1998-2002, elle est même la plus élevée au monde, avec celle de la Nouvelle-Calédonie. La variation temporelle de l'incidence de ce cancer en Polynésie française est cependant difficile à étudier à partir des données disponibles car leur exhaustivité est variable au cours du temps. Il semble que pour les femmes, une incidence particulièrement élevée a été observée entre 1999 et 2002, et qui semble baisser ensuite. Des données plus récentes et validées sont indispensables pour analyser ces variations temporelles. Par ailleurs, il serait nécessaire d'étudier l'influence des pratiques diagnostiques sur ces évolutions.

91. Ces deux populations indigènes d'autres îles du Pacifique sont considérées génétiquement et culturellement proches aux Polynésiens.

Enfin, il a été également observé une incidence particulièrement élevée de leucémie myéloïde pour les femmes sur la période 1998-2002.

De nombreuses maladies transmissibles persistent en Polynésie française, à un niveau très élevé pour un pays développé, et ceci serait lié à l'inconstance et au manque de maintien des systèmes de prévention. On peut citer les pathologies principales : le rhumatisme articulaire aigu, la filariose lymphatique, la dengue, la tuberculose et la leptospirose. Par ailleurs, la Polynésie française est très sensible aux épidémies nouvelles, comme celle liée à l'infection par le virus Chikungunya qui a eu lieu en 2014-2015 et celle liée à l'émergence d'un arbovirus rare, celui du Zika en 2013, transmis comme celui de la dengue. Certaines de ces maladies peuvent entraîner des complications sévères affectant l'état de santé général, voire même des décès.

Il est très difficile d'étudier précisément l'évolution de l'état de santé de la population polynésienne depuis les années 1960, en raison du manque de données fiables avant les années 1980 et de données fiables sur le cancer depuis 2006. Par ailleurs, plusieurs études et tentatives d'enregistrements exhaustifs ont été mises en place, mais leur qualité reste inégale et inconstante au cours du temps. Toutefois, les indicateurs les plus récents montrent que l'état de santé de la population de Polynésie française est globalement meilleur que dans les autres États de Polynésie et de Mélanésie, mais moins bon qu'en métropole et aux Antilles. Les pathologies chroniques comme le diabète, l'hypertension artérielle et les maladies cardiovasculaires, qui sont principalement liées à des consommations importantes de tabac, d'alcool, ainsi qu'à une alimentation riche et sucrée, sont à des niveaux de prévalence et d'incidence préoccupants par rapport à la métropole. Concernant le cancer, les taux de mortalité tous cancers confondus sont similaires à ceux de métropole pour les hommes et plus élevés pour les femmes ; l'incidence tous cancers est inférieure à celle de la métropole, en particulier chez les hommes. Certaines localisations de cancer présentent des niveaux élevés, en particulier chez les femmes, comme c'est le cas pour la thyroïde avec l'une des incidences les plus élevées au monde, l'utérus et certaines formes de leucémies.

Perspectives : Surveillance de la santé

L'amélioration, le développement et la pérennisation du système de surveillance sanitaire des pathologies non transmissibles en Polynésie française s'avèrent nécessaires.

Le besoin de développement porte en premier lieu sur le registre des cancers (voir les précisions apportées ci-après), qui doit atteindre puis maintenir un niveau de qualité équivalent à celui des autres registres du territoire français (registres de métropole et registres des départements et régions d'Outre-mer). La création d'un registre des maladies cardiovasculaires et d'un registre des anomalies congénitales serait hautement souhaitable. Le besoin de développer de tels registres se justifie d'autant plus dans le contexte d'une exposition des populations locales aux rayonnements ionisants lors des essais nucléaires atmosphériques menés par la France sur la période 1966-1974 (voir *infra* les perspectives relatives aux études épidémiologiques).

Il importe également de disposer de bases de données de santé de qualité, exploitables, accessibles et appariables les unes aux autres (Assurance maladie, données médicales et hospitalières, etc.) pour permettre une surveillance régulière des principales pathologies, et de leurs évolutions temporelles et spatiales. Par ailleurs, il est aussi nécessaire de réaliser régulièrement des enquêtes pour connaître les évolutions des principaux facteurs de risque des différentes pathologies, ainsi que les inégalités territoriales et sociales de santé.

Ce recueil de données doit être réalisé en toute indépendance et les résultats doivent être rendus accessibles, en particulier aux acteurs de la recherche.

Enfin, au-delà du besoin d'améliorer la surveillance des pathologies non transmissibles, il apparaît nécessaire de développer des programmes de prévention adaptés et basés sur des interventions évaluées et probantes étant donné l'augmentation de l'incidence de ces pathologies et de leurs facteurs de risque.

Focus concernant le Registre des cancers

Il est indispensable que la Polynésie française se dote d'un état des lieux exhaustif, fiable et pérenne du nombre de cas de cancer de ses résidents, avec une description spatiale et temporelle précise par localisation de cancer. Le registre des cancers doit donc rapidement réobtenir puis maintenir au cours du temps sa qualification auprès des instances nationales (telles que le Comité d'évaluation des registres, ou CER). Cela suppose qu'il puisse avoir accès à toutes les sources de données existantes pour permettre des notifications exhaustives des cas et leur confirmation histologique, et qu'il dispose des ressources humaines suffisantes, associant médecins épidémiologistes, enquêteurs, data-managers et statisticiens. Par ailleurs, le registre des cancers doit :

- suivre les *guidelines* françaises et internationales ;
- collaborer étroitement avec le réseau Francim⁹², qui rassemble l'ensemble des registres de cancer du territoire français, et le CIRC⁹³ ;
- publier ses résultats dans des revues scientifiques à comité de lecture ;
- effectuer des comparaisons nationales et internationales en participant à des projets de recherche et de surveillance, collaborer avec les registres internationaux de la zone Pacifique.

Un tel registre des cancers pourra permettre la mise en place d'études étiologiques.

Un tel dispositif ne peut s'obtenir que si le registre peut travailler en toute transparence et indépendance : il est nécessaire qu'il se dote d'un conseil scientifique indépendant, apte à valider et orienter ses travaux. À noter que la Polynésie française est maintenant le seul territoire d'Outre-mer qui ne dispose pas d'un registre de cancer qualifié, à l'exception de Mayotte (et des territoires comme Wallis-et-Futuna et Saint-Pierre-et-Miquelon).

III. DONNÉES DE SURVEILLANCE RADIOLOGIQUE DE L'ENVIRONNEMENT EN POLYNÉSIE FRANÇAISE, ESTIMATION DES DOSES REÇUES PAR LES POPULATIONS ET CONNAISSANCES SUR LES MÉTHODES DE DOSIMÉTRIE

Données de surveillance radiologique de l'environnement en Polynésie française

Les données de surveillance radiologique de l'environnement en Polynésie française présentées dans cette partie ont fait l'objet de l'audition par le groupe d'experts d'un intervenant de l'IRSN⁹⁴. Ces données sont détaillées dans la communication intitulée « Éléments de connaissance de l'IRSN concernant les retombées des essais nucléaires atmosphériques français sur la Polynésie », présentée en fin du rapport d'expertise collective.

La surveillance radiologique de l'environnement polynésien, hors les sites d'expérimentations de Moruroa et Fangataufa, a commencé dès 1962 et s'est plus particulièrement intéressée aux retombées des 41 essais atmosphériques

92. Francim : France Cancer Incidence et Mortalité

93. CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

94. IRSN : Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire

réalisés par la France entre 1966 et 1974⁹⁵. Cette surveillance, réalisée depuis l'origine par le Laboratoire d'étude et de suivi de l'environnement (LESE) (CEA/IPSN/LESE jusqu'en 2002, IRSN/LESE depuis), consiste en un suivi des activités radioactives atmosphériques, des eaux de rivières et de mer, et de denrées alimentaires. Les données disponibles concernent des campagnes de mesures⁹⁶ du rayonnement gamma et bêta global dans les biotopes (atmosphère, géosphère, hydrosphère) et la biocénose (échantillons terrestres et marins de produits de consommation, de sédiments, coraux, plancton, etc.). Depuis 1966, un rapport annuel sur les mesures environnementales est transmis par la France à l'UNSCEAR (*United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*).

La distribution spatiale des retombées d'une explosion nucléaire se compose :

- des retombées locales : les particules les plus lourdes se déposent dans un rayon de quelques dizaines à quelques centaines de kilomètres autour du site de tir ;
- des retombées troposphériques dans la zone atmosphérique la plus basse où les produits séjournent jusqu'à 30 jours et sont transportés sur des milliers de kilomètres avant de se déposer au sol ;
- des retombées stratosphériques dans la seconde couche de l'atmosphère terrestre : les particules libérées dans la stratosphère redescendent par gravité dans la troposphère en 2 à 24 mois selon les caractéristiques climatiques de la région considérée.

De façon générale, parmi les très nombreux radionucléides produits lors d'un essai nucléaire, une vingtaine sont à considérer pour estimer les conséquences radiologiques sur l'environnement et les populations :

- les radionucléides à période⁹⁷ courte (inférieure à 1 an) : l'iode-131, le baryum-140, le zirconium-95, le manganèse-54 ou encore le zinc-65 ;
- les radionucléides à période moyenne (1 à 10 ans) : le cobalt-60 ;
- les radionucléides à période longue (supérieure à 10 ans) : le tritium, le carbone-14, le césium-137, le strontium-90, les isotopes 238, 239, 240 et 241

95. À ces essais s'ajoutent les 5 essais de sécurité réalisés dans l'atmosphère (Ministère de la Défense. La dimension radiologique des essais nucléaires français en Polynésie. À l'épreuve des faits. 2006) ; ce type d'essais est destiné à vérifier que la bombe ne s'amorce pas d'elle-même pendant le transport ou le stockage.

96. Les rayonnements ionisants sont des particules émises par des noyaux avec une grande énergie. Les rayons alpha (α) sont des noyaux légers d'hélium, les rayons bêta (β) des électrons négatifs ou positifs et les rayons gamma (γ) des photons de grande énergie, analogues aux rayons X.

97. La période radioactive ou demi-vie correspond au temps que met une substance radioactive pour perdre la moitié de sa radioactivité : la moitié des atomes se sont désintégrés et sont devenus stables.

du plutonium et l'américium-241 qui sont encore présents en quantités mesurables dans les différentes composantes de l'environnement.

Une part de ces radionucléides se retrouve dans l'air sous forme d'aérosols difficilement détectables. La majorité est présente dans les sols et peut alors contribuer à une exposition externe de la population. Ces radionucléides sont ensuite incorporés dans les denrées issues de la culture ou de la pêche locale et constituent ainsi une source de contamination interne par ingestion.

Sur les 41 essais nucléaires atmosphériques réalisés par la France en Polynésie française, six ont été répertoriés comme ayant donné lieu à des retombées radioactives localement très supérieures à celles ayant affecté l'ensemble de l'hémisphère sud, suite à des événements de retours anticycloniques (tableau I). Pour les autres essais, les retombées globales (troposphériques et stratosphériques) sur Tahiti, et de manière plus générale sur la Polynésie française, ont été similaires à celles observées sur l'ensemble de l'hémisphère sud.

Actuellement, sur la base des mesures réalisées par l'IRSN, validées par l'Agence internationale pour l'énergie atomique (AIEA), la radioactivité artificielle résiduelle liée aux essais nucléaires contribue de manière extrêmement faible à l'exposition des populations. La surveillance radiologique de l'environnement est cependant maintenue.

Tableau I : Liste des essais ayant conduit à une augmentation de l'activité volumique de l'air supérieure aux niveaux caractéristiques des retombées régionales ou mondiales pour les îles et atolls polynésiens (Ministère de la Défense, 2006*)

Essai	Date de l'essai	Îles
Aldébaran	2 juillet 1966	Gambier
Rigel	24 septembre 1966	Tureia Gambier
Arcturus	2 juillet 1967	Tureia
Encelade	12 juin 1971	Tureia
Phoebé	8 août 1971	Gambier
Centaure	17 juillet 1974	Tahiti

* Ministère de la Défense. La dimension radiologique des essais nucléaires français en Polynésie. À l'épreuve des faits. 2006.

À titre d'exemple concernant les niveaux de radioactivité actuels de l'environnement de Polynésie française, le césium-137 est le seul radionucléide artificiel présent en quantité mesurable dans l'air. Dans l'air de Tahiti, l'activité moyenne du césium-137 rémanent des retombées des essais nucléaires

est extrêmement faible⁹⁸ ($0,06 \mu\text{Bq}/\text{m}^3$)⁹⁹ et stable depuis plusieurs années. Cette valeur est inférieure à la moyenne métropolitaine ($0,1 \mu\text{Bq}/\text{m}^3$). Dans les eaux douces, le césium-137 n'a été que très rarement détecté ces dernières années ; son activité est de l'ordre de $0,1 \text{ mBq}/\text{L}$. La diminution de sa concentration dans les eaux marines se poursuit. Pour l'ensemble des denrées alimentaires, les concentrations en césium-137 sont extrêmement faibles, souvent inférieures à $0,1 \text{ Bq}/\text{kg}$ frais.

Les estimations de doses de radiations ionisantes reçues par la population en Polynésie française ainsi que par les personnels civil et militaire suite aux retombées des essais nucléaires sont abordées dans la partie suivante, consacrée à la dosimétrie.

Estimation des doses reçues par les populations en Polynésie française suite aux essais nucléaires

La dosimétrie consiste à déterminer, par mesure ou par calcul, la quantité de rayonnement déposée dans un environnement ou reçue par un organisme vivant. Plusieurs concepts et unités de mesure sont employés :

- la dose absorbée (en Gray, Gy) correspond au dépôt d'énergie cédée par un rayonnement dans un tissu ou un organe ;
- la dose équivalente (en Sievert, Sv), relative à un tissu ou un organe exposé, correspond au produit de la dose absorbée par un facteur de pondération qui prend en compte le type et la nocivité du rayonnement ;
- la dose efficace, également en Sievert (Sv), est relative à l'organisme entier : elle correspond à la somme des doses équivalentes des différents tissus et organes affectés, chacune des doses étant pondérée par un facteur tissulaire qui prend en compte la nature et la sensibilité du tissu ou organe exposé au rayonnement.

98. Il n'existe pas de limite spécifique à laquelle le niveau d'activité du césium-137 pourrait être comparé. Toutefois, des niveaux maximaux admissibles dans les denrées alimentaires ont été déterminés pour gérer les conséquences des accidents de Tchernobyl et de Fukushima, et des valeurs guides sont proposées dans le Codex Alimentarius de l'Organisation mondiale de la santé. Pour le césium-137 comme pour les isotopes du plutonium, les valeurs limites correspondantes sont de l'ordre de 100 à plus de 1 000 fois supérieures à celles mesurées ces dernières années en Polynésie.

99. Le Becquerel (Bq) mesure l'activité d'une source radioactive et correspond au nombre de transformations d'atomes par seconde. Un Becquerel équivaut à une désintégration par seconde.

Principes de la reconstruction dosimétrique suite à une exposition aux retombées des essais nucléaires

La reconstruction ou reconstitution des doses reçues par les populations peut s'inscrire dans différents contextes. Il peut s'agir, dans le cadre d'études épidémiologiques, d'estimer les doses le plus précisément possible afin d'évaluer les risques sanitaires associés à l'exposition ou il peut s'agir d'estimer les doses dans le cadre d'un programme qui vise à l'indemnisation des personnes exposées.

La reconstruction des doses reçues par les populations (civile et militaire) suite aux essais nucléaires doit prendre en compte l'ensemble des voies d'exposition. La qualité de la reconstruction dosimétrique dépend des données disponibles, des méthodes et modèles utilisés. Les différents modèles et hypothèses considérés dans chaque reconstruction sont basés sur les données disponibles et varient d'une étude à l'autre.

La dose efficace (en Sv) est un concept dosimétrique de radioprotection qui permet de prendre en compte, pour l'ensemble des types de rayonnements impliqués, les doses absorbées par les organes sensibles à l'induction des effets stochastiques¹⁰⁰, pondérées par un facteur représentant la contribution respective de ces organes au détrimement global associé aux effets stochastiques radio-induits. Dans le cadre des études épidémiologiques visant à estimer les risques de maladies liées aux rayonnements, et qui peuvent concerner certains organes spécifiquement, ce sont les doses absorbées par les organes correspondants qui sont utilisées, notamment la dose absorbée par la thyroïde (en Gy) quand on s'intéresse au cancer de la thyroïde. Dans les études publiées par le ministère de la Défense et le CEA, les doses à la thyroïde sont fournies en termes de doses équivalentes qui intègrent les facteurs de pondération par type de rayonnement et sont exprimées en Sv. Dans le cas des rayonnements β , prédominants dans les contaminations par l'iode-131, le facteur de pondération étant égal à 1, les doses absorbées et équivalentes sont ainsi numériquement équivalentes.

Les voies d'exposition considérées pour la reconstruction dosimétrique diffèrent selon le type de population exposée : les populations locales, non impliquées dans la réalisation des essais ; le personnel (civile et militaire) impliqué dans la réalisation des essais.

100. Les effets stochastiques apparaissent de manière aléatoire à long terme après irradiation. Par opposition, les effets déterministes se produisent de manière certaine au-delà d'un certain seuil de dose et plus précocement. Les effets stochastiques dépendent de nombreux facteurs : dose, nature du rayonnement (particules alpha, rayonnements bêta, gamma, X, neutrons), faible/fort transfert d'énergie linéique, voie d'exposition (inhalation, ingestion, irradiation externe), débit de dose (dose unique, fractionnée, chronique), partie du corps irradiée (corps entier, sensibilité, latence selon l'organe), facteurs individuels (sexe, âge, comportements tels que le tabagisme).

Pour les populations locales

Concernant les populations locales, les voies d'exposition considérées suite aux essais nucléaires atmosphériques sont :

- les expositions externes liées à l'immersion dans le panache et au dépôt sur le sol (associé aux retombées suite au passage du panache radioactif) ;
- les contaminations internes liées à l'inhalation dans le panache et à l'ingestion d'eau et de produits alimentaires.

Pour une estimation complète des doses reçues par la population, il convient de considérer les retombées immédiates sur les zones affectées (dans les heures qui ont suivi l'explosion) ainsi que les retombées tardives (plusieurs jours ou semaines après) qui affectent des régions plus vastes.

Les radionucléides libérés lors des essais nucléaires sont les matières nucléaires non consommées (environ 10 % de la matière fissile sont en général consommés par la réaction nucléaire), les traceurs de réaction, les produits des réactions de fission, les produits des réactions d'activation des composants technologiques (engins, structures) et les produits d'activation des composants naturels de l'environnement : air, sol et eau. Tous ces éléments se retrouvent dans l'environnement dans des proportions qui dépendent du mélange initial, des conditions de l'explosion et des conditions météorologiques. Les reconstructions de doses sont réalisées à partir de mesures de radioactivité dans l'environnement (atmosphère, géosphère, hydrosphère et biocénose). En ayant connaissance du mélange initial et des conditions météorologiques, des modèles permettent d'estimer les contributions respectives des différents radionucléides dans le panache, le dépôt au sol et la contamination des différents produits alimentaires, en fonction du temps. Pour estimer les doses de contamination interne, ces données sont combinées avec les paramètres qui caractérisent les personnes exposées : débit respiratoire par catégorie d'âge, temps passé à l'extérieur, facteur d'atténuation par les abris, et régime alimentaire (dépendant également de l'âge) obtenu le plus souvent par questionnaire. Le processus de reconstruction de doses choisi par les autorités françaises est fondé sur les mesures de dépôt au sol ($\text{Bq}\cdot\text{m}^{-2}$) en rayonnement bêta global qui nécessite l'utilisation de modèles et d'hypothèses.

Pour le personnel civil et militaire

Concernant le personnel impliqué dans les essais nucléaires, les voies d'exposition prédominantes considérées sont :

- l'exposition externe due aux rayonnements à l'instant de l'explosion, aux produits d'activation et aux retombées radioactives ;

- la contamination interne par inhalation ou ingestion d'éléments radioactifs.

Le personnel exposé aux rayonnements ionisants est tenu de porter des dosimètres qui permettent de connaître l'exposition externe aux rayonnements. À l'époque des essais nucléaires français, les films dosimétriques étaient utilisés pour mesurer les doses d'exposition externe qui devaient être enregistrées dans le registre individuel des doses. Les estimations de dose du personnel sont donc basées sur ces enregistrements quand ils sont mis à disposition. Les dosimètres n'étaient pas nécessairement attribués à l'ensemble du personnel. Ainsi, la reconstruction des doses d'exposition externe nécessite de définir des groupes de travailleurs pour attribuer les doses des dosimètres « témoins » à l'ensemble des travailleurs du même groupe. La reconstruction de doses d'exposition interne suit une méthode similaire à celle mise en œuvre pour les populations sur la base des mesures réalisées au moment des essais nucléaires. Pendant toute la période des essais nucléaires, la recherche d'une éventuelle exposition interne consécutive à l'inhalation ou à l'ingestion d'éléments radioactifs s'est appuyée sur les résultats des mesures anthropogammamétriques¹⁰¹ et des mesures de l'activité des radionucléides présents dans les urines, les fèces et les prélèvements nasaux.

Reconstructions dosimétriques dans les études sur les essais nucléaires menés en Polynésie française : doses reçues par les populations

Estimation des doses reçues par les populations

- ***Période 1966-1974***

Les reconstructions de doses ont porté sur les populations des îles Gambier, Tureia et Tahiti, zones les plus affectées par les retombées radioactives suite aux six essais nucléaires (Aldébaran, Rigel, Arcturus, Encelade, Phoebe, Centaure) répertoriés comme ayant donné lieu aux retombées les plus élevées (ministère de la Défense, 2006)¹⁰².

Les estimations de doses disponibles sont celles réalisées par les autorités françaises et celles effectuées dans le cadre d'une étude épidémiologique menée par l'Inserm¹⁰³. Les rapports publiés par les autorités françaises,

101. Les mesures anthropogammamétriques permettent de déterminer le spectre et l'activité des radionucléides émetteurs gamma incorporés dans l'organisme.

102. Ministère de la Défense. La dimension radiologique des essais nucléaires français en Polynésie. À l'épreuve des faits. 2006.

103. Drozdovitch V, Bouville A, Doyon F, et coll. Reconstruction of individual radiation doses for a case-control study of thyroid cancer in French Polynesia. *Health Phys* 2008 ; 94 : 418-33.

présentant le système de surveillance et les doses estimées sur chacun des sites, ont fait l'objet d'une évaluation par un groupe d'experts indépendants mandatés par l'Agence internationale pour l'énergie atomique (AIEA). L'analyse de l'expertise collective porte sur les rapports publiés par les autorités françaises en 2006, le rapport de l'AIEA (2010)¹⁰⁴ et le rapport du CEA (2014)¹⁰⁵ publié en réponse à l'analyse de l'AIEA (2010). Les doses publiées par les autorités françaises sont également comparées avec celles de l'étude réalisée par l'Inserm en 2008.

La reconstruction initiale de doses réalisée par les autorités françaises en 2006 porte sur une estimation des doses associées aux principales voies d'exposition par les retombées immédiates : les expositions externes liées à l'immersion dans le panache et au dépôt sur le sol ainsi que les contaminations internes liées à l'inhalation dans le panache et à l'ingestion d'eau et de produits alimentaires.

La méthode de calcul choisie est fondée sur les mesures de dépôt au sol ($\text{Bq}\cdot\text{m}^{-2}$) en rayonnement bêta global, à partir desquelles l'activité volumétrique, intégrée sur le temps ($\text{Bq}\cdot\text{s}\cdot\text{m}^{-3}$), des aérosols présents dans le panache est estimée, par isotope, en fonction de sa vitesse de dépôt (Vd). Ainsi, la dose efficace et la dose à la thyroïde, issues des expositions externes (panache et dépôt), et les doses de contamination par inhalation peuvent être estimées. Les activités mesurées sur les produits de consommation sont utilisées pour estimer la dose efficace et la dose à la thyroïde issues d'ingestion de produits contaminés.

de Vathaire F, Drozdovitch V, Brindel P, et coll. Thyroid cancer following nuclear tests in French Polynesia. *Br J Cancer* 2010 ; 103 : 1115-21.

En février 2020, Drozdovitch et coll. ont publié une étude portant sur le dépôt au sol des radionucléides en Polynésie française, à partir de données de rapports déclassifiés en 2013 (Drozdovitch V, de Vathaire F, Bouville A. Ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests at Mururoa and Fangataufa atolls. *J Environ Radioact* 2020 ; 214-215 : 106176). Dans cette étude, Drozdovitch et coll. font référence à leur publication portant sur de nouvelles estimations des doses à la thyroïde dans la population de Polynésie française (Drozdovitch V, Bouville A, Taquet M, *et al.* Thyroid doses to french polynesians resulting from atmospheric nuclear weapons tests : estimates based on radiation measurements and population lifestyle data. *Health Phys* 2020, sous presse). Les résultats de ces deux études sont présentés dans la communication « *Dose assessment methods used to evaluate the radiation exposures from nuclear testing in the atmosphere, with emphasis on the tests conducted in French Polynesia* », en fin du rapport d'expertise.

104. AIEA (Agence internationale pour l'énergie atomique), CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives). Rapport sur l'examen par des experts internationaux de l'exposition du public aux radiations en Polynésie française suite aux essais atmosphériques nucléaires français. Septembre 2009 – Juillet 2010. AIEA, 2010.

105. CEA (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives). Bilan des doses délivrées aux populations polynésiennes pendant la période des essais nucléaires atmosphériques. Calcul des doses. Rapport CEA, 2014.

Les tableaux II et III présentent les voies prédominantes d'exposition pour les six essais nucléaires considérés et les populations adultes ou enfants, respectivement en termes de dose efficace ou de dose à la thyroïde.

Tableau II : Voies prédominantes d'exposition et doses efficaces associées (en mSv) pour les six essais nucléaires considérés et populations adultes concernées (d'après AIEA et CEA, 2010)

Essai nucléaire (Année)	Population	Voies d'exposition prédominantes (dose efficace en mSv)				
		Externe	Inhalation	Contamination interne		
		Dépôt	Panache	Produits mer	Légumes	Eau
Acturus (1967)	Tureia	0,7		0,03-2,4		
Encelade (1971)	Tureia	1,1				
Aldébaran (1966)	Gambier	2,9				
Centaure (1974)	Hitiaa	1,2				
	Taravao	1,1	1,9			
	Pirae			0,11	0,15	
Rigel (1966)	Tureia			0,002-0,074		
	Gambier					0,1-0,17
Phoebe (1971)	Gambier					0,1-1,8

Tableau III : Voies prédominantes d'exposition pour les jeunes enfants (1-2 ans) des zones concernées et doses à la thyroïde* associées (en mSv) pour les six essais nucléaires considérés (d'après AIEA et CEA, 2010)

Essai nucléaire (Année)	Population	Voies d'exposition prédominantes (dose thyroïde en mSv)					
		Inhalation	Contamination interne				
		Panache	Produits mer	Légumes	Viande	Lait	Eau
Acturus (1967)	Tureia		0,56-34,6				
Encelade (1971)	Tureia						3,0-21,1
Aldébaran (1966)	Gambier	3-30	0,02-22,8	1,3-19			
Centaure (1974)	Hitiaa	6,4		11,9		25	
	Taravao	24		6,9		4,5	
	Pirae		2,86	4,3	1,28	4,5	
Rigel (1966)	Tureia		0,056-1,1				0,52-0,88
	Gambier						4,4-7,3
Phoebe (1971)	Gambier						4,3-88,2

* Doses équivalentes à la thyroïde (en mSv) incluant le facteur de pondération du type de rayonnement (ω_R).

Lorsque l'ensemble des voies d'exposition sont prises en considération (pas uniquement les voies d'exposition prédominantes présentées ci-dessus), les doses efficaces totales pour la population adulte sont estimées à 0,07-0,15 mSv sur Tureia après l'essai Rigel, à 3,1-6,6 mSv sur les îles Gambier après l'essai Aldébaran.

Ces doses peuvent être comparées avec les doses efficaces estimées dans le cadre de l'étude menée par l'Inserm : la dose efficace associée à l'inhalation dans le panache variait de 0,01 à 0,4 mSv, celle associée à l'exposition externe due au dépôt variait de 0,4 à 3,9 mSv et celle associée à l'ingestion de produits alimentaires variait de 0,013 à 1,9 mSv.

Lorsque l'ensemble des voies d'exposition sont prises en considération, les doses à la thyroïde chez les enfants varient de 0,6 mSv sur Tureia après l'essai Rigel, à 98 mSv sur les îles Gambier après l'essai Phoebe.

Suite à l'analyse du rapport de 2006 par l'AIEA (2010), le rapport du CEA publié en 2014 présente les tableaux nécessaires pour estimer les doses prenant en compte les retombées immédiates et plus tardives qui ont touché des zones habitées plusieurs jours ou semaines après les essais. Les doses de contamination interne (inhalation et ingestion) issues de ces retombées ont été calculées pour l'ensemble de la population d'adultes et d'enfants répartis en cinq classes d'âges entre 1966 et 1974. Le calcul des doses est basé sur les mesures de radioactivité effectuées dans les différents milieux (air, produits alimentaires) en considérant les spectres de 6 radionucléides (^{137}Cs , ^{90}Sr , ^{65}Zn , ^{95}Zr , ^{60}Co , ^{106}Ru) contribuant à l'activité bêta globale. À partir des valeurs de doses présentées dans les tableaux, c'est-à-dire les doses moyennes annuelles efficaces pour chaque île, par voie de contamination (inhalation et ingestion), un individu peut reconstituer la dose qu'il a reçue en fonction de son âge, son lieu de résidence et la durée du séjour.

- **Période 1975-1981**

Des estimations de doses reçues par la population polynésienne ont été réalisées par l'IRSN dans le cadre d'une étude sollicitée par le CIVEN¹⁰⁶ en 2019 et publiée en janvier 2020¹⁰⁷. Il s'agit d'une évaluation des doses efficaces consécutives aux retombées des essais atmosphériques, potentiellement reçues par les populations polynésiennes ayant résidé à Tureia, aux îles Gambier et sur quatre communes de Tahiti, entre 1975 et 1981. Cette étude repose d'une part sur l'analyse des données des rapports annuels établis de

106. CIVEN : Comité d'indemnisation des victimes des essais nucléaires

107. IRSN. Évaluation de l'exposition radiologique des populations de Tureia, des Gambier et de Tahiti aux retombées des essais atmosphériques d'armes nucléaires entre 1975 et 1981. Rapport IRSN/2019-00498. [Consulté le 15/01/2020 : <https://www.irsn.fr/>].

1975 à 1981 par le Service mixte de contrôle biologique (SMCB) de la Direction des centres d'expérimentations nucléaires (DIRCEN) pour la surveillance des denrées alimentaires (ces rapports initialement classés Confidentiels Défense ont été déclassifiés par décret en 2013) et, d'autre part, sur des mesures de terrain réalisées en 1982 et entre 2017 et 2018. Les données déclassées donnent les activités des principaux radionucléides permettant ainsi de déterminer de manière plus précise les doses efficaces par rapport à la période antérieure où les estimations sont basées sur des activités globales. Pour la période 1975-81, les nouvelles estimations de doses efficaces annuelles chez les sujets adultes sont comprises entre 0,018 et 0,068 mSv. Pour les enfants, les doses efficaces totales estimées sont pour la plupart très proches de celles des adultes. Pour la classe d'âge des 12-17 ans ayant résidé à Tahiti, les valeurs peuvent être légèrement supérieures à celles des adultes, mais n'excèdent pas 0,049 mSv/an. Après 1981, les doses efficaces annuelles diminuent progressivement pour atteindre au milieu des années 1990 des valeurs inférieures à 0,01 mSv/an, mis à part un effet notable en 1987 des denrées importées de l'hémisphère nord et marquées par les retombées de l'accident de Tchernobyl. Ces valeurs prennent en compte également les retombées de l'ensemble des essais nucléaires atmosphériques, sans pouvoir distinguer leurs contributions respectives. À partir du milieu des années 1980, ces estimations de doses ne sont plus exclusivement liées aux retombées globales des essais nucléaires en Polynésie française, mais aux principaux radionucléides artificiels présents dans les denrées consommées en Polynésie, quelles que soient leurs origines (locales ou importées).

Estimation des doses reçues par le personnel civil et militaire (Ministère de la Défense, 2006¹⁰⁸)

Les doses reçues par le personnel civil et militaire présent sur les sites d'essai sont issues d'expositions externes et internes, les premières étant déterminées principalement par les dosimètres individuels et les secondes estimées par anthropogammamétrie ou par analyses d'échantillons biologiques. Les doses d'expositions externes annuelles les plus élevées (supérieures à 50 mSv) ont été enregistrées pour le personnel de l'aviation militaire. Les doses de contamination interne après intervention varient de quelques dizaines de μ Sv à 30 mSv.

108. Ministère de la Défense. La dimension radiologique des essais nucléaires français en Polynésie. À l'épreuve des faits. 2006.

Connaissances sur les méthodes de dosimétrie utilisées pour estimer les doses reçues par les individus exposés aux rayonnements ionisants

Techniques de dosimétrie physique rétrospective

Les méthodes de dosimétrie physique reposent sur l'utilisation de phénomènes physiques pour l'analyse des échantillons étudiés et la quantification de la dose absorbée, que ces échantillons soient issus de prélèvements biologiques humains (par exemple émail dentaire) ou de prélèvements réalisés dans l'environnement (par exemple briques et porcelaines). C'est en ce sens que ces méthodes dites physiques se distinguent des méthodes de dosimétrie biologique qui utilisent des processus et des indicateurs biologiques comme par exemple la fréquence de chromosomes dicentriques dans les lymphocytes.

Ces méthodes ont été appliquées dans différents contextes :

- pour les urgences radiologiques, suite à des irradiations à des niveaux de dose entraînant à court terme des effets sur la santé dits déterministes (érythème, aspermie, aplasie...) pouvant nécessiter une prise en charge médicale immédiate. Les données dosimétriques sont utilisées par les équipes médicales pour poser le diagnostic et définir les meilleures stratégies thérapeutiques ;
- pour les études des effets des rayonnements ionisants à faible dose et à long terme, notamment en support des études épidémiologiques pour valider les méthodes de calcul de doses reçues par des populations.

Les techniques plus particulièrement utilisées dans ce dernier contexte ont été :

- la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique (RPE) sur l'émail de dents extraites pour raisons médicales ;
- la luminescence stimulée optiquement ou thermiquement sur des matériaux de fabrication humaine (terre cuite et porcelaine), couplée à des mesures de terrain, à des simulations numériques du champ de rayonnement et à des enquêtes auprès des populations sur les habitudes de vie.

L'irradiation induit dans ces matériaux des défauts ou des radicaux en proportion de la dose délivrée. Ces défauts et radicaux étant extrêmement stables, leur quantité totale est considérée comme proportionnelle à la dose accumulée au fil des années depuis la période de formation de l'émail dentaire ou de fabrication des matériaux. Comme les techniques susmentionnées permettent de quantifier les défauts ou radicaux, par un étalonnage approprié, il est possible à partir de ces données d'estimer la dose absorbée dans les matériaux considérés.

La RPE, principale technique utilisée, a été appliquée pour estimer les doses reçues par les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki et pour valider les méthodes d'estimation de dose pour les études des effets de rayonnements ionisants sur les populations exposées aux retombées des accidents nucléaires de Tchernobyl et de Mayak (Russie) ou des essais nucléaires atmosphériques réalisés sur le polygone de tir de Semipalatinsk (Kazakhstan). Des études ont également été réalisées en Inde et en Russie sur des populations non exposées à des retombées radioactives pour estimer leur niveau d'exposition externe. La RPE n'a pas été appliquée pour l'estimation des doses reçues par la population en Polynésie française ou plus largement dans le cadre des études de population dans le Pacifique. Du fait de ses principes de mesure, elle n'est applicable que pour les expositions externes et permet d'estimer une dose intégrée depuis la formation des dents et au mieux des excès de dose de l'ordre de quelques dizaines de mGy.

Techniques de dosimétrie biologique

L'estimation de la dose de rayonnement ionisant absorbée par un individu suite à une exposition repose sur l'utilisation d'une courbe dose-effet entre les doses reçues et les indicateurs biologiques étudiés. Ces courbes de référence sont établies après irradiation *in vitro* d'échantillons sanguins à des doses connues.

Il existe de nombreux indicateurs biologiques de l'exposition aux rayonnements tels que les mutations, l'expression génique, la cytogénétique, les protéines spécifiques telles que γ -H2AX (un marqueur de la réparation de l'ADN), les intermédiaires métaboliques et ceux résultant d'une approche protéomique. Les biomarqueurs cytogénétiques sont considérés comme les plus sensibles et les plus fiables parmi les divers indicateurs biologiques utilisés pour quantifier la dose de rayonnement absorbée. L'exposition des cellules peut induire des cassures de brins d'ADN sur les chromosomes, lesquels sont ensuite réparés par les systèmes de réparation de l'ADN dont dispose la cellule. Des cassures mal réparées peuvent entraîner des structures chromosomiques anormales. Différents types de chromosomes anormaux peuvent être identifiés et dénombrés. Le type et la fréquence des aberrations chromosomiques radio-induites sont liés à la nature de la source d'irradiation, à la durée de l'exposition et au débit de dose¹⁰⁹.

Les principaux tests utilisés en dosimétrie biologique sont les suivants :

- le test du chromosome dicentrique habituellement réalisé sur les lymphocytes circulants après mise en culture et dont la sensibilité est de l'ordre de 0,1 Gy ;
- le test des micronoyaux formés à partir des anomalies chromosomiques instables. Il s'agit d'un test simple à réaliser mais sa sensibilité ne va pas en dessous de 0,25 Gy en raison d'une fréquence spontanée de micronoyaux de 0,002-0,036/cellule, ce taux de base présentant de fortes variations individuelles ;
- le test du chromosome condensé prématurément qui permet une évaluation des fragments chromosomiques excédentaires dans les 2 heures suivant l'exposition en s'affranchissant de la nécessité d'une stimulation mitogénique préalable des lymphocytes. Sa sensibilité est de 0,05 Gy.

Techniques de dosimétrie biologique rétrospective

La dosimétrie biologique rétrospective permet d'évaluer à long terme (entre 6 mois et 50 ans) une dose reçue et doit donc utiliser des biomarqueurs très stables dans le temps. Elle doit dans l'idéal répondre à trois impératifs : produire une estimation de dose individuelle fiable pour des organes ou des tissus et spécifier la durée d'exposition pour des expositions prolongées ; elle ne doit pas présenter de biais et doit déterminer l'incertitude dosimétrique.

Techniques utilisant l'hybridation in situ en fluorescence

La méthode standard de dosimétrie biologique post-irradiation repose sur l'analyse des chromosomes dicentriques dans les lymphocytes en culture après induction de la métaphase. Toutefois, en raison de la demi-vie des lymphocytes, estimée à quelques mois voire quelques années, cette technique ne permet pas d'estimer la dose absorbée dans un contexte rétrospectif car ces aberrations instables diminuent de moitié à chaque division cellulaire. De ce fait, d'autres techniques de biodosimétrie basées sur le dénombrement d'aberrations chromosomiques stables, telles que l'hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) tricolore, ont été développées pour estimer une dose reçue plusieurs mois voire plusieurs années après l'exposition à des radiations. La Multiplex-FISH (M-FISH) peut aussi permettre la détection de translocations impliquant n'importe quel chromosome mais cette technique est longue et coûteuse. Certaines approches sont axées sur la détection des inversions radio-induites, les aberrations chromosomiques les plus stables, en utilisant la FISH (RxFISH) ou l'hybridation génomique dirigée.

La méthode aujourd'hui la plus répandue est l'analyse des translocations chromosomiques (aberrations stables) par différentes stratégies de coloration des chromosomes par hybridation *in situ* (FISH 2/3 couleurs/PAINT translocation ou multi-FISH). Elle permet d'estimer une dose jusqu'à plus de 40 ans après l'exposition. La technique consiste à réaliser des colorations souvent partielles des chromosomes puis à dénombrer les translocations dans les cellules dites sans aberrations instables. La technique de détection des translocations, même si elle est plus robuste, semble moins sensible que les autres, avec une limite de détection de l'ordre de 300 mGy. Ce défaut de sensibilité peut s'expliquer par la variabilité individuelle du taux de translocations spontanées. Il a été suggéré que cette approche est plus efficace pour l'évaluation d'une dose unique plutôt que d'une dose faible et chronique pendant laquelle des phénomènes adaptatifs peuvent se mettre en place et entraîner une sous-estimation. Une augmentation faussement positive peut être liée à la présence de populations clonales (dénombrement de la même anomalie transmise dans la descendance cellulaire de cellules progénitrices). Enfin, le nombre de translocations semble augmenter avec l'âge et ce paramètre doit être considéré pour ajuster l'estimation.

Autres techniques

Des techniques ont été développées comme la technique de comptage des micronoyaux dans les lymphocytes bloqués en cytokinèse qui permet d'évaluer une dose *a posteriori*. L'avantage de ce test est la rapidité de son analyse et la possibilité de la rendre automatique ; toutefois les micronoyaux ne sont pas spécifiques de l'irradiation.

Enfin d'autres méthodes de biodosimétrie rétrospective existent comme l'hybridation génomique directionnelle qui vise à détecter une inversion chromosomique *via* une hybridation *in situ* de chromosome (avec une limite de détection estimée à 200 mGy), la recherche de mutation somatique dont la plus répandue est l'analyse des mutations du gène de la glycophorine A. Ce système de dosage de la glycophorine A a été proposé comme un dosimètre cumulatif des expositions passées aux rayonnements (post Hiroshima). Mais il est soumis à de fortes variations individuelles qui rendent délicate l'estimation de la dose.

Applications des techniques de dosimétrie biologique

De nombreuses études ont utilisé la dosimétrie biologique rétrospective dans le but d'évaluer le niveau d'exposition ou pour le suivi de populations exposées. Cela concerne différentes sources d'exposition : essais nucléaires, bombe atomique, accidents nucléaires, contamination environnementale industrielle...

En résumé, les différentes stratégies de coloration des chromosomes par FISH sont les plus efficaces et fiables pour quantifier des aberrations chromosomiques stables (de type translocations ou inversions) et ainsi déterminer une dose d'irradiation reçue, alors que l'évaluation rétrospective par marquage Giemsa des aberrations chromosomiques instables (chromosomes dicentriques et anneaux) sous-estime la dose dans la mesure où ce taux décroît rapidement avec le temps et que l'incertitude, associée aux fortes doses, est importante. Le marquage FISH est considéré comme très fiable car, même cinquante années après exposition, le taux d'anomalies chromosomiques est supérieur au taux de base. Toutefois, la détection des translocations présente quelques limites. D'une part, la sensibilité de la détection des translocations et des inversions par FISH serait moindre que celle du test des dicentriques : certains n'accordent à la technique qu'une sensibilité se situant au-dessus de 300 mGy pour les translocations et au-dessus de 200 mGy pour les inversions. Une autre limite réside dans le fait que la méthode est essentiellement validée dans le cas d'exposition externe aux rayons γ de façon uniforme et relativement modérée. Dans le cas d'exposition interne aux radionucléides ou encore d'irradiation partielle, la dosimétrie biologique n'est donc pas suffisamment calibrée. L'utilisation d'approches de dosimétrie biologique pour des expositions inférieures à une centaine de mGy n'est pas informative.

Perspectives : Reconstructions dosimétriques

Au vu de l'analyse de la littérature sur la reconstruction dosimétrique, l'accès à l'ensemble des mesures de surveillance radiologique environnementale, après un inventaire systématisé des données, *via* une base de données centralisée serait un atout d'une part pour parfaire les hypothèses et les calculs des modèles de reconstruction dosimétrique et d'autre part pour affiner les estimations du degré d'exposition, tant au niveau des populations locales que des personnels civils et militaires.

S'agissant de la surveillance radiologique environnementale, disposer de mesures d'activité par isotope devrait permettre une estimation plus précise des doses que l'utilisation des mesures de dépôt au sol ($\text{Bq}\cdot\text{m}^{-2}$) en rayonnement bêta global. De plus, il pourrait être envisagé de réaliser de nouvelles mesures de radionucléides à vie longue (césium, strontium...) dans les biotopes (sols...) et la biocénose (coquilles de bénitiers...) de différentes zones géographiques afin d'effectuer une reconstitution plus fine de la contamination environnementale associée aux essais nucléaires et des doses reçues par les populations. Suite à la déclassification en 2013 de rapports sur les mesures de la radioactivité environnementale faites en Polynésie

française durant la période des essais nucléaires atmosphériques, les données de ces rapports pourraient être analysées dans le cadre de nouvelles études de dosimétrie afin d'améliorer les estimations initiales des doses reçues par les populations¹¹⁰. S'agissant du personnel ayant participé aux essais nucléaires, de nouvelles études prenant en compte les doses mesurées sur les dosimètres films ainsi que les résultats des anthropogammamétries seraient souhaitables.

Les doses reçues par les populations polynésiennes étant principalement dues à une exposition interne et les niveaux de doses estimés étant faibles (de l'ordre du mSv pour la dose efficace, et de l'ordre de quelques mGy à quelques dizaines de mGy pour la dose à la thyroïde), il semble logique qu'une technique de dosimétrie physique (la spectroscopie par résonance paramagnétique électronique [RPE] sur l'émail dentaire) n'ait pas été utilisée dans le contexte polynésien car elle n'est applicable que pour les expositions externes et permet d'estimer une dose cumulée depuis l'éruption des dents et au mieux des excès de dose de l'ordre de quelques dizaines de mGy. Pour autant, aucune considération technique majeure n'empêche de réaliser une étude de la dose externe cumulée sur toute la période des essais nucléaires atmosphériques, reçue par la population (tout au moins pour les îles les plus affectées par les retombées radioactives). Une dosimétrie biologique ne serait informative qu'en complément de modèles de calcul de dose qui prédiraient que certains individus aient pu avoir été exposés à des doses supérieures à 200 mGy. Par ailleurs, il pourrait être pertinent d'entreprendre une reconstitution des doses aux gonades des populations exposées, en raison notamment de la préoccupation exprimée en Polynésie française au sujet de possibles effets sur la descendance, suite à une exposition aux rayonnements ionisants.

Enfin, la surveillance radiologique environnementale pourrait être assortie d'une surveillance de la qualité des milieux vis-à-vis des contaminants chimiques afin de disposer de données sur l'exposition des populations par l'air, l'eau et les aliments.

110. Au début de l'année 2020, plusieurs travaux – précédemment cités dans la synthèse – ont été publiés à partir de données déclassifiées en 2013 :

- IRSN. Évaluation de l'exposition radiologique des populations de Tureia, des Gambier et de Tahiti aux retombées des essais atmosphériques d'armes nucléaires entre 1975 et 1981. Rapport IRSN/2019-00498 [Consulté le 15/01/2020 : <https://www.irsn.fr/>]

- Drozdovitch V, de Vathaire F, Bouville A. Ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests at Mururoa and Fangataufa atolls. *J Environ Radioact* 2020 ; 214-215 : 106176.

- Drozdovitch V, Bouville A, Taquet M, *et al.* Thyroid doses to french polynesians resulting from atmospheric nuclear weapons tests : estimates based on radiation measurements and population lifestyle data. *Health Phys* 2020, sous presse.

IV. DONNÉES ÉPIDÉMIOLOGIQUES SUR LES CONSÉQUENCES SANITAIRES D'UNE EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS IONISANTS

Cette partie expose tout d'abord l'approche épidémiologique générale des études relatives aux conséquences sanitaires d'une exposition aux radiations ionisantes. Elle présente ensuite les études épidémiologiques relatives aux conséquences sanitaires des essais nucléaires réalisés par plusieurs pays dans le monde.

Impact de l'exposition aux rayonnements ionisants sur la santé des populations : approche épidémiologique générale

Les études épidémiologiques permettent d'estimer de façon directe, dans les populations humaines, le risque sanitaire lié à leur exposition aux rayonnements ionisants. Lorsqu'elles sont de qualité suffisante (en termes de puissance des études, reconstitution précise et individuelle de l'exposition, prise en compte de facteurs de confusion, précision des données sanitaires...) et dès lors que les résultats sont convergents, ces études épidémiologiques contribuent pour une part déterminante à fonder un jugement de causalité entre une exposition et la survenue des pathologies observées¹¹¹. De plus, les études épidémiologiques analytiques permettent d'estimer l'ampleur et la forme de la relation exposition-risque. Les résultats de telles analyses peuvent contribuer à l'évaluation du niveau des conséquences sanitaires potentiellement liées à une exposition aux rayonnements ionisants.

Pathologies associées à l'exposition aux rayonnements ionisants

Cancer

L'exposition aux rayonnements ionisants est une cause établie de risque de différents cancers. De manière dépendante de l'âge lors de l'irradiation, de la dose et de son débit, ainsi que de la latence propre à chaque tissu, l'irradiation peut augmenter le risque de presque tous les types de cancer. Toutefois, en l'état actuel des connaissances, il existe un certain nombre de types et localisations de cancers dont il n'est pas avéré qu'ils peuvent résulter d'une exposition aux radiations. C'est le cas notamment des cancers du rectum, de la prostate, du pancréas et du col utérin, ainsi que du lymphome de Hodgkin

111. Les études sur les mécanismes cellulaires et moléculaires contribuent également à établir une relation de causalité (voir la partie VI dédiée aux mécanismes dans cette synthèse).

et de la leucémie lymphocytaire chronique. Il est toutefois possible qu'une relation causale entre la survenue de ces cancers et une exposition aux rayonnements ionisants n'ait pas encore été prouvée du fait d'un temps de latence (entre l'irradiation et l'apparition d'un cancer radio-induit) qui pourrait être très long. Il faut également tenir compte du fait que l'excès de risque de cancers attribué aux rayonnements ionisants ne peut être détecté si le taux d'incidence est très bas surtout aux jeunes âges.

L'effet de l'exposition aux rayonnements ionisants sur le risque de cancers s'explique par différents mécanismes (par exemple : mutations induites dans l'ADN, qui peuvent concerner des gènes impliqués dans la genèse de cancers) qui sont développés dans la partie dédiée aux effets cellulaires et moléculaires d'une exposition aux rayonnements ionisants.

Maladies cardiovasculaires

Des études portant sur des populations diverses (survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, travailleurs de la filière nucléaire, « liquidateurs » de Tchernobyl, riverains de la rivière Techa et travailleurs du complexe nucléaire Mayak dans l'Oural) concluent à un risque de maladie cardiovasculaire associé à l'exposition aux radiations ionisantes. Des observations allant dans le même sens ont été rapportées à partir de patients atteints de cancer traités par radiothérapie, mais elles sont plus difficiles à généraliser en raison de l'existence même de la maladie qui a nécessité un tel traitement, lequel implique le plus souvent de fortes doses d'irradiation. L'association entre l'exposition aux radiations ionisantes et les maladies cardiovasculaires est moins bien établie que pour le cancer car les mécanismes biologiques ne sont pas encore bien compris, en particulier pour les faibles doses¹¹².

Cataractes

Différentes études portant sur des populations variées, avec des circonstances d'exposition comprenant tant les expositions instantanées que les expositions prolongées à faibles débits de dose, ont rapporté une association entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de cataractes (au stade précoce), y compris à des doses de l'ordre de 100-250 mGy (aucune étude n'a montré d'effets en deçà de 100 mGy).

112. Il est désormais communément admis que le domaine des « faibles doses » est défini par des doses inférieures ou égales à 100 mSv (voir notamment : UNSCEAR. Biological mechanisms of radiation action at low doses. A white paper to guide the scientific Committee's future programme of work. 2012).

Relation dose-réponse

Une difficulté de l'estimation du risque est que l'impact sanitaire principal des expositions est en règle générale le produit de faibles expositions ou doses reçues par une large population, les fortes doses ne concernant qu'une partie très restreinte de la population à risque. L'impact en population des fortes doses est limité en comparaison de celui des faibles doses (figure 2). La connaissance de l'allure de la relation dose-réponse aux faibles doses constitue donc un enjeu important¹¹³.

Les études épidémiologiques récentes sur les cinq types de populations mentionnés précédemment (survivants des bombardements atomiques de d'Hiroshima et Nagasaki, travailleurs de la filière nucléaire, « liquidateurs » de Tchernobyl, riverains de la rivière Techa et travailleurs du complexe nucléaire Mayak, dans l'Oural) permettent d'approcher au mieux ce qui se passe à faible ou relativement faible dose. Il s'agit d'études de cohortes, donc un protocole adapté, suivies sur de longues durées, dont les effectifs sont importants et qui disposent d'estimations individuelles sur les doses reçues et sur d'autres facteurs de risque pouvant influencer la survenue de cancers et de maladies cardiovasculaires.

Cancer

En dépit de circonstances d'exposition différentes (doses reçues instantanément lors de bombardements atomiques ou de manière prolongée chez les travailleurs du nucléaire, les riverains de la Techa ou pour les « liquidateurs » de Tchernobyl), l'excès de risque relatif estimé de décès par cancer solide pour une vie entière se situe dans les différentes cohortes autour de 50 % par Gy. Le risque est modulé par l'âge au moment de l'exposition : à dose égale, il est d'autant plus marqué que l'individu a été exposé jeune. L'allure de la relation dose-réponse pour ces cancers est également très similaire d'une cohorte à l'autre, y compris à très faible dose¹¹⁴.

Pour la plupart des types de leucémie, le pic d'incidence et le pic de mortalité surviennent une dizaine d'années après l'exposition et diminuent par la suite, contrairement aux cancers solides en général. Comme pour ces derniers,

113. Les effets aux faibles doses étant ténus, ils ne sont pas observables. Il s'agit donc d'extrapoler à partir des données du domaine observable ce qui est susceptible de se produire dans le domaine non observable. Différents modèles mathématiques d'extrapolation s'ajustent de manière satisfaisante aux données dans le domaine observable. La qualité de cet ajustement est jugée sur la base d'un test statistique d'adéquation.

114. L'UNSCEAR a établi une échelle des valeurs de doses reçues dans le contexte d'une exposition globale aiguë (c'est-à-dire une dose reçue par le corps entier lors d'une irradiation unique). Dans cette échelle, les « très faibles doses » sont comprises entre 0 et 20 mSV.

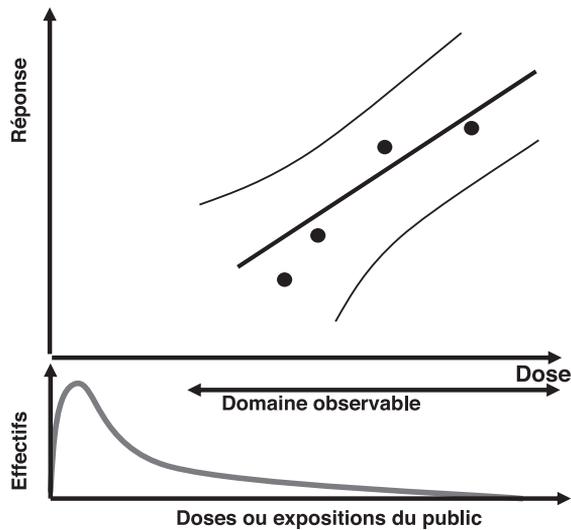


Figure 2 : Domaine observable et situation fréquente de distribution des expositions du public (Inserm, 2005)

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

l'excès de risque de leucémie est très largement dépendant de l'âge à l'exposition. Le modèle de relation dose-réponse linéaire-quadratique permet d'estimer que l'excès de risque relatif de survenue de leucémie chez un survivant d'Hiroshima et de Nagasaki de 70 ans exposé à l'âge de 30 ans est de 79 % par Gy. L'étude d'une cohorte internationale de travailleurs du nucléaire (INWORKS) conclut pour sa part à un risque de leucémie (hors leucémie lymphoïde chronique) multiplié par un facteur d'environ 4 pour une dose reçue à la moelle osseuse de 1 Gy en considérant un délai de latence minimal de deux ans entre exposition et expression du risque. Les expositions des personnes de cette cohorte étaient étalées dans le temps, contrairement à l'exposition instantanée à Hiroshima et Nagasaki.

Quels que soient les types de cancer radio-induits, les études épidémiologiques récentes suggèrent une relation dose-réponse sans seuil¹¹⁵. Si l'on retient cette hypothèse, toute dose, même minime, est porteuse d'excès de risque. Les recommandations de gestion du risque radiologique par la Commission

115. Afin d'éviter tout risque de confusion pour le lecteur, précisons que dans le cas où des seuils de dose sont observés en épidémiologie, ces seuils ne sont pas forcément les mêmes en toxicologie (expérimentations animales, cellules...). Précisons également que ces seuils ne doivent pas être confondus avec les seuils de détectabilité.

Internationale de Protection Radiologique sont fondées sur ce principe. Le jeune âge à l'irradiation majore le risque de cancer.

Maladies cardiovasculaires

Dans les cohortes précitées, il existe une association entre les faibles doses et les faibles débits de doses de rayonnements ionisants et le risque de cardiopathie ischémique. Pour les autres atteintes cardiovasculaires (telles que l'accident vasculaire cérébral), l'association est moins certaine.

Les estimations d'excès de risque de décès suite à l'exposition aux rayonnements ionisants pour les maladies cardiovasculaires sont très voisines de celles obtenues pour les cancers. Les données disponibles à l'heure actuelle ne permettent pas de trancher quant à l'existence ou non d'un seuil pour la survenue des maladies cardiovasculaires.

Fraction de risque attribuable

La fraction de risque attribuable est une estimation du pourcentage de cas de pathologie évités en l'absence d'exposition. Par exemple, chez les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, le pourcentage de cas de cancers solides attribuable à l'exposition aux rayonnements ionisants pour l'ensemble des doses au-dessus de 0,005 Gy est de 10 % pour les deux sexes, plus marqué chez les femmes (13 %) que chez les hommes (6 %). Pour les leucémies, la fraction de décès attribuable décroît de 67 % (décennie initiale de suivi : 1950-1960) à 34 % (décennie 1991-2000).

Le risque de mortalité attribuable pour ce groupe de doses est estimé à 1 % pour les maladies cardiovasculaires dans leur ensemble, et à 1,5 % pour l'infarctus du myocarde.

Études épidémiologiques sur les conséquences sanitaires des essais nucléaires sur les populations

Entre 1946 et 1980, les États-Unis, l'ex Union soviétique, le Royaume-Uni, la France et la Chine ont effectué 543 essais nucléaires atmosphériques totalisant une puissance équivalente à celle de 440 mégatonnes de TNT (Trinitrotoluène)¹¹⁶. Ces essais ont eu lieu quasiment exclusivement sur 16 sites, situés dans neuf pays sur tous les continents. Les sites du Nevada (États-Unis)

116. Selon les publications, le nombre d'essais rapportés ainsi que la puissance des tirs peuvent varier légèrement.

et de Semipalatinsk (Kazakhstan) sont ceux où le plus grand nombre d'essais nucléaires ont été réalisés, bien qu'il ne s'agisse pas des plus puissants, lesquels ont été menés dans les îles Marshall (États-Unis) et en Nouvelle Zemble (ex Union soviétique). Selon les études, les doses d'irradiation reçues par les populations n'ont pas toujours été reconstituées. Lorsqu'elles l'ont été, la reconstitution a été faite avec plus ou moins de précision.

Essais nucléaires réalisés en Polynésie française

Études sur les populations

Plusieurs études épidémiologiques sur les conséquences sanitaires des essais nucléaires ont été menées en Polynésie française. Ces études se répartissent en deux catégories :

- les études descriptives sur la mortalité et l'incidence de différentes pathologies (cancer de la thyroïde et autres tumeurs malignes), qui ne prennent pas en compte l'exposition (au total cinq études) ;
- les études analytiques, telles les études cas-témoins ; il s'agit ici d'une seule étude portant sur différents facteurs de risque de survenue d'un cancer de la thyroïde.

L'étude descriptive sur la mortalité par cancer en Polynésie française n'a pas mis en évidence d'excès de mortalité globale dans la population polynésienne par rapport aux populations autochtones maories (Nouvelle-Zélande) et hawaïennes pour la période de 1984 à 1992. Elle a également analysé la mortalité par cancer de la thyroïde et a rapporté qu'elle était plus élevée chez les Polynésiens que chez les Maoris et les Hawaïens. Cependant, les résultats de cette étude sont peu concluants en raison des incertitudes sur les causes de mortalité et du petit nombre de décès observés. De manière générale, les études de mortalité sont peu informatives sur le cancer de la thyroïde car le taux de survie de ce type de cancer est élevé et les patients décèdent le plus souvent d'autres causes. Les études d'incidence permettent de lever cette limite.

Les études descriptives sur l'incidence des cancers en Polynésie française ont porté sur la période 1985-1995 et se sont principalement intéressées au cancer de la thyroïde et aux différentes formes de leucémies car ces types de cancers sont documentés comme particulièrement radio-inductibles. L'incidence globale de cancer était similaire à celle observée chez les Hawaïens, mais 25 % moins élevée que chez les Maoris. L'incidence du cancer de la thyroïde était plus élevée sur la période considérée (avec au total 153 cas) que dans les deux populations de référence (Maoris de Nouvelle-Zélande et Hawaïens).

de la thyroïde étaient difficilement attribuables à l'exposition à l'iode radioactif provoquée par les retombées des essais nucléaires et ne dépendaient pas de l'âge de la population au moment des essais nucléaires. Ces taux d'incidence du cancer de la thyroïde étaient 2,4 fois plus élevés pour les personnes nées avant 1950, qui n'avaient donc pas été exposées à d'éventuelles retombées radioactives pendant leur enfance ou leur adolescence, et 2,2 fois plus élevés pour le groupe de sujets nés après cette date et susceptibles d'avoir subi des retombées pendant leur jeune âge. Les observations les plus récentes sur la période 1998-2002 ont confirmé que l'incidence du cancer de la thyroïde en Polynésie française est l'une des plus élevées au monde. Le taux pour les femmes a été évalué à 37,4/100 000. L'étude sur les leucémies chez les enfants en Polynésie française entre 1990 et 1995 n'a pas mis en évidence d'incidence accrue de ces pathologies par rapport à celle observée chez les Maoris de Nouvelle-Zélande ou chez les Hawaïens. L'incidence de la leucémie aiguë non lymphocytaire était plus élevée entre 1985 et 1989 qu'entre 1990 et 1995. Toutefois, cette observation est basée sur un petit nombre de cas (13 seulement) sur l'ensemble de la période d'étude.

Les résultats de ces études descriptives reposant sur des comparaisons de l'incidence des cancers dans des populations issues de plusieurs pays ne permettent pas de conclure de façon certaine en raison des différences d'accès aux soins médicaux et de la variabilité de l'exhaustivité et de la qualité des Registres. Ils sont basés sur un petit nombre de cas et parfois un temps d'observation court. Le Pacifique est connu comme étant une zone où l'incidence du cancer de la thyroïde est particulièrement élevée. Cependant, des facteurs tels que la consommation alimentaire d'iode par les fruits de mer, une prédisposition génétique, l'excès de poids ou, plus récemment, la surveillance diagnostique accrue du cancer de la thyroïde peuvent expliquer les différences d'incidence observées. Les études descriptives n'incluent pas d'informations individuelles sur certains facteurs de risque présumés, y compris une possible exposition aux rayonnements ionisants, et ne peuvent donc pas permettre d'établir la (ou les) raison(s) de l'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde en Polynésie française.

Par conséquent, des études analytiques tenant compte d'informations plus ou moins individualisées sur l'exposition aux rayonnements et sur d'autres facteurs susceptibles de contribuer à l'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde peuvent aider à mieux comprendre l'étiologie du phénomène.

Une seule étude cas-témoins a été menée pour évaluer l'impact potentiel des retombées des essais nucléaires atmosphériques ainsi que d'autres facteurs de risque sur l'incidence élevée du cancer de la thyroïde en Polynésie française. Elle a inclus 229 cas atteints d'un cancer de la thyroïde, diagnostiqués entre

1981 et 2003, c'est-à-dire la plupart des cas diagnostiqués durant cette période et vivants au moment de la réalisation de l'étude, et 373 témoins sélectionnés dans le Registre polynésien de naissance et appariés selon l'âge et le sexe. L'étude a procédé à une reconstruction des doses individuelles liées à l'exposition. La dose moyenne à la thyroïde avant l'âge de 15 ans était d'environ 1,8 mGy, dose qui peut être considérée comme très faible. Malgré ce faible niveau de dose, il a été observé un risque croissant de cancer de la thyroïde avec l'augmentation de la dose thyroïdienne reçue avant l'âge de 15 ans. Cette tendance persistait lorsque les microcarcinomes (principalement associés à une surveillance diagnostique intense) étaient exclus. Comme l'incidence du cancer de la thyroïde est beaucoup plus élevée chez les femmes, il est vraisemblable que les facteurs hormonaux et associés à la grossesse jouent un rôle dans le risque de survenue. L'augmentation du risque par unité de dose de rayonnement thyroïdien s'est avérée plus élevée chez les femmes qui ont eu par la suite plus de quatre grossesses que chez les autres. L'étude présentait certaines limites : les doses reconstituées, plutôt faibles (la dose moyenne sur la vie était de 2,6 mGy), étaient associées à des incertitudes élevées basées sur un nombre limité de mesures disponibles de la contamination environnementale¹¹⁷, impactant la puissance de l'étude.

Parmi les autres facteurs de risque étudiés, le régime alimentaire traditionnel polynésien et la consommation de cassava (aliment goitrogène) et d'aliments provenant de la mer contenant l'iode nécessaire à la production d'hormones thyroïdiennes avaient un effet protecteur sur le risque de cancer de la thyroïde. Le surpoids, en particulier son apparition précoce, une taille élevée, la ménopause naturelle ou artificielle et les antécédents familiaux de cancer de la thyroïde augmentaient le risque de cancer de la thyroïde. La susceptibilité génétique dans la population de Polynésie française a également été étudiée en évaluant la contribution de différentes variations génétiques. Bien qu'un lien clair n'ait pu être établi entre l'incidence élevée et les polymorphismes génétiques¹¹⁸ impliqués dans la sensibilité au cancer de la thyroïde différencié¹¹⁹ dans

117. En février 2020, Drozdovitch et coll. ont publié une étude portant sur le dépôt au sol des radionucléides en Polynésie française, à partir de données de rapports déclassifiés en 2013 (Drozdovitch V, de Vathaire F, Bouville A. Ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests at Mururoa and Fangataufa atolls. *J Environ Radioact* 2020 ; 214-215 : 106176). Dans cette étude, Drozdovitch et coll. font référence à leur publication portant sur de nouvelles estimations des doses à la thyroïde dans la population de Polynésie française (Drozdovitch V, Bouville A, Taquet M, *et al.* Thyroid doses to french polynesians resulting from atmospheric nuclear weapons tests : estimates based on radiation measurements and population lifestyle data. *Health Phys* 2020, sous presse).

118. Variation entre individus dans la séquence de gènes.

119. Les cancers de la thyroïde différenciés sont constitués par deux types principaux : le carcinome papillaire et le carcinome folliculaire (moins fréquent).

d'autres populations, certains polymorphismes semblaient indiquer des profils différents de ceux des populations européennes étudiées.

L'étude comporte les limites méthodologiques des études cas-témoins, en particulier le biais de rappel qui affecte la précision de l'évaluation de l'exposition aux radiations ionisantes.

Différentes conclusions peuvent être tirées :

- des données d'incidence du cancer plus récentes et plus complètes sont nécessaires pour déterminer si les taux d'incidence du cancer de la thyroïde observés en Polynésie française demeurent élevés ;
- l'incidence du cancer thyroïdien en Polynésie est parmi les plus élevées dans le monde. Aussi, il est nécessaire de mieux comprendre l'impact de l'ensemble des facteurs de risque du cancer de la thyroïde, en particulier ceux non évalués jusqu'à présent (impact du dépistage, conditions de surveillance diagnostique...) ;
- davantage d'informations sur les mesures de la radioactivité environnementale effectuées après les essais nucléaires sont nécessaires pour réduire les incertitudes sur les doses estimées ;
- des doses de radioactivité à la thyroïde plus précises pourraient mieux décrire l'association entre la dose et le risque potentiel de cancer de la thyroïde en Polynésie française mais les doses *a priori* sont très faibles et une telle association est donc très difficile à mettre en évidence, surtout en présence d'une surveillance diagnostique intensive.

Études sur le personnel militaire français

Une étude de mortalité (approche moins sensible qu'une analyse s'appuyant sur les cas de maladie n'entraînant pas forcément de décès) a été réalisée sur une cohorte de 32 550 vétérans présents sur les sites d'expérimentations nucléaires de la France dans le Pacifique (CEP) entre 1966 et 1996 et ayant bénéficié d'une surveillance dosimétrique externe. Cependant, les doses individuelles n'ont pas été reconstituées. La mortalité totale et la mortalité par cause ont été comparées à la mortalité de la population française à l'aide de ratios standardisés de mortalité. Parmi les vétérans disposant d'un enregistrement de surveillance par dosimètre externe, la présence sur les sites du CEP ne constituait pas un facteur d'augmentation de la mortalité par rapport à la population nationale. Cependant, un risque accru de mortalité par hémopathies malignes a été mis en évidence chez les vétérans qui présentaient une dosimétrie non nulle, mais l'absence d'étude de relation dose-effet, due à l'indisponibilité des dosimétries individuelles, limite la portée de cette conclusion.

Une étude de l'incidence des affections de longue durée (ALD) parmi les membres de la cohorte de vétérans a fait suite à cette étude de mortalité. La population concernée était composée de 18 717 vétérans toujours vivants en 2003. Les cancers ont été les premières causes d'ALD, avec 30 % des pathologies prises en charge ; le taux d'incidence d'ALD tous cancers confondus est le même que celui de la population générale. La comparaison des taux d'incidence des ALD effectuée entre les vétérans avec dosimétrie inférieure au seuil de détection et ceux avec dosimétrie supérieure au seuil de détection ne montre pas d'excès sauf pour la sclérose en plaques (présentant un nombre de cas réduit : 8 cas) et le cancer du péritoine et du rétro-péritoine, deux pathologies pour lesquelles le nombre de cas est très réduit. Cette étude n'a inclus que les vétérans toujours vivants au 1^{er} janvier 2003 et ne s'intéressait qu'à une période de suivi limitée (2003-2008) et à distance de l'exposition. En raison de ces limitations, il est possible qu'une éventuelle augmentation de certains types de leucémie ayant une courte période de latence n'ait pas pu être détectée dans cette étude. La taille de la cohorte n'était pas suffisante pour conférer à l'étude une puissance statistique satisfaisante pour détecter de faibles excès de risque. Enfin, l'absence de disponibilité des dosimétries individuelles ne permet qu'une comparaison très brute entre les vétérans qui ont eu au moins une dosimétrie supérieure au seuil de détection et les autres, ce qui est insuffisant dans ce type d'étude.

Essais nucléaires réalisés sur d'autres territoires du Pacifique

Îles Marshall

Entre 1946 et 1958, le territoire des îles Marshall a constitué un des sites d'essais nucléaires menés par les États-Unis. Le 1^{er} mars 1954, l'exposition la plus significative résultait de l'essai nucléaire de la bombe à hydrogène Castle Bravo sur l'atoll de Bikini.

Au cours des premières années, de nombreux programmes de surveillance sanitaire ont été menés, mais seulement 2 études épidémiologiques reposent sur la population exposée lors de l'essai nucléaire Castle Bravo :

- l'étude de cohorte rétrospective de maladie thyroïdienne bénigne menée en 1983-1985 ;
- l'étude transversale de la prévalence de maladie thyroïdienne bénigne et de cancer de la thyroïde entre 1993 et 1997, ciblant une population similaire à celle de la première étude.

La première étude était basée sur 7 266 sujets examinés dont 2 273 avaient été exposés. La distance de l'atoll de Bikini a été utilisée comme indicateur

indirect de la dose d'iode radioactif et était inversement associée à un risque accru de nodules thyroïdiens. La deuxième étude visait à déterminer la prévalence du cancer de la thyroïde chez les Marshalliens qui vivaient dans les îles pendant la période des essais nucléaires. Parmi les Marshalliens examinés pour maladie de la thyroïde en 1993-1997, 5 821 étaient éligibles pour inclusion dans l'étude. La prévalence du cancer de la thyroïde était élevée : un homme et deux femmes sur 100 résidents ont fait l'objet d'un diagnostic de cancer de la thyroïde. Les limites de cette étude étaient l'incertitude de la dose à la thyroïde et l'auto-sélection des participants à l'étude (seules les personnes les plus exposées ont accepté de participer à l'étude).

Le *National Cancer Institute* des États-Unis a estimé que les résidents permanents des atolls du nord avaient reçu des doses externes allant de quelques centaines à plus de 1 000 mGy. Les doses annuelles ont été utilisées pour établir des estimations de risque de cancer pour les résidents permanents ainsi que pour les groupes de population marshalliens qui ont été relogés. Il ne s'agit pas d'une étude épidémiologique d'observation mais d'une estimation (ou de la prévision) du risque de cancer (de la fraction de risque attribuable) sur la base des connaissances disponibles. Par type de cancer, les estimations ponctuelles du risque attribuable variaient selon les zones géographiques, de 12 % à 95 % pour le cancer de la thyroïde, de 2 % à 78 % pour les leucémies et de 1 % à 55 % pour l'ensemble des cancers.

Kiribati

Les îles Christmas et Malden ont été des sites d'essais nucléaires des États-Unis et du Royaume-Uni. Six essais nucléaires ont été réalisés par le Royaume-Uni entre 1957 et 1958 et 24 par les États-Unis en 1962 sur l'île Christmas. Trois essais nucléaires britanniques ont eu lieu près de Malden Island. Selon une évaluation de l'UNSCEAR, les retombées locales auraient été minimales à la suite de ces essais nucléaires. La quantité d'informations disponibles pour ces sites est insuffisante pour fournir une évaluation détaillée des expositions aux rayonnements ou de leurs effets sanitaires sur la population locale.

Monte Bello, Emu et Maralinga (Australie)

Le Royaume-Uni a effectué 12 essais nucléaires entre 1952 et 1957 sur trois sites australiens : les îles Monte Bello, Emu et Maralinga. Ces essais ont abouti à une contamination résiduelle autour des sites d'Emu et Maralinga. Les estimations des expositions externes locales n'ont pas été réalisées pour les premiers essais ; pour les essais de 1956 et 1957, les doses efficaces externes

étaient inférieures à 1 mSv. Des estimations des expositions internes ont également été effectuées pour l'ensemble de la population australienne. La dose efficace moyenne était de 70 μ Sv, dont 83 % étaient dus à des expositions internes. Aucune étude sur les conséquences sur la santé de la population locale n'a été réalisée.

Études sur le personnel militaire d'autres pays exposés dans le Pacifique

Une étude épidémiologique a été mise en place dans les années 1980 sur plus de 20 000 participants britanniques au programme d'essais nucléaires atmosphériques. Cette large cohorte a été établie avec un groupe témoin (non exposé) étroitement apparié. Trois analyses de la mortalité et de l'incidence du cancer ont couvert la période de suivi jusqu'à la fin de 1998. L'un des résultats constants des trois analyses est l'effet dit « effet soldat en bonne santé », selon lequel la mortalité par cause générale est plus faible que dans la population générale, mais semblable à celle observée chez les témoins militaires appariés. Quand l'incidence est considérée, et en distinguant les types de cancers, les études font ressortir un risque plus élevé de leucémies autres que la leucémie lymphoïde chronique chez le personnel exposé.

Une étude portant sur le personnel de la marine royale de Nouvelle-Zélande, 528 hommes ayant participé aux essais nucléaires en 1957 et 1958 aux îles Malden et Christmas (Kiribati) appariés à un groupe témoin composé de 1 504 hommes, a conclu que les marins qui ont participé aux essais nucléaires avaient un risque plus élevé de leucémie et d'autres cancers hématologiques par rapport à ceux qui n'avaient pas participé. Compte tenu du faible effectif observé et de la perte d'environ 10 % d'hommes du suivi, ces conclusions sont incertaines.

Une étude de cohorte rétrospective comprenant 10 983 participants a été réalisée pour analyser la mortalité et l'incidence du cancer des participants australiens à des essais nucléaires menés par le Royaume-Uni en Australie et pour identifier toute association avec l'exposition à des rayonnements ionisants. La dose moyenne cumulée estimée par un groupe de radiophysiciens était de 2,8 mSv. Le taux de mortalité par cancer était de 18 % supérieur au taux de la population générale et le taux d'incidence du cancer était de 23 % supérieur. Il n'y avait pas de tendance à l'augmentation de l'incidence des cancers avec la dose reçue. Toutefois, les niveaux d'exposition attribués aux participants étaient soumis à une grande incertitude qui peut réduire la capacité de l'étude à détecter les effets des rayonnements ionisants.

Plusieurs études ont tenté d'évaluer les risques de mortalité chez le personnel militaire américain ayant participé à des essais nucléaires dans le Pacifique.

Une étude des 8 554 anciens combattants de la Marine ayant participé à l'opération « Hardtack » au Centre d'Essais du Pacifique en 1958 a été menée pour déterminer s'ils présentaient un risque de mortalité pour certains cancers plus élevé par rapport à la mortalité de 14 625 anciens combattants de la Marine qui n'ont pas participé aux essais nucléaires. Parmi les 1 094 hommes ayant reçu des doses supérieures à 10 mSv, il a été constaté un excès de risque de mortalité de 42 % pour tous les types de cancer (bien que basé sur un petit nombre de décès). Une autre étude de mortalité par cancer a porté sur les 1 010 anciens combattants américains ayant reçu les doses de rayonnement gamma les plus élevées (≥ 50 mSv) lorsqu'ils participaient à l'opération « Hardtack ». Elle montre que la mortalité toutes causes confondues et la mortalité liée à tous les cancers lymphopoiétiques étaient significativement plus élevées chez les participants les plus exposés par comparaison aux témoins. L'étude portant sur 40 000 participants à l'essai nucléaire Crossroads à l'atoll de Bikini en 1946 a révélé une mortalité légèrement supérieure (de 5 %, $p < 0,001$) chez les participants par comparaison aux non-participants. De faibles augmentations statistiquement non significatives ont été observées concernant la mortalité des participants pour toutes les tumeurs malignes (1,4 %) et la leucémie (2 %).

La plupart des études sur le personnel militaire partagent le même inconvénient : les données de dosimétrie individuelle sont indisponibles ou de qualité insuffisante pour permettre une évaluation des relations dose-réponse. Nombre de ces études souffrent d'un effectif trop restreint pour détecter les effets de faibles doses. Elles analysent principalement la mortalité ; le caractère incomplet et imprécis des causes de décès ajoute aux faiblesses de ces études et les résultats sont difficiles à interpréter. Néanmoins, une tendance commune à l'augmentation de la mortalité par leucémies et de l'incidence de ces pathologies et d'autres hémopathies malignes a été rapportée.

Essais nucléaires réalisés au Nevada et à Semipalatinsk

Les essais nucléaires atmosphériques réalisés par les États-Unis sur les sites du Nevada, et plus encore ceux réalisés par l'ex Union soviétique sur le site de Semipalatinsk (Kazakhstan), ont exposé certaines populations à des retombées radioactives significatives.

Il peut être considéré comme établi que les essais nucléaires atmosphériques réalisés sur ces deux sites ont augmenté l'incidence des cancers et des nodules de la thyroïde et des leucémies dans les populations des villages contaminés par leurs retombées radioactives. Concernant les essais nucléaires réalisés à Semipalatinsk, il a été estimé que le risque de nodule thyroïdien augmentait

significativement avec la dose à la thyroïde ; une étude plus récente (2015) prenant en compte les résultats d'une nouvelle dosimétrie et la nature des incertitudes (partagées ou individuelles) a conduit à réévaluer à la hausse le coefficient de risque pour les nodules thyroïdiens. Les coefficients étaient plus importants pour les cancers que pour les nodules, mais la relation dose-effet n'était pas significative, du fait du faible nombre de cancers thyroïdiens ($n = 24$).

Pour les autres cancers, il est plus difficile de conclure en ce qui concerne les essais du Nevada car, d'une part, les deux seules études réalisées (en 1984 et 1987) ont conduit à des résultats contradictoires et, d'autre part, les faibles niveaux de doses reçues par les populations des comtés contaminés empêchent de se prononcer de manière catégorique. Des études de cohorte ont rapporté que les retombées des essais de Semipalatinsk ont induit d'autres cancers, en particulier du poumon, de l'estomac et de l'œsophage, mais aussi, vraisemblablement, du sein.

Il n'a pas été réalisé d'études sur d'autres pathologies chroniques que le cancer dans les populations des villages contaminés par les essais nucléaires du Nevada. Ceci s'explique probablement par le fait que les scientifiques ont jugé que les faibles niveaux de doses reçues aux organes autres que la thyroïde ne justifiaient pas la réalisation d'études lourdes et complexes. Il faut cependant noter que la dernière étude épidémiologique portant sur les cancers (autres que celui de la thyroïde) date de 1987, époque où l'étude des effets non cancéreux des radiations ionisantes ne faisait que commencer.

Malgré l'absence de relation dose-effet dans les analyses limitées à certains villages contaminés par les retombées des essais nucléaires du Kazakhstan, il est très probable que l'excès de pathologies cardiaques observées dans les populations de ces villages, par rapport aux villages non contaminés, soit dû à ces retombées ; le risque d'hypertension artérielle essentielle était également fortement augmenté dans ces villages.

Les résultats des études sur les militaires ayant participé aux essais du Nevada sont difficiles à interpréter. Ceux concernant les militaires n'ayant pas participé au test Smoky, le plus contaminant, sont cohérents étant donné les doses reçues de l'ordre de quelques mGy, et conduisent à conclure à une absence d'excès de décès par cancer ou autres pathologies induits par ces essais. Pour les militaires qui ont participé au test Smoky, il est plus difficile de conclure. En effet, d'un côté, l'excès de mortalité par cancer et leucémie observé par rapport à la population générale peut difficilement être attribué à une autre cause que la participation à ces essais. Mais d'autre part, il est étonnant qu'aucune relation dose-effet n'ait été mise en évidence, alors que

leur reconstruction dosimétrique, basée sur le port de dosimètres, est de fait plus précise que celles réalisées pour la population générale.

À ce jour, aucune étude n'a été réalisée sur les personnels militaires ayant travaillé sur le site de Semipalatinsk¹²⁰, et il est probable qu'avec le temps écoulé depuis la fin des essais atmosphériques sur ce site, une telle étude soit désormais très difficile à réaliser.

Éléments de comparaison entre les différents sites d'essais nucléaires

Soixante-sept essais nucléaires américains ont été réalisés sur les îles Marshall (situées au cœur de l'océan Pacifique) sur la période 1946-1958 ; pour 20 d'entre eux, des populations civiles ont été exposées. Dans une étude récente, les doses ont été estimées pour 26 groupes d'individus habitant sur 23 atolls et îles. Les estimations de doses annuelles entre 1948 et 1970 ont été calculées pour des personnes représentatives de chaque groupe, c'est-à-dire des personnes ayant des habitudes de vie, une alimentation et des caractéristiques anthropomorphiques considérées comme représentatives de leur âge (1 an, 1-2 ans, 3-7 ans, 8-12 ans, 13-17 ans et adultes) et genre. Les doses ont été estimées pour 3 voies d'exposition :

- l'exposition externe due au dépôt au sol ;
- la contamination interne issue des retombées immédiates (63 radionucléides considérés) ;
- la contamination interne chronique issue de la présence des radionucléides à vie longue (⁵⁵Fe, ⁶⁰Co, ⁶⁵Zn, ⁹⁰Sr et ¹³⁷Cs).

Les doses totales absorbées par les différents organes sur l'ensemble de la période 1948-1970 varient en fonction de l'année de naissance. Les personnes adultes au moment des essais nucléaires ont reçu des doses beaucoup plus faibles que les jeunes enfants. Les doses à la thyroïde varient de 33 mGy pour les adultes de Majuro à 23 000 mGy pour les enfants de Rongelap. Ainsi, les doses estimées pour la population des îles Marshall apparaissent jusqu'à plus de 100 fois supérieures aux doses estimées pour la population polynésienne.

S'agissant des essais nucléaires atmosphériques réalisés par les États-Unis sur les sites du Nevada et ceux réalisés par l'ex Union soviétique sur le site de Semipalatinsk, il est considéré de manière générale que les doses reçues par

120. Il n'existe aucune information sur les doses reçues par les soldats de l'armée soviétique, car les archives ont été récupérées par l'armée russe après la fermeture du site d'essai par le Kazakhstan.

les populations contaminées à proximité du site du Nevada, soit de quelques dizaines à quelques centaines de mGy à la thyroïde, et de quelques mSv à quelques dizaines de mSv au reste du corps, sont au moins 10 fois inférieures à celles reçues par leurs homologues au Kazakhstan.

Les études menées pour évaluer l'effet potentiel de l'exposition aux retombées radioactives dans diverses populations ont utilisé différentes approches et ont recherché différents effets potentiels sur la santé, bien que la plupart de ces études ont porté un intérêt particulier aux maladies thyroïdiennes malignes et bénignes chez les personnes exposées durant l'enfance. En raison des doses plus élevées reçues par la thyroïde dans les populations exposées autour du site de Semipalatinsk et aux îles Marshall, les études menées dans ces zones étaient plus susceptibles d'établir une relation dose-réponse. Toutefois, l'étude transversale menée aux îles Marshall a utilisé des évaluations de doses très incertaines, ce qui réduit la crédibilité des résultats. Les estimations de doses plus précises développées pour les îles Marshall ont été utilisées uniquement pour la prévision des risques de cancer de la thyroïde (lesquels étaient assez élevés) qui n'ont jamais été confirmés dans une étude observationnelle. L'étude à Semipalatinsk a montré une relation très claire entre la survenue de nodules thyroïdiens et la dose thyroïdienne, mais était de taille trop faible pour étudier les cancers, plus rares que les nodules thyroïdiens. En Polynésie française, l'impact de faibles doses sur le risque de cancer de la thyroïde est très difficile à mettre en évidence, malgré une étude plus précise que celles effectuées dans les autres pays, qui permettait de contrôler les autres facteurs de risque potentiels, tels que l'alimentation, la taille, le surpoids, des facteurs hormonaux, une activité diagnostique accrue et des polymorphismes génétiques. Il est important de noter que d'une manière générale, les estimations rétrospectives qui ont été réalisées montrent que les doses reçues par les populations polynésiennes exposées aux retombées de l'ensemble des 41 essais nucléaires atmosphériques réalisés par la France¹²¹ sont de l'ordre du mSv et de l'ordre de quelques mGy à quelques dizaines de mGy pour la dose à la thyroïde, soit environ 10 fois inférieures à celles reçues par les populations exposées aux retombées des essais nucléaires réalisés dans le Nevada par les États-Unis et d'environ 100 fois inférieures à celles reçues par les populations exposées aux retombées des essais nucléaires réalisées par l'ex Union soviétique dans le Kazakhstan.

121. À ces essais s'ajoutent les 5 essais de sécurité réalisés dans l'atmosphère (Ministère de la Défense, 2006) ; ce type d'essais est destiné à vérifier que la bombe ne s'amorce pas d'elle-même pendant le transport ou le stockage.

Perspectives : Études épidémiologiques

En dépit de l'utilité d'études épidémiologiques permettant de répondre à des questions sanitaires précises, en complément de la collecte de données par les systèmes de surveillance, il apparaît qu'en Polynésie française, d'après les données disponibles, les doses reçues estimées sont trop faibles¹²² et la taille de la population exposée est trop restreinte pour permettre d'établir avec certitude, par une étude de cohorte, une éventuelle association entre l'incidence des pathologies et l'exposition aux rayonnements ionisants des populations polynésiennes. Il se pose par ailleurs le problème de l'incertitude des doses reçues et du délai depuis l'exposition.

Par ailleurs, au vu de la littérature scientifique, il est possible que l'augmentation de la durée de suivi de populations exposées aux rayonnements ionisants, comme les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki¹²³, aboutisse dans l'avenir à caractériser comme pathologies pouvant être radio-induites certains types de cancers ou d'autres pathologies, telles que des maladies cardiovasculaires, en particulier aux faibles doses de radiations ionisantes. Aussi, une veille attentive de la littérature scientifique sur cette problématique apparaît indispensable (voir *supra* les perspectives relatives à la surveillance de la santé en Polynésie française), en particulier compte tenu du dispositif d'indemnisation (loi Morin) qui repose sur une liste de pathologies indemnifiables fixée par décret et qui comporte désormais 23 maladies.

V. EFFETS BIOLOGIQUES ET SANITAIRES D'UNE EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS IONISANTS SUR LA REPRODUCTION, LE DÉVELOPPEMENT ET LA DESCENDANCE

Effets des rayonnements ionisants sur la reproduction, le développement, et effets transgénérationnels

Bien que les dommages causés par les radiations ionisantes au niveau des cellules germinales n'affectent pas nécessairement l'individu cliniquement, ils peuvent avoir des conséquences sur sa fonction de reproduction ou sur

122. En Polynésie française, les doses sont de l'ordre du mSv et de l'ordre de quelques mGy à quelques dizaines de mGy pour la dose à la thyroïde. Ces doses sont faibles par comparaison aux îles Marshall ou à Semipalatinsk, mais elles sont également incertaines au niveau individuel ou partagé (pour un groupe de personnes présentant des caractéristiques d'exposition similaires), ce qui, dans les études épidémiologiques pourrait masquer la véritable association entre la dose et l'effet, surtout lorsque l'effet est faible.

123. La cohorte *Life Span Study* (ou LSS) suit l'état de santé de 86 600 survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki.

les générations suivantes. Les conséquences sur ces dernières comprennent des désordres génétiques de différents types et de sévérité variable. Chez l'animal, les conséquences identifiées des radiations sur la reproduction incluent essentiellement les avortements spontanés, la mortinatalité, un changement du rapport mâle/femelle de la progéniture et des malformations congénitales. Les données chez l'Homme dans le domaine de la transmission de maladies et d'anomalies génétiques suite à une exposition aux radiations ionisantes sont rares. De façon générale, les doses de rayonnements ionisants reçues dans les études chez l'Homme sont plus faibles que celles utilisées dans les études expérimentales chez l'animal ; de même, le type de radiations, le mode d'exposition ainsi que le temps séparant la conception de l'exposition diffèrent entre les études chez l'Homme et les études chez l'animal.

Irradiation des cellules germinales et effets sur la reproduction chez l'animal et l'Homme

Il a été montré par plusieurs études que les radiations ionisantes peuvent induire des dommages à l'ADN des cellules germinales. La sensibilité des cellules germinales aux radiations ionisantes dépend non seulement de la dose reçue mais également du stade de maturation. Chez l'animal, il a été montré que l'exposition des cellules germinales entraîne des aberrations chromosomiques. Chez l'animal et l'Homme, les études ont mis en évidence que l'exposition des gonades entraîne une baisse de la fertilité.

Les données les plus complètes sur les effets des radiations sur la reproduction sont issues des études expérimentales chez l'animal. Les mécanismes responsables de l'effet des radiations sur les cellules germinales comprennent les mutations de gènes, les aberrations du nombre de chromosomes (telles que le gain de chromosomes) et les aberrations chromosomiques structurelles.

Chez l'Homme, les études épidémiologiques sur les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, de l'accident de Tchernobyl ou sur des travailleurs du secteur nucléaire n'ont pas montré d'effets néfastes (en termes de mortinaissance, malformations, poids, changement du rapport mâle/femelle de la progéniture, mortalité, malformations congénitales et aberrations chromosomiques). Toutefois, différentes études ont rapporté un impact de la radiothérapie sur la fertilité ultérieure (baisse de la fertilité voire infertilité) chez les jeunes femmes.

Irradiation de l'embryon ou du fœtus chez l'animal et effets sur le développement

Les radiations sur l'embryon ou le fœtus peuvent conduire à une absence d'effets détectables jusqu'au décès prénatal, au décès néonatal, au retard de croissance, aux malformations congénitales et aux néoplasies postnatales.

Concernant les effets des radiations sur le développement de l'embryon et du fœtus chez l'animal¹²⁴, il convient de les décrire selon les différentes phases du développement gestationnel car les conséquences de l'irradiation y sont liées.

Pendant la phase pré-implantatoire, les études chez l'animal ont généralement montré que les effets d'une exposition aux radiations ionisantes peuvent aller de la survie sans anomalie à la disparition de l'embryon. L'embryon unicellulaire (premier jour de la gestation) est plus sensible qu'aux stades ultérieurs à la mortalité radio-induite, principalement les premières heures suivant la fécondation. La sensibilité de l'embryon aux radiations ionisantes diminue fortement aux stades pluricellulaires étant donné que la perte d'une cellule non encore différenciée peut être compensée. En revanche, une trop grande mortalité cellulaire interdit tout développement embryonnaire. Cependant, certaines données expérimentales chez la souris remettent en cause la loi du « tout ou rien » et n'excluent pas un éventuel effet permanent durant la période pré-implantatoire, et plus particulièrement au stade unicellulaire. Il n'est donc pas impossible qu'un risque semblable existe chez l'Homme sans que l'on puisse le quantifier. Les mécanismes moléculaires impliqués dans les effets des radiations sur l'embryon au stade pré-implantatoire, ne sont pas totalement connus. Toutefois, les études sur certaines lignées de souris suggèrent l'induction d'une instabilité génomique telle que les cassures chromatidiques.

Pendant la phase de l'organogenèse, le risque principal est celui de malformations congénitales. À chaque espèce correspond une période de susceptibilité pour le développement d'une malformation particulière et celle-ci coïncide avec le moment de la différenciation et l'organisation de la structure concernée. L'augmentation de la dose de rayonnements ionisants entraîne l'allongement de la période de susceptibilité et l'augmentation de la survenue de malformations. Il est généralement admis que l'un des mécanismes responsables de l'apparition des malformations est la mort cellulaire qui conduit à l'arrêt du développement de la structure concernée à un stade précoce. L'apparition de malformations est un phénomène lié à la perte d'un certain

124. Concernant les effets chez l'Homme, voir la partie « Études épidémiologiques sur les effets d'une exposition préconceptionnelle ou *in utero* aux radiations ionisantes ».

nombre de cellules endommagées non remplaçables dans la structure en développement et donc à la dose reçue. En plus des malformations congénitales, l'irradiation de l'embryon au stade de l'organogénèse précoce induit un retard de croissance intra-utérin qui se manifeste par un faible poids à la naissance. Ce phénomène résulte d'une mort cellulaire non compensée. Les études expérimentales ont montré que ce phénomène était réversible et que les animaux de petits poids à la naissance pouvaient atteindre un poids normal à l'âge adulte.

Pendant la phase du développement fœtal, les conséquences d'une irradiation sont moins probantes que celles induites pendant la période de l'organogénèse ; néanmoins, elles sont bien présentes et concernent principalement chez la souris un retard de croissance et des altérations fonctionnelles du système nerveux central. Dans le modèle murin, les effets de l'irradiation se manifestent par une microcéphalie, une diminution des facultés d'apprentissage et de mémorisation, ainsi qu'une altération du comportement social. Les mécanismes moléculaires sous-jacents reposeraient sur l'activation de certains gènes dépendants de p53, récemment identifiés et impliqués dans l'activation d'un programme de différenciation neuronale. Le retard de croissance, quant à lui, peut être généralisé ou local, en lien avec une altération du développement des tissus qui est très actif à ce stade. Contrairement à la période de l'organogénèse où le retard de croissance est réversible, il peut être permanent après une exposition pendant la phase du développement fœtal.

Effets transgénérationnels

Les effets délétères des radiations sur la cellule directement exposée sont bien établis. Aujourd'hui un bon nombre d'études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que les effets néfastes et à long terme des radiations ne se limitent pas seulement à la cellule directement exposée mais s'étendraient aux futures cellules filles non exposées. En effet, l'exposition aux radiations peut induire une instabilité génétique dans les cellules somatiques mères qui se retrouverait dans les cellules filles même après plusieurs divisions. De même, une instabilité génétique peut être créée dans les cellules germinales directement exposées. Des effets liés à ces anomalies génétiques peuvent se manifester dans la descendance (F1) issue de ces cellules germinales ; il s'agit alors d'effets intergénérationnels. Si ces effets persistent à la génération suivante (F2) et sont donc à nouveau transmis par la lignée germinale qui n'a pas été elle-même exposée, on parle alors d'effets transgénérationnels.

Les effets transgénérationnels des radiations peuvent être expliqués par des mécanismes de nature génétique ou épigénétique. Les altérations génétiques incluent les aberrations chromosomiques (fragments, cassures, translocations), la formation de micronoyaux, une augmentation des mutations minisatellites/ESTR¹²⁵ (séquences répétées) et une modification du profil d'expression de gènes. Toutes ces modifications sont des caractéristiques de l'instabilité génomique. Les modifications épigénétiques, quant à elles, induisent des changements d'expression des gènes (transcription, traduction et post-traduction) qui n'impliquent pas de modifications de la séquence d'ADN génomique. Ces processus épigénétiques jouent un rôle important, mais pas encore bien compris, dans le développement du cancer induit par les radiations. Les modifications épigénétiques observées principalement dans la descendance des parents irradiés (humains ou souris), incluent la méthylation de l'ADN, la modification du profil des micro-ARN (miARN), des ADN méthylases et histone acétylases, et la condensation de la chromatine.

Les conséquences transgénérationnelles des radiations ont été bien démontrées chez la souris, en particulier sur la base d'altérations génétiques.

Un rapport diffusé sur internet en 2018 fait état d'un nombre de cas particulièrement élevé de troubles envahissants du développement (TED) associés à des anomalies morphologiques et/ou des retards mentaux chez les petits-enfants d'anciens travailleurs civils ou militaires du CEP ou des habitants des atolls concernés par les essais nucléaires en Polynésie française¹²⁶. Dans ce rapport, l'auteur tend à relier de façon causale les cas cliniques des enfants souffrant de TED à l'exposition aux radiations de leurs grands-parents. Ce rapport a fait l'objet d'une analyse critique par l'Inserm qui pointe des biais méthodologiques et d'interprétation¹²⁷. Aujourd'hui, la littérature scientifique internationale ne mentionne aucune preuve d'effets transgénérationnels pour des doses inférieures au Sv, ce qui réduit drastiquement la probabilité de transmission pour des doses de l'ordre du mSv, comme c'est le cas pour les retombées des essais nucléaires en Polynésie française.

125. ESTR : *Expanded Simple Tandem Repeat*.

126. Sueur C. Les Conséquences génétiques des essais nucléaires français dans le Pacifique, chez les petits-enfants des vétérans du Centre d'Expérimentation du Pacifique et des habitants des Tuamotu Gambier. Rapport, janvier 2018 : 115 p.

127. Inserm. Analyse scientifique du rapport : « Les conséquences génétiques des essais nucléaires français dans le Pacifique, chez les petits-enfants des Vétérans du Centre d'Expérimentation du Pacifique et des habitants des Tuamotu Gambier ». Décembre 2018.

Études épidémiologiques sur les effets d'une exposition préconceptionnelle ou *in utero* dans différents contextes d'exposition aux rayonnements ionisants

Des études épidémiologiques ont porté sur le lien entre une irradiation préconceptionnelle ou au cours de la vie embryo-fœtale et la survenue potentielle de pathologies durant l'enfance ou la vie adulte. Diverses pathologies (cancers, leucémies, maladies non cancéreuses) et malformations congénitales ont fait l'objet d'études dans différents contextes d'exposition aux radiations ionisantes (bombe atomique, accident nucléaire, irradiation d'origine médicale...). Dans ces études, les doses de rayonnements ionisants reçues par les personnes ne sont pas toujours connues.

Effets d'une exposition préconceptionnelle

Un grand nombre d'études ont porté sur le risque de malformations congénitales et de cancers à la suite d'une exposition préconceptionnelle. Ces études ont principalement été menées sur les descendants de survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, de travailleurs de l'industrie nucléaire, et de survivants d'un cancer traités par radiothérapie. Bien que portant sur des milliers de cancers et de malformations congénitales observés après irradiation, ces études n'ont pas mis en évidence de corrélation entre l'irradiation préconceptionnelle et le risque de survenue de ces pathologies et malformations chez les descendants d'individus exposés. Étant donné le nombre de sujets et le niveau des doses, et par conséquent la puissance statistique, ainsi que la diversité du type d'irradiation dans ces études, ces résultats peuvent être considérés comme fiables.

À titre d'exemple parmi les études représentatives, concernant le risque de décès par cancer, la dernière étude menée par la *Radiation Effects Research Foundation*¹²⁸ sur les enfants de survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki a porté sur 75 327 descendants, nés entre 1946 et 1984, et suivis jusqu'au 31 décembre 2009. Les participants comptaient 40 736 enfants de parents ayant été exposés et 34 591 de parents non exposés. Les survivants exposés à une dose de rayonnement gonadique non nulle avaient reçu une dose moyenne de 264 mGy. L'âge moyen des 68 689 descendants encore vivants au moment de l'étude était de 53 ans, la durée moyenne du suivi était de 54 ans. Un total de 5 183 participants étaient décédés, parmi lesquels

128. Fondation scientifique américano-japonaise ouverte à tous les chercheurs du monde et qui fait office de référence dans la recherche faisant suite aux bombardements d'Hiroshima et Nagasaki.

1 246 de cancer, 3 937 d'une autre pathologie, 1 288 d'une cause externe, et 96 de cause inconnue. Cette étude n'a pas mis en évidence de lien entre l'exposition de la mère aux rayonnements et le risque de décès causé par le cancer. Des résultats similaires ont été trouvés pour l'exposition paternelle. Cette étude a confirmé les conclusions de l'ensemble des études précédentes menées sur les descendants de ces survivants.

À titre d'exemple concernant le risque de cancer chez les enfants de travailleurs de l'industrie nucléaire, une étude réalisée à partir des cas du registre des cancers de l'enfant de Grande-Bretagne et ayant inclus une reconstruction dosimétrique individualisée a montré l'absence de relation entre l'irradiation préconceptionnelle des pères travaillant dans le secteur du nucléaire et le risque de cancer, en particulier de leucémie ou de lymphome malin non hodgkinien chez les enfants.

Concernant les pathologies autres que les cancers, les données sont rares. Les seules études portant sur ces pathologies non cancéreuses ont été réalisées chez les enfants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Il s'agit d'une étude de mortalité et d'une étude transversale sur environ 11 000 enfants, portant sur 6 maladies polygéniques et multifactorielles courantes : l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète de type 2, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Ces deux études ont conclu à une absence de relation entre l'irradiation des parents et le risque de survenue de ces pathologies chez leurs enfants. Cependant, elles ne portent que sur un type d'irradiation, à débit de dose élevé, et doivent être confirmées par d'autres études, en particulier dans des conditions d'exposition chronique.

S'agissant du risque de malformations congénitales, un grand nombre de travaux ont porté sur les descendants des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. La principale étude a porté sur 71 280 sujets nés entre 1948 et 1954, dont 36 219 considérés comme ayant eu au moins un parent exposé (dose moyenne d'environ 360 mGy). Au moins une malformation congénitale majeure a été observée chez 594 enfants, dont 300 étaient nés d'au moins un parent exposé. Aucune relation n'a été mise en évidence entre la dose de radiation reçue par l'un des parents ou par les deux parents et le risque de malformation congénitale, pris dans son ensemble ou par type de malformation.

Les effets d'une exposition préconceptionnelle ont également été recherchés au niveau du génome. Il existe actuellement une divergence entre les résultats observés dans les études sur l'irradiation environnementale chronique, qui concluent généralement à une augmentation de la fréquence des

anomalies chromosomiques, et ceux observés dans les études sur l'irradiation professionnelle chronique ou l'irradiation médicale ou accidentelle (répétée ou non), qui concluent à l'absence de cette augmentation. À ce jour, il n'y a pas d'explication à cette divergence.

Plusieurs études ont conclu à une augmentation des anomalies chromosomiques chez les enfants des sujets irradiés lors de l'accident de Tchernobyl. Les mutations germinales de huit loci minisatellites ont été étudiées chez 252 familles des zones rurales de la région de Kiev et de Zhitomir en Ukraine qui ont été fortement contaminées par l'accident de Tchernobyl. Après ajustement sur l'origine ethnique, les habitudes tabagiques, l'âge de la mère, le travail des parents et le sexe, les enfants nés après l'accident de Tchernobyl, et donc exposés, avaient 1,6 fois plus de mutations sur les loci minisatellites étudiés que ceux nés avant cet accident, et donc non-exposés.

Des études menées sur les populations des villages du Kazakhstan hautement contaminés durant la période des essais nucléaires russes ont également rapporté une augmentation des anomalies chromosomiques, en particulier des translocations, chez les enfants et les petits-enfants (n = 115) des habitants de ces villages.

En revanche, dans une étude ayant porté sur 14 580 descendants de 8 345 sujets guéris d'un cancer durant leur enfance ou adolescence et diagnostiqués avant l'âge de 35 ans, comparés à 40 859 descendants de 19 536 apparentés (frères et sœurs), il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque d'anomalie chromosomique chez les descendants des individus ayant subi une irradiation des gonades à l'occasion de la radiothérapie (moyenne 0,95 Gy pour les pères et 0,91 Gy pour les mères), par comparaison aux descendants des apparentés.

De même, dans une étude sur les travailleurs de l'industrie nucléaire, les taux de mutations dans les minisatellites de la lignée germinale ont été analysés chez 255 descendants de 162 travailleurs masculins de l'installation nucléaire de Sellafield en Grange-Bretagne. La recherche de mutations a porté sur huit loci minisatellites hypervariables. Aucune différence significative n'a été observée entre le taux de mutations dans les minisatellites d'origine paternelle (5,0 %, 37 mutations pour 736 allèles) chez les 103 descendants des 79 pères considérés comme non exposés et ayant reçu une dose testiculaire préconceptionnelle moyenne de 9 mSv et celui observé chez les 152 descendants des 97 pères exposés à une dose moyenne préconceptionnelle aux testicules de 194 mSv (5,8 %, 66 mutations pour 1 137 allèles).

Effets d'une exposition *in utero*

Toutes les études disposant d'une puissance statistique suffisante ainsi que les méta-analyses publiées sur le sujet montrent que des doses d'irradiation externe instantanée faibles, de l'ordre d'une dizaine de mGy, reçues *in utero* augmentent le risque de survenue de cancer et de leucémies de l'enfant, d'un facteur multiplicatif de l'ordre de 2 à 4. Par rapport à une irradiation post-natale durant l'enfance, ce facteur de risque est nettement plus important pour les cancers de l'enfant et du même ordre de grandeur pour les leucémies de l'enfant. La principale incertitude actuelle concerne l'incidence des cancers à l'âge adulte. Les résultats obtenus sur les survivants d'Hiroshima et Nagasaki, qui montrent un risque de survenue de cancer à l'âge adulte plus faible après irradiation *in utero* qu'après irradiation durant l'enfance sont basés sur peu de cas et doivent être confirmés dans une analyse ultérieure (pour les survivants qui auront dépassé l'âge de 70 ans).

En revanche, les effets des faibles doses d'irradiation chronique sont moins bien documentés et moins consensuels. Les seules études disponibles portent sur les enfants des personnes ayant travaillé dans le complexe nucléaire de Mayak dans l'Oural ou vivant dans les villages proches de la rivière Techa contaminée par ce complexe. Ces études n'ont pas la puissance nécessaire pour analyser l'effet de l'irradiation chronique *in utero* sur le risque de cancer chez l'enfant, mais seulement sur celui de cancer à l'âge adulte. Les résultats de ces études, à savoir l'absence d'augmentation de risque pour les cancers solides et la faible augmentation du risque pour les leucémies et lymphomes concluent à des risques faibles à l'âge adulte.

Les études portant sur l'incidence des leucémies en Suède, en Grèce et en Allemagne chez les enfants qui étaient *in utero* au moment de l'accident de Tchernobyl sont difficiles à interpréter car elles portent sur des niveaux de doses très faibles, proches de l'irradiation naturelle. Elles tendent cependant à montrer que ces expositions ont pu contribuer à l'apparition de certaines leucémies chez l'enfant à un âge plus précoce.

Les seules études sur l'incidence des pathologies cardiovasculaires après irradiation *in utero* ont été réalisées sur les enfants de survivants d'Hiroshima et Nagasaki. La puissance de ces études est cependant très faible, car seulement quelques dizaines de pathologies ont été recensées chez les survivants irradiés *in utero*. Les résultats de ces études conduisent à des excès de risque compatibles avec ceux observés après irradiation durant l'enfance. Il n'existe pas à ce jour d'étude sur les pathologies cardiovasculaires chez les sujets ayant subi une irradiation chronique *in utero*.

L'étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki montre que l'irradiation *in utero*, même à dose modérée, induit des troubles de la croissance, une réduction du périmètre crânien, des troubles du développement cérébral se traduisant par des troubles du langage et des déficits neurocognitifs. Les études réalisées portent cependant sur de faibles effectifs (moins de 1 000) et ne permettent pas de conclure à propos des effets des faibles doses (dans l'étude : doses inférieures à 50 mGy).

Les études concernant les paramètres neurocognitifs chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki montrent que des doses faibles de radiation reçues *in utero*, de l'ordre d'une centaine de mGy, augmentent le risque de retard mental et que ce risque augmente linéairement avec la dose de radiation pour atteindre des taux très importants, 60 % ou plus pour des doses d'un Gy ou plus. Pour les doses inférieures entre une dizaine et une centaine de mGy, une étude réalisée sur les populations contaminées par l'accident de Tchernobyl a conduit aux mêmes résultats. Cependant, une incertitude existe à propos de l'effet des doses très faibles car le nombre de sujets des études est trop faible.

L'effet de l'irradiation chronique *in utero* sur le développement cérébral a été évalué dans plusieurs études portant sur les sujets vivant dans les zones contaminées par l'accident de Tchernobyl. Une étude réalisée dans les zones fortement contaminées de Biélorussie a produit des résultats similaires à ceux observés chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki pour les troubles neurocognitifs, à savoir un risque de retard mental, dans une comparaison exposés-non exposés, mais pas de relation avec la dose de radiation reçue *in utero*. Une autre étude, réalisée en Ukraine, n'a observé aucun effet.

Perspectives : La question des effets transgénérationnels chez l'Homme

Les études actuellement disponibles sur les effets transgénérationnels chez l'Homme ne mettent pas en évidence d'effets décelables. Toutefois, ces études demeurent controversées et non concluantes car les doses sont souvent beaucoup plus faibles que celles testées dans les études chez l'animal, et le type de rayonnements ionisants ainsi que le mode d'exposition sont très différents. À cela s'ajoutent le manque de données en populations humaines et le défaut de suivi approprié de grandes cohortes sur plusieurs générations. Ces limites méthodologiques font qu'aujourd'hui des conséquences transgénérationnelles possibles des rayonnements ionisants n'ont pu être attestées chez l'Homme.

En conséquence, la littérature scientifique sur ce sujet devrait faire l'objet d'une veille particulièrement attentive et rigoureuse.

VI. EFFETS CELLULAIRES ET MOLÉCULAIRES D'UNE EXPOSITION AUX RAYONNEMENTS IONISANTS

Alors que la description clinique des différents types de réponses aux radiations ionisantes a progressivement été documentée depuis le début du XX^e siècle, la connaissance des mécanismes moléculaires et cellulaires expliquant l'intensité et la fréquence des réponses radio-induites a évolué beaucoup plus lentement, au gré des avancées technologiques et conceptuelles.

Les connaissances encore limitées sur les mécanismes cellulaires et moléculaires radio-induits rendent difficile l'identification de biomarqueurs spécifiques de la réponse individuelle aux radiations ionisantes. Pour ces raisons, si on peut parfois estimer la proportion de cas de pathologies attribuables à l'exposition aux rayonnements ionisants dans un contexte donné, comme pour l'essentiel des autres facteurs environnementaux, il est généralement impossible d'imputer la survenue d'un cas individuel à l'exposition aux rayonnements ionisants.

Mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse aux rayonnements ionisants

Les radiations ionisantes produisent 3 types d'effets biologiques et cliniques :

- les réactions tissulaires (principalement des dermites) associées à la mort cellulaire, regroupées sous le terme de « radiosensibilité » ;
- les cancers radio-induits, regroupés sous le terme de « radiosusceptibilité » ;
- les effets du vieillissement accéléré causé par des expositions à faibles doses et répétées (par exemple : cataractes, effets sur les systèmes cardiovasculaire ou osseux). L'ensemble de ces effets peut être désigné par le terme de « radiodégénérescence ».

La littérature scientifique récente suggère les constats suivants :

- la relation entre la dose et l'effet biologique ou clinique est une fonction mathématique dont la forme dépend de nombreux facteurs comme le facteur individuel (par exemple : survie cellulaire et nombre de cassures de l'ADN en fonction de la dose pour une lignée cellulaire donnée...) ; ce facteur ou

statut individuel implique des différences inter-individuelles dans les 3 types d'effets radio-induits (radiosensibilité, radiosusceptibilité, radiodégénérescence). Il faut noter que les règles de radioprotection actuelles ne tiennent pas encore compte de ce facteur individuel¹²⁹, ni de possibles effets de répétition de dose¹³⁰ ;

- les données précliniques issues des modèles animaux sont utiles pour la compréhension des phénomènes fondamentaux mais la transposition à l'Homme est rendue difficile voire hasardeuse car les échelles de dose entraînant un effet donné peuvent changer drastiquement d'une espèce à l'autre.

Radiosensibilité

Les effets de radiosensibilité sont très documentés mais ne sont observés qu'à partir d'environ 0,5 Gy. Aucun signe de radiosensibilité n'apparaît généralement plus de 4 ans après l'exposition. De nombreux polymorphismes génétiques, qu'ils soient hétérozygotes ou homozygotes, sont connus pour être associés à une forte radiosensibilité. Dans leur grande majorité, ces gènes codent pour des protéines impliquées dans la signalisation ou la réparation des cassures de l'ADN par suture.

Radiosusceptibilité

La transformation cellulaire responsable de la survenue des cancers radio-induits peut être observée à partir de doses seuil de l'ordre de 0,1 Gy (pour les leucémies) à 0,2 Gy (pour les cancers solides). Cependant, la prédiction de la radiosusceptibilité souffre à la fois d'une connaissance encore trop partielle des mécanismes fondamentaux de la cancérogenèse et d'une détectabilité insuffisante pour les effets biologiques aux faibles doses : il n'y a encore aucun consensus sur un biomarqueur fiable de la radiosusceptibilité humaine, même si la qualité de la réparation des cassures de l'ADN reste un critère fondamental. Quelques syndromes génétiques sont connus pour être associés à une forte prédisposition au cancer et au cancer radio-induit. Ils sont généralement causés par des mutations hétérozygotes de gènes impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire ou de la réparation de l'ADN par recombinaison.

129. Toutefois, récemment, le décret du 8 février 2019 concernant la prise en charge des patients dans le cadre de l'imagerie médicale mentionne pour la première fois le terme « radiosensibilité individuelle ».

130. La répétition des doses peut produire des effets supra-additifs mais aussi des effets infra-additifs.

Radiodégénérescence

Aujourd'hui, il ne fait aucun doute que les radiations ionisantes peuvent produire des effets non létaux, non cancérogènes, qui se traduisent par un vieillissement accéléré de tissus spécifiques. C'est notamment le cas des cataractes et des effets cardiovasculaires radio-induits. Toutefois, la Commission internationale de protection radiologique (CIPR) considère que le caractère radio-induit de ces affections n'est évident que pour des doses supérieures à 0,5 Gy. Comme pour la radiosusceptibilité, l'effet individuel et les phénomènes de répétitions de dose pourraient faire diminuer ce seuil d'observation. Cependant, les statuts génétiques à risque ne sont pas encore définis clairement (seules des données sur les rongeurs sont disponibles) et les modèles mécanistiques sont encore à l'état d'ébauche.

Biomarqueurs de la réponse individuelle aux rayonnements ionisants

Les biomarqueurs de la réponse individuelle aux radiations ionisantes concernent les tissus sains irradiés. L'identification de ces biomarqueurs pour le développement de tests prédictifs des 3 types de réponse (radiosensibilité, radiosusceptibilité et radiodégénérescence) dépend des connaissances que l'on a des phénomènes moléculaires, cellulaires et tissulaires qui surviennent après irradiation. Le fait que la réponse aux radiations soit liée à la dose pose le problème général de la sensibilité et de la spécificité des biomarqueurs à prédire des événements qui sont d'autant plus rares que la dose est faible. Aujourd'hui les biomarqueurs de la radiosensibilité sont les plus nombreux et les plus variés, alors que les biomarqueurs de la radiosusceptibilité font toujours débat quant à leur pertinence biostatistique et les biomarqueurs consensuels de la radiodégénérescence sont encore inexistantes.

Biomarqueurs de la radiosensibilité

Tests basés sur la mort cellulaire

La survie clonogénique est le biomarqueur historique de la radiosensibilité. Elle se mesure par le test dit « des colonies »¹³¹. Des corrélations quantitatives ont été obtenues entre la survie clonogénique *in vitro* et la radiosensibilité clinique des tissus sains ou des tumeurs. Toutefois, ces tests nécessitent un grand savoir-faire technique, un grand nombre de cellules et un temps

131. Amas de cellules issus d'une cellule survivante en général après une exposition à 2 Gy.

relativement long (10-15 jours) pour la formation de colonies, ce qui en limite l'application en clinique.

Alors que les différents types de mort cellulaire (mort mitotique, sénescence, apoptose) conditionnent la survie clonogénique, la pertinence des tests basés sur un seul type de mort radio-induite reste fortement dépendante du type de tissu. Ainsi, la mort mitotique (observable après la mitose), quantifiable par les micronoyaux, est l'une des morts les plus fréquentes pour les tissus qui peuvent encore proliférer sous irradiation. Cependant, les seuils de dose pour observer des micronoyaux sont élevés (supérieurs à 0,1 Gy).

La sénescence est un arrêt irréversible des cellules en G1 après irradiation et constitue la mort cellulaire radio-induite la plus fréquente pour des tissus naturellement quiescents. Toutefois, un test de sénescence, souvent basé sur l'expression de la protéine p21, ne peut prédire la radiosensibilité de tissus qui ne meurent pas par sénescence, d'où l'absence de corrélation entre sénescence et radiosensibilité pour de nombreux tissus.

L'apoptose est l'une des voies de mort les plus documentées, mais elle est fortement dépendante des tissus. Par exemple, les lymphocytes meurent fréquemment par apoptose, contrairement aux fibroblastes. Il n'existe pas de corrélation quantitative entre l'apoptose et la radiosensibilité cellulaire.

Tests basés sur la cytogénétique

Ces tests sont également utilisés en dosimétrie biologique. Les tests basés sur les cassures chromosomiques ont permis de prédire, au moins partiellement, la radiosensibilité clinique. Toutefois, les techniques actuelles de cytogénétique sont basées sur des protocoles expérimentaux assez lourds et leur seuil de détectabilité ne dépasse pas les doses inférieures à 0,1 Gy quand moins de 1 000 cellules sont analysées.

Tests basés sur les dommages de l'ADN

Il existe quatre types de techniques basées sur la détection de cassures de l'ADN : la discrimination des fragments d'ADN par leur taille, la condensation/décondensation de la chromatine, l'utilisation de plasmides, et, plus récemment, le suivi par immunofluorescence des protéines de signalisation ou de réparation de l'ADN. Aujourd'hui, on peut considérer que ce dernier type de technique est le plus prometteur. Généralement, les protéines de signalisation et de réparation des cassures double-brin de l'ADN (CDB) se relocalisent sous forme de foci nucléaires, ce qui les rend facilement quantifiables. Il a été montré que les CDB radio-induites pouvaient être

quantifiées par la mesure du nombre de foci nucléaires formés par la protéine histone variante H2AX phosphorylée sur sa sérine 139 (γ -H2AX). Comme environ 40 CDB sont induites par Gy et par fibroblaste humain, 1 γ -H2AX foci par cellule représente une dose de 25 mGy (1/40^e de Gy). Cette technique repousse considérablement le seuil de détectabilité des autres techniques (environ 0,1 Gy). Cependant, elle ne peut pas prédire de façon fiable les cellules associées à une radiosensibilité modérée.

Il a été suggéré que la vitesse de transit de la protéine ATM du cytoplasme au noyau après irradiation pourrait conditionner la réponse clinique aux radiations. La protéine kinase ATM est responsable de la phosphorylation de H2AX et son activation est l'un des événements biochimiques les plus précoces après irradiation. Une corrélation quantitative significative a été établie entre le nombre de foci phospho-ATM et les grades de sévérité CTCAE et RTOG¹³² quantifiant la radiosensibilité clinique.

Tests basés sur la génomique

Les principales protéines requises pour les événements radio-induits précoces comme la reconnaissance ou la réparation des dommages de l'ADN sont nombreuses et leur expression ne varie pas avec la dose. En revanche, certaines protéines en aval de la réponse aux radiations (impliquées dans les arrêts du cycle cellulaire, les différents types de mort cellulaire ou l'inflammation) sont très radio-inductibles. Même si quelques corrélations quantitatives existent entre l'expression de certains gènes et la radiosensibilité, celles-ci ne sont valables que pour une gamme limitée de doses et de radiosensibilité.

Certains polymorphismes à simple nucléotide (SNP, *Single Nucleotide Polymorphism*¹³³) des protéines ATM, XRCC1, XRCC3, SOD2, RAD21, TGF-B1 et PARP ont été identifiés comme éventuellement associés à une réponse anormale aux radiations. Cependant, aucune corrélation quantitative n'a été observée entre les SNP et la radiosensibilité individuelle.

Des études de séquençage intégral du génome (GWAS, *Genome Wide Association Studies*) ont été développées pour identifier des variants génétiques communs associés à une radiosensibilité clinique. Jusqu'alors de telles associations ne sont pas prouvées et semblent spécifiques à un site tumoral : ces

132. CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) et RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) sont des échelles cliniques de toxicité tissulaire.

133. Un SNP est une variation de séquence d'un gène observée chez une minorité d'individus qui représente généralement moins de 10 % de l'espèce. Les SNP sont des changements de nucléotides mais qui pour la très grande majorité ne codent pas pour des acides aminés différents et donc ne changent pas la conformation de la protéine produite par le gène en question.

approches ne permettent donc pas aujourd'hui une évaluation individuelle de la radiosensibilité.

Biomarqueurs de la radiosusceptibilité

Biomarqueurs de mauvaise réparation des cassures de l'ADN

En raison de la confusion entre radiosensibilité et radiosusceptibilité, certains biomarqueurs de radiosensibilité décrits plus haut ont également été utilisés pour estimer la radiosusceptibilité et l'instabilité génomique. Pourtant, certains d'entre eux, comme les tests de survie clonogénique, sont incompatibles avec les deux notions. Par exemple, les tests de survie clonogénique, tests de référence pour la radiosensibilité, ne sont pas pertinents pour évaluer la transformation cellulaire. Il a été suggéré que la prédisposition au cancer est associée à des CDB mal réparés. Au fur et à mesure des avancées technologiques dans les tests de réparation des CDB, un certain nombre de marqueurs d'immunofluorescence ont été testés. Cependant, il n'existe pas encore de consensus sur ces derniers pour refléter la prédisposition au cancer.

Test en G2

La perte de contrôle du cycle cellulaire est l'une des étapes majeures de l'instabilité génomique et de la prédisposition au cancer. Les syndromes associés à une forte prédisposition montrent un défaut du contrôle de l'arrêt en G2/M. Le test en G2 a été développé pour détecter les individus porteurs de gènes prédisposant au risque de cancer. Bien que ce test permette une prédiction fiable de la prédisposition au cancer, son seuil de détectabilité est au-dessus de 0,1-0,2 Gy.

Biomarqueurs génomiques

Bien qu'une expression génique ou une signature de transcriptome permet de discriminer certains cancers sporadiques des cancers de la thyroïde et des sarcomes radio-induits, il n'y a pas encore de biomarqueurs génomiques spécifiques de la radiosusceptibilité.

L'approche génique la plus simple consisterait en la recherche de mutations de gènes de prédisposition au cancer. L'hyper-recombinaison peut aussi conduire à de nombreux réarrangements dans les séquences d'ADN. En particulier, la combinaison de certains SNP pourrait être un signe spécifique d'instabilité génomique. Toutefois, qu'ils soient pris séparément ou ensemble, les SNP n'ont pas encore fourni de preuves solides pour les considérer comme des biomarqueurs de la radiosusceptibilité.

Biomarqueurs de la radiodégénérescence

Les mécanismes à l'origine des affections liées à la radiodégénérescence comme les cataractes ou les maladies cardiovasculaires sont méconnus et les biomarqueurs qui pourraient les prédire ne sont pas encore définis. Des marqueurs liés au stress oxydatif et au vieillissement tels que le raccourcissement des télomères pourraient cependant être utiles. Les biomarqueurs spécifiques des problèmes cardiovasculaires radio-induits pourraient aussi être liés au stress oxydatif et au vieillissement à travers la sénescence et des dysfonctions de la mitochondrie. Des recherches sur des peptides spécifiques dans le plasma comme la troponine T, un indicateur de dommage cardiaque, ont été initiées sans toutefois aboutir à un consensus.

Biomarqueurs associés aux cancers radio-induits

Parallèlement à la recherche sur les biomarqueurs de la réponse individuelle aux radiations, la recherche sur les spécificités des tumeurs radio-induites a ouvert un autre axe d'investigation, celui des signatures radio-induites.

La fréquence des effets stochastiques induits par les rayonnements ionisants est très faible et, à ce jour, il n'est pas possible de distinguer, sur des critères histologiques, les cancers radio-induits de ceux qui se développent spontanément. Les cassures double-brin de l'ADN, induites par l'irradiation et mal réparées, peuvent provoquer de nombreuses altérations dont certaines pourraient être spécifiques et constituer des signatures moléculaires potentielles. Ainsi, de nombreux travaux se sont orientés vers la recherche de signatures moléculaires afin de distinguer un cancer radio-induit d'un cancer spontané.

Deux grands types d'études sont informatives quant à la signature des cancers radio-induits : d'une part, les caractérisations des profils d'expression génique dans un type de cancer donné (biomarqueurs spécifiques d'un cancer radio-induit) et, d'autre part, des modifications du génome, spécifiques de l'exposition aux rayonnements ionisants, indépendamment du type de cancer (biomarqueurs globaux de l'irradiation).

Les travaux de recherche de biomarqueurs moléculaires spécifiques d'un cancer radio-induit ont été menés pour le cancer de la thyroïde ; quelques travaux ont porté sur le cancer du sein. Ces études ont reposé sur différentes analyses (réarrangements chromosomiques, biomarqueurs du cycle cellulaire, altérations génomiques, variation des profils d'expression génique) qui, au cours du temps, ont évolué vers des approches à plus grande échelle. Concernant les profils d'expression génique, très peu de convergences sont actuellement

identifiées dans les gènes décrits comme dérégulés dans les tumeurs radio-induites. Les raisons peuvent être multiples, qu'il s'agisse des lots étudiés qui sont issus de tumeurs différentes, des puces utilisées, de l'analyse des données et des techniques de normalisation. Des intercomparaisons sont indispensables pour consolider les signatures moléculaires permettant de conclure à la radio-induction d'une tumeur ou du moins son développement à partir de tissu irradié. De plus, des recherches complémentaires sont nécessaires pour estimer l'impact de la dose/du débit de dose sur l'induction de ces signatures.

Concernant les modifications du génome spécifiques de l'exposition aux radiations ionisantes et indépendantes du type de cancer, les tumeurs radio-induites présentent des spécificités moléculaires communes, suggérant la possibilité d'identifier une signature « générale » des tumeurs se développant à partir de cellules ayant été irradiées, sans exclure la possibilité que ces tumeurs aient pu se développer en dehors de tout phénomène d'irradiation. La recherche porte particulièrement sur deux modifications du génome : l'instabilité chromosomique télomère-induite qui combine la transmission des dommages radio-induits à la descendance des cellules irradiées et la sénescence cellulaire, et la signature mutationnelle.

Perspectives : Études sur les effets cellulaires et moléculaires

Les connaissances actuelles sur les trois grands types d'effets radio-induits (radiosensibilité, radiosusceptibilité, radiodégénérescence) ne sont pas au même degré d'aboutissement. Ces effets concernent inégalement la problématique des essais nucléaires menés en Polynésie française. Pour évaluer leur impact réel, plusieurs conditions sont requises :

- la connaissance de la dose physique précise de rayonnements ionisants et de l'étalement dans le temps des expositions (dosimétrie) ;
- l'existence de biomarqueurs spécifiques pour la détectabilité de l'effet radio-induit ;
- l'estimation précise des sous-populations à risque (facteur individuel) pour lesquelles les doses seuils sont inférieures à la normale. Se pose la question de la prise en compte des différences inter-individuelles de sensibilité dans les trois types d'effets radio-induits (par exemple facteurs génétiques de prédisposition aux cancers).

Concernant la radiosensibilité (réactions tissulaires), très bien caractérisée, elle ne peut concerner les essais nucléaires menés en Polynésie française car les doses de radiation connues à ce jour sont inférieures à 0,5 Gy (seuil à partir duquel sont observés en général les effets de la radiosensibilité).

En ce qui concerne la radiosusceptibilité (cancers radio-induits), les faibles doses de radiation impliquées en Polynésie française sont en-dessous du seuil de détectabilité (0,1-0,2 Gy) de ce type d'effet cellulaire. Toutefois, dans le cas de certains statuts génétiques, les cancers radio-induits sont possibles à des doses seuils inférieures à 100 mSv.

En ce qui concerne la radiodégénérescence (effets non létaux et non cancérogènes se traduisant par un vieillissement accéléré), alors que son impact est plausible, les connaissances actuelles sur les biomarqueurs et les seuils de doses sont encore trop lacunaires pour établir un niveau de preuve suffisant dans le cadre des essais nucléaires en Polynésie française.

Enfin, de nombreuses données montrent que les caractéristiques individuelles influencent la réponse aux rayonnements ionisants pour tous les types de phénomènes radio-induits (radiosensibilité, radiosusceptibilité, radiodégénérescence), et ce à des ordres de grandeur de risque qui peuvent aller de 1 à 10.

Biomarqueurs

L'état des connaissances actuelles et son évolution rapide, en particulier l'utilisation des techniques de séquençage à grande échelle et l'établissement de profils d'expression génique (notamment pour les tumeurs de la thyroïde) qui permettent d'identifier des signatures de l'exposition aux rayonnements ionisants, incitent à préconiser la constitution d'une banque de données biologiques et de biobanques (échantillons tumoraux et échantillons de tissus adjacents), à partir d'un échantillon représentatif de la population (avec si possible une documentation de l'exposition), qui permettraient d'étayer la présomption de radio-induction de la tumeur.

VII. CONCLUSION

L'objectif de cette expertise collective était d'établir un bilan des connaissances scientifiques internationales disponibles sur les conséquences sanitaires des essais nucléaires atmosphériques menés par la France en Polynésie française, sur la population générale et les anciens travailleurs civils et militaires. Face à la rareté de la littérature scientifique disponible sur la Polynésie française, le bilan des connaissances a été élargi aux conséquences sanitaires des essais nucléaires réalisés par d'autres pays (États-Unis, ex Union soviétique, Royaume-Uni) dans d'autres territoires. L'expertise apporte également des éléments de connaissance scientifique plus fondamentale, utiles à la

compréhension de cette problématique, en particulier en dosimétrie et en radiobiologie.

Les rares études épidémiologiques sur la Polynésie française ne mettent pas en évidence d'impact majeur des retombées des essais nucléaires sur la santé des populations polynésiennes. Une étude cas-témoins menée sur la population locale montre une faible augmentation du risque de cancer de la thyroïde en lien avec l'augmentation de la dose reçue à la thyroïde avant l'âge de 15 ans. Une étude de mortalité menée sur le personnel militaire met en évidence une augmentation du risque de mortalité par hémopathies malignes chez les individus qui présentaient une dosimétrie non nulle (mesurée par dosimètre). Les résultats de ces études sont insuffisants pour conclure de façon solide sur les liens entre l'exposition aux rayonnements ionisants issus des retombées des essais nucléaires atmosphériques en Polynésie française et l'occurrence de ces pathologies, mais ils ne permettent pas non plus d'exclure l'existence de conséquences sanitaires qui seraient passées inaperçues jusqu'à présent. Ces résultats et la rareté des données justifient la nécessité d'envisager d'autres approches afin d'évaluer les conséquences sanitaires des retombées des essais nucléaires en Polynésie française.

En premier lieu, il est important de préciser que la réalisation d'une étude épidémiologique de cohorte afin d'évaluer les conséquences sanitaires en Polynésie française apparaît complexe à mettre en œuvre en raison de quatre difficultés majeures : les lacunes de connaissances sur la santé de la population, en particulier sur les pathologies chroniques telles que le cancer ; les niveaux de doses de rayonnements ionisants reçues qui sont de l'ordre des faibles doses ; la taille restreinte de la population polynésienne, disséminée sur un très vaste territoire ; le délai depuis l'exposition. Face à ces difficultés, une telle étude ne permettrait pas d'établir avec certitude une éventuelle association entre l'incidence des pathologies et l'exposition aux rayonnements ionisants des populations polynésiennes.

Si une étude de cohorte n'apparaît donc pas comme une perspective réalisable en Polynésie française, il existe toutefois d'autres perspectives pour l'évaluation des conséquences sanitaires issues des retombées des essais nucléaires. Le groupe d'experts a formulé trois recommandations principales, résumées ici :

- améliorer, développer et pérenniser le système de surveillance sanitaire des pathologies non transmissibles (cancers, maladies cardiovasculaires, anomalies congénitales), en particulier consolider le Registre des cancers tout en le dotant d'un conseil scientifique indépendant, créer d'autres registres de pathologies (maladies cardiovasculaires, anomalies congénitales) ;

- affiner les estimations de doses reçues par les populations locales et par les personnels civils et militaires, en particulier *via* l'accès à l'ensemble des mesures de surveillance radiologique environnementale et des mesures d'exposition et de contamination effectuées sur les personnels ayant travaillé sur les sites d'expérimentation nucléaire ;
- réaliser une veille attentive et rigoureuse de la littérature scientifique internationale sur la problématique des effets des faibles doses de rayonnements ionisants, en particulier pour certains cancers (à ce jour non reconnus par les instances internationales comme pouvant être radio-induits), les maladies cardiovasculaires et les effets sur la descendance. En effet, au fil de l'avancée des connaissances sur le suivi à long terme de populations exposées à différentes sources de rayonnements ionisants, à des faibles doses, d'autres pathologies que celles connues jusqu'à présent, pourraient être reconnues comme des pathologies pouvant être radio-induites.

Parallèlement à la mise en place de systèmes de surveillance sanitaire et radiologique, des études en sciences humaines et sociales pourraient être envisagées afin d'apporter un éclairage sur l'impact sociétal des essais nucléaires menés par la France en Polynésie française (tel que le rôle du Centre d'expérimentation du Pacifique par exemple), et par là-même mieux appréhender certains problèmes sanitaires.

Communications

Éléments de connaissance de l'IRSN concernant les retombées des essais nucléaires atmosphériques français sur la Polynésie

Philippe Renaud et Patrick Bouisset

*Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN),
Pôle Santé et Environnement, Direction de l'environnement*

Surveillance radiologique de l'environnement en Polynésie

La surveillance radiologique de l'environnement polynésien, hors les sites d'expérimentations de Moruroa et Fangataufa, a été mise en place à l'époque des essais aériens d'armes nucléaires effectués par les grandes puissances militaires (États-Unis, l'ex Union soviétique, Royaume-Uni, France, Chine). Elle a commencé dès 1962, avant même l'ouverture du Centre d'expérimentation du Pacifique (CEP) en 1964 et s'est plus particulièrement intéressée aux retombées des quarante et un essais atmosphériques réalisés par la France dans cette région du globe entre 1966 et 1974 et à leurs conséquences sur les populations. Depuis 1966, un rapport annuel est transmis à l'UNSCEAR (*United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation*) via le ministère des Affaires étrangères. Cette surveillance s'inscrivait dans le cadre plus large du Réseau mondial français de surveillance radiologique (RMFSR).

Le laboratoire d'étude et de suivi de l'environnement (CEA/IPSN/LESE jusqu'en 2002 et IRSN/LESE depuis) qui réalise depuis l'origine cette surveillance (anciennement appelé Laboratoire de surveillance radiologique), est implanté sur l'île de Tahiti.

Aujourd'hui, la radioactivité d'origine artificielle dans l'environnement de Polynésie française est essentiellement due à la rémanence des retombées atmosphériques globales des essais d'armes nucléaires réalisés par les États-Unis, l'ex Union soviétique, le Royaume-Uni, la France et la Chine. Comme

en métropole, elle se compose principalement de tritium, de carbone-14, de césium-137, de strontium-90, ainsi que d'actinides (isotopes du plutonium notamment), auxquels s'ajoute le plutonium-238 issu de la désintégration dans l'atmosphère d'un satellite américain en 1964. La part de ces radionucléides se retrouvant dans l'air sous forme d'aérosols est aujourd'hui très faible, souvent difficilement détectable. La plupart se retrouvent dans les sols, sous forme de dépôt ou incorporés au substrat terrestre, certains d'entre eux contribuent alors à une exposition externe. Ils sont ensuite incorporés dans les denrées issues de la culture ou de la pêche locale (coprah, poissons, eau de coco, lait et viande de bœuf...) et constituent ainsi une source d'exposition par ingestion.

La surveillance radiologique en Polynésie française (IRSN, 2014a et b, 2018) consiste en un suivi des activités atmosphériques (air et eau de pluie), des eaux de rivières et de mer, et surtout de denrées alimentaires provenant de 7 îles (Tahiti, Maupiti, Hao, Raugiroa, Hiva Oa, Mangareva et Tubuai) représentatives des 5 archipels de la Polynésie française auxquelles s'ajoute une île supplémentaire différente chaque année depuis 2015. La surveillance porte également sur des denrées importées.

La diminution régulière des niveaux de radioactivité d'origine artificielle issue des retombées globales des essais nucléaires dans l'environnement et la nécessité de mieux répondre à des demandes sociétales, ont conduit l'IRSN à réorienter sa stratégie de surveillance. Le nombre d'échantillons biologiques analysés a ainsi été réduit par rapport aux années précédentes au profit :

- d'analyses radiologiques plus fines des niveaux de radioactivité encore observables aujourd'hui ;
- d'analyses plus diversifiées (spectrométrie γ , tritium, carbone-14, isotopes du plutonium, strontium-90 et radionucléides naturels) de plateaux-repas et de boissons (eau, bière, sodas, eau de coco, jus d'ananas) destinées à mieux évaluer l'exposition des populations par ingestion de denrées ;
- de campagnes d'analyses de sols et de mesures de débit de dose destinées à mieux connaître la variabilité de cette source d'exposition à l'échelle de l'ensemble de la Polynésie.

Enfin, le LESE effectue des expertises ponctuelles pour le compte des autorités du Pays (direction de l'Environnement, direction générale des Affaires Économiques...) ou pour le compte d'organismes de l'État ou d'entreprises privées comme par exemple pour le contrôle des anciens sites du CEP en cours de déconstruction, ou encore pour répondre aux interrogations de la population. Depuis 2011, l'une des interrogations principales a porté sur les conséquences en Polynésie des retombées de l'accident de Fukushima.

De l'ordre de 200 à 250 échantillons sont ainsi prélevés chaque année par des correspondants îliens et le personnel du LESE. La plupart des échantillons sont analysés sur place par le laboratoire, d'autres sont envoyés vers des laboratoires de l'IRSN en métropole.

Niveaux de radioactivité actuels de l'environnement polynésien et exposition des populations¹³⁴

Air (aérosols) et eau

Le césium-137 est le seul radionucléide artificiel présent en quantité encore mesurable dans les aérosols en Polynésie française par spectrométrie γ au moyen des meilleures techniques disponibles. Dans l'air de Tahiti, l'activité moyenne du césium-137 rémanent des retombées des essais nucléaires est extrêmement faible¹³⁵ et stable depuis plusieurs années, égale à $0,06 \mu\text{Bq}/\text{m}^3$. Cette moyenne est inférieure à la moyenne métropolitaine de $0,1 \mu\text{Bq}/\text{m}^3$. Le césium-137 n'est que très rarement détecté ces dernières années dans les eaux douces (eau de pluie, de source, de rivière, de ville) ; son activité est de l'ordre de $0,1 \text{ mBq}/\text{L}$ ($0,23 \text{ mBq}/\text{L}$ en 2016 dans une eau de rivière). La diminution de sa concentration dans les eaux marines se poursuit ; entre 2,5 et $3 \text{ mBq}/\text{L}$ dans les années 1980, elle est aujourd'hui de l'ordre de $1 \text{ mBq}/\text{L}$. Aucune inflexion de cette diminution n'a été observée à la suite de l'accident de Fukushima.

Denrées alimentaires

Pour l'ensemble des denrées alimentaires, les concentrations en césium-137 sont toujours extrêmement faibles, souvent inférieures à $0,1 \text{ Bq}/\text{kg}$ frais. Les valeurs maximales obtenues en 2016 n'excèdent pas $0,24 \text{ Bq}/\text{kg}$ frais pour les

134. Dans le texte qui suit sont fournis des niveaux d'activités de certains radionucléides artificiels présents dans l'environnement polynésien, provenant principalement des retombées des essais nucléaires et encore mesurables aujourd'hui. Il n'a pas été défini de limites spécifiques auxquelles ces niveaux pourraient être comparés. Toutefois, des niveaux maximaux admissibles dans les denrées alimentaires ont été déterminés pour gérer les conséquences des accidents de Tchernobyl et de Fukushima, et des valeurs guides sont proposées dans le Codex Alimentarius de l'Organisation mondiale de la santé. Pour le césium-137 comme pour les isotopes du plutonium, les valeurs limites correspondantes sont de l'ordre de 100 à plus de 1 000 fois supérieures à celles mesurées ces dernières années en Polynésie.

135. Le LESE dispose d'une des 7 stations de prélèvement d'aérosols les plus performantes de l'IRSN avec un débit d'aspiration de $800 \text{ m}^3/\text{h}$, venue remplacer en janvier 2017 la station précédente de $300 \text{ m}^3/\text{h}$.

poissons¹³⁶ (haute mer et lagon) et sont inférieures à 0,03 Bq/kg frais (seuil de décision¹³⁷) pour les bénéitiers. Les activités les plus élevées comprises, entre 1,1 et 3,1 Bq/kg frais, ont été mesurées dans 6 échantillons de chair de coco séchée (coprah) de Rangiroa (Tuamotu), de viande de porc de Tubuai (Australes) et de Mangareva (Gambier), de patate douce de Hiva Oa (Marquises), de chevrettes de Tahiti (Société) et de chou chinois de Tubuai.

Les cas du lait de vache et de la viande de bœuf sont détaillés ci-après à titre d'illustration.

La figure 1 compare l'évolution de l'activité moyenne en césium-137 du lait produit à Taravao (Tahiti) et en Nouvelle-Zélande depuis 1960. La teneur annuelle moyenne en césium-137 du lait produit en Nouvelle-Zélande est passée de 2 Bq/L en 1963 à 3,5 Bq/L en 1965, du fait des retombées des essais nucléaires américains aux îles Christmas et des essais nucléaires soviétiques de Novoya Zemlya en 1962.

La teneur annuelle moyenne en césium-137 du lait produit à Tahiti intègre également l'influence de ces essais. Alors que la teneur en césium-137 du lait produit en Nouvelle-Zélande a diminué au cours des années suivantes, celle du lait de Tahiti a augmenté jusqu'à atteindre 5,5 Bq/L en 1971 du fait des retombées des essais français avant de diminuer à partir de 1972. Les activités des deux échantillons prélevés en 2016 étaient de 0,1 et 0,19 Bq/L respectivement, similaires à celles observées en Nouvelle-Zélande en 2012.

Les teneurs les plus élevées en césium-137 dans les denrées consommées en Polynésie française sont fréquemment observées pour la viande de bœuf. La figure 2 montre que les activités mesurées dans la viande de bœuf de Tahiti et d'Hiva Oa sont plus élevées que celles de la viande importée (de Nouvelle-Zélande notamment) et surtout fluctuent de manière importante d'une année sur l'autre. Cependant, il n'y a pas d'évolution marquée à la baisse ou à la hausse dans le temps. Cette variabilité est probablement liée aux aliments consommés par le bétail (pâtures constituées de différentes espèces d'herbes et compléments alimentaires variés au cours du temps). On observe

136. Afin de répondre aux préoccupations liées à l'accident de Fukushima, la fréquence des prélèvements de poissons de haute mer (pélagiques) a été augmentée après 2011. En 2016 par exemple, 42 échantillons de poissons pélagiques pêchés au voisinage des 5 archipels ont été analysés (thon, daurade, thazard...). Les activités de césium-137 mesurées sont dans la gamme de celles mesurées avant l'accident (de moins de 0,1 à 0,4 Bq/kg frais depuis 2005) et le césium-134 n'a jamais été décelé même dans les échantillons de fin 2011.

137. Le seuil de décision est la valeur minimale que doit avoir la mesure d'un échantillon pour que le métrologue puisse « décider » que cette activité est présente et donc mesurée. En dessous de cette valeur, l'activité de l'échantillon est donc trop faible pour être estimée. Ce seuil de décision dépend de la performance et du rayonnement ambiant autour des moyens métrologiques utilisés (source IRSN).

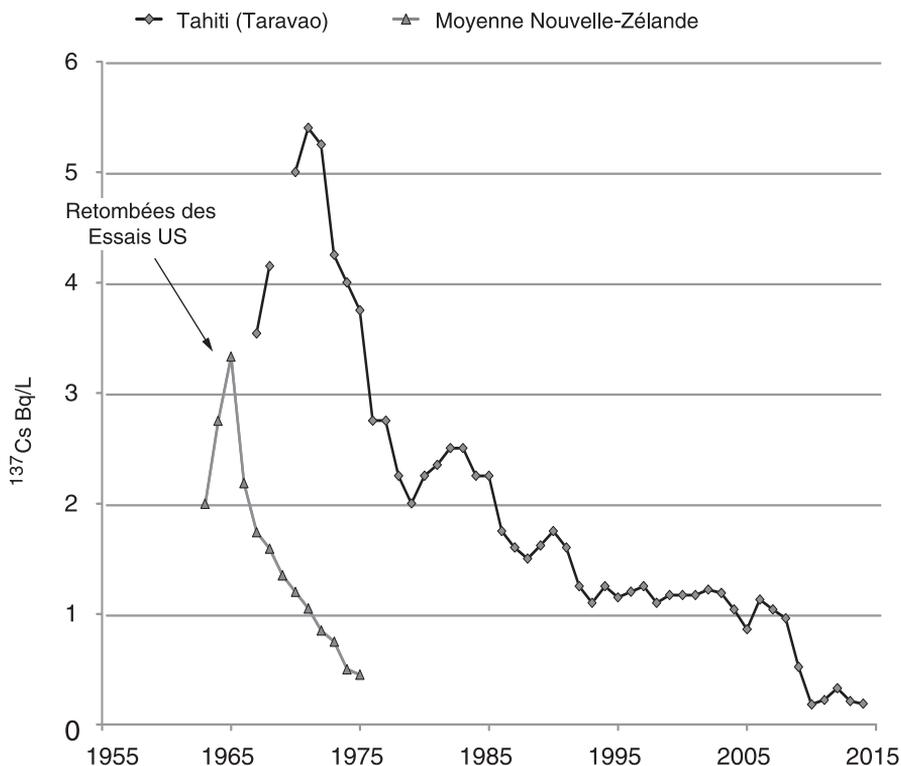


Figure 1 : Évolution de l'activité volumique en césium-137 du lait de vache produit sur le plateau de Taravao à Tahiti depuis 1967 (Bq/L) (IRSN, 2014b) et comparaison avec celle du lait produit en Nouvelle-Zélande de 1963 à 1975 (UNSCEAR, 1976)

aussi cette variabilité importante de la concentration en césium-137 dans la viande importée.

Des analyses d'isotopes du plutonium sont effectuées pour certaines denrées présentant potentiellement les activités massiques de ces radionucléides les plus élevées : chair de coco (coprah), bénitiers, poissons de lagon... Les activités des isotopes 238 et 240 du plutonium mesurées depuis 2015 dans le coprah sont le plus souvent inférieures à 0,025 Bq/kg frais ; deux échantillons seulement ont dépassé 0,1 Bq/kg frais (0,13 et 0,27 Bq/kg frais respectivement). Les poissons pêchés présentent des activités en plutonium (isotopes 239 et 240) comprises dans une gamme allant de 0,00001 à 0,01 Bq/kg frais. Dans les bénitiers, les activités mesurées de 2007 à 2013 vont de moins de 0,0005 Bq/kg frais (Tahiti) à 0,004 Bq/kg frais pour ces radionucléides.

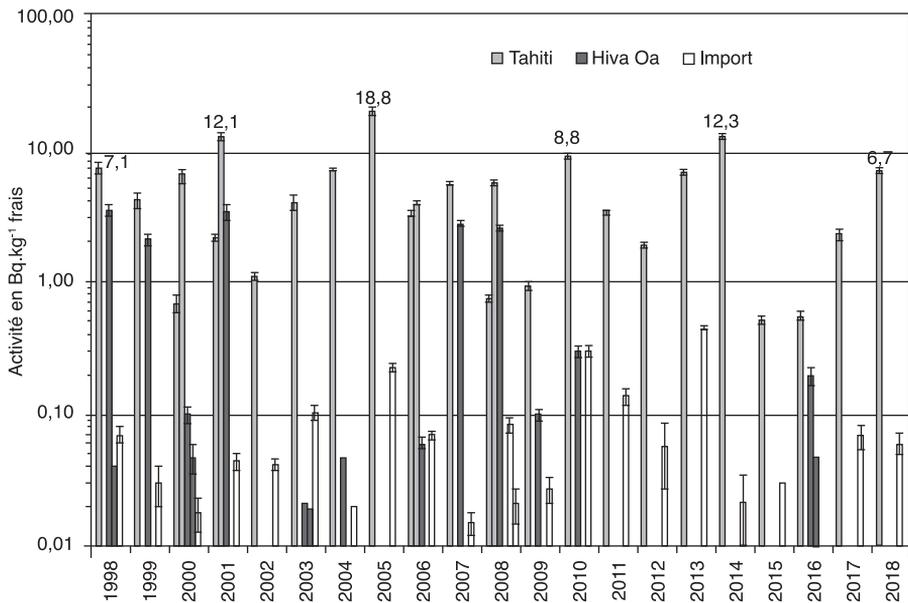


Figure 2 : Activité massique en césium-137 de la viande de bœuf produite à Tahiti, Hiva Oa et importée de 1998 à 2010 (Bq/kg frais)

Enfin, depuis 2016, un spectre plus complet de radionucléides est mesuré dans la ration alimentaire à partir d'échantillons prélevés : d'une part dans des plateaux-repas provenant d'un restaurant de collectivité (le midi) et d'un restaurant de ville (le soir), collectés durant 5 jours, et d'autre part dans différentes boissons. Les résultats obtenus permettent d'estimer directement les doses liées à l'incorporation par ingestion des principaux radionucléides artificiels présents dans les denrées composant ces repas. Ces doses sont extrêmement faibles : 0,2 $\mu\text{Sv}/\text{an}$ pour le césium-137, 0,1 $\mu\text{Sv}/\text{an}$ pour le strontium-90 et moins de 0,01 $\mu\text{Sv}/\text{an}$ pour les isotopes du plutonium.

Sols

L'autre composante de l'exposition radiologique des populations polynésiennes est l'exposition au rayonnement émis par les radionucléides présents dans les sols : les radionucléides naturels et le césium-137 (pratiquement pas d'exposition externe ayant pour origine les isotopes du plutonium émetteurs alpha et le strontium-yttrium-90 émetteur bêta principalement). Une étude approfondie de la radioactivité des sols polynésiens a débuté en 2014. Des sols ont été prélevés par carottages, sur une trentaine de sites répartis sur

plusieurs îles et atolls, pour des analyses de radionucléides naturels (potassium-40 notamment) et artificiels (césium-137 et plutonium).

De manière générale, les activités en césium-137 sont plus élevées dans les sols des îles hautes (1 à 2 Bq/kg sec à Moorea, Tahiti, Gambier, Raivavae) que dans ceux des atolls comme Hao (0,6 Bq/kg sec) essentiellement composés de débris coralliens ayant une plus faible capacité à retenir le césium déposé à l'époque des essais nucléaires. Ces niveaux sont beaucoup plus faibles que ceux rencontrés en métropole (quelques dizaines de Bq/kg sec et jusqu'à quelques centaines) qui émanent principalement des retombées de l'accident de Tchernobyl. Les activités en plutonium des sols polynésiens sont environ 10 fois inférieures à celles du césium-137.

Mesures de débits de dose

Des mesures du débit de dose ont été réalisées depuis 2010 sur 16 îles et atolls de la Polynésie française. Compris entre 0,04 et 0,1 $\mu\text{Sv/h}$, ces débits de dose résultent d'une part du rayonnement cosmique (de l'ordre de 0,03 $\mu\text{Sv/h}$ au niveau de la mer) et d'autre part du rayonnement tellurique provenant des radionucléides naturels présents dans les sols. Les valeurs sont comme attendues, plus élevées sur les îles volcaniques dont les sols sont plus riches en radionucléides naturels (potassium-40, radiums...) que les sols coralliens des atolls.

À titre comparatif, ils correspondent aux valeurs les plus faibles mesurées en France métropolitaine. Par ailleurs, la contribution du césium-137 y est tout à fait négligeable, comme c'est le plus souvent le cas aussi en métropole.

Éléments de connaissance relatifs aux retombées des essais nucléaires en Polynésie

Éléments généraux sur les retombées des essais nucléaires

Parmi les très nombreux radionucléides produits lors d'une explosion nucléaire, une vingtaine contribuent à l'essentiel des conséquences radiologiques sur l'environnement et les populations. On distingue :

- les radionucléides de période courte (moins de 1 an) comme l'iode-131, le barium-140, le zirconium-95, le manganèse-54 ou encore le zinc-65, qui ont disparu en quelques mois à quelques années ;

- les radionucléides de période moyenne (1 à 10 ans) notamment le cobalt-60, qui était encore mesuré dans l'environnement dans les années 1990 et 2000 ;
- les radionucléides de période longue (supérieure à 10 ans) qui sont encore présents en quantités mesurables dans les différentes composantes de l'environnement : le tritium, le carbone-14, le césium-137, le strontium-90, les isotopes 238, 239, 240 et 241 du plutonium et l'américium-241 principalement, ce dernier radionucléide provenant de la décroissance du plutonium-241 dont il ne reste en 2018 qu'environ 7,5 % du dépôt initial.

La distribution spatiale des retombées d'une explosion nucléaire se compose :

- des retombées locales dans un rayon de l'ordre de la centaine de kilomètres qui comprennent notamment les particules les plus grosses et se produisent en quelques jours ;
- des retombées troposphériques qui durent quelques mois et intéressent des milliers de kilomètres tout au long de la trajectoire du panache s'étendant autour du globe à la latitude d'émission ;
- des retombées stratosphériques qui concernent tout l'hémisphère et se prolongent durant plusieurs années.

C'est l'altitude et la puissance de l'explosion qui déterminent la répartition des retombées : les explosions les plus puissantes et notamment celles effectuées en altitude, donnent lieu à des retombées principalement stratosphériques ; les explosions de faible puissance au niveau du sol favorisent les retombées locales et troposphériques.

La figure 3 illustre la propagation d'ouest en est d'un panache troposphérique de particules ou de gaz radioactifs par l'exemple de l'essai français Arcturus du 2 juillet 1967. Les parties les plus basses des panaches étaient tout d'abord poussées vers l'ouest par les alizés avant d'être reprises par la circulation générale vers l'est. Cette circulation générale faisait que les terres de la côte occidentale sud-américaine, situées à plus de 6 000 km de Moruroa, étaient les premières touchées. Le temps de transit des masses d'air, de l'ordre de 20 à 30 jours pour un tour du globe complet, permettait une diminution des activités des radionucléides de période courte (notamment les iodes). Toutefois, la propagation vers l'est des panaches dans l'hémisphère sud pouvait être perturbée par des anticyclones susceptibles de capter des masses d'air contaminées et de les ramener vers l'ouest dans les jours suivant l'essai.

Dans le cas de l'essai Arcturus, ce « retour anticyclonique » a ramené une partie du panache sur la Polynésie dès le lendemain de l'explosion, limitant

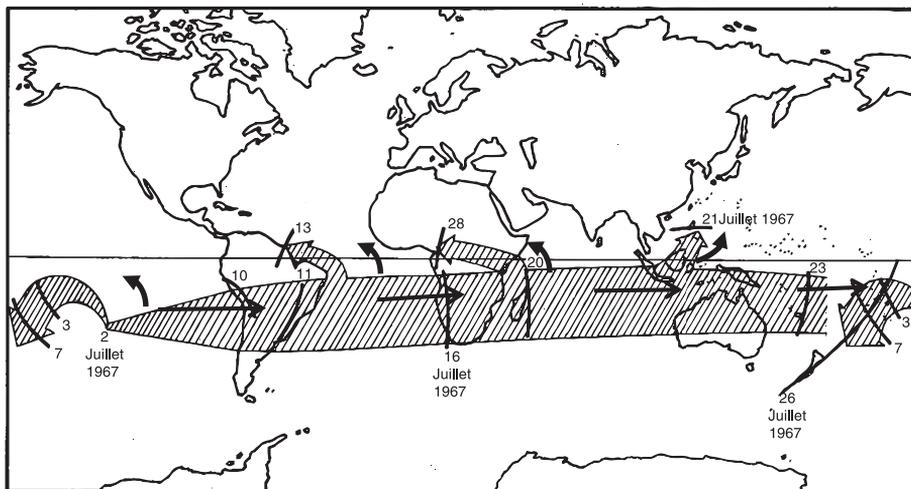


Figure 3 : Progression du panache troposphérique consécutif à l'essai français Arcturus du 2 juillet 1967 (UNSCEAR, 1969)

considérablement la dilution des radionucléides et la diminution de leur activité par décroissance radioactive.

La fraction stratosphérique des panaches était redistribuée par les grands courants de circulation des masses d'air que constituent les cellules convectives : les cellules polaires, les cellules de Ferrel aux latitudes moyennes et les cellules de Hadley au-dessus des tropiques. Les cellules de Hadley tendent à ramener les masses d'air des faibles latitudes dans les basses couches des latitudes comprises entre 40° et 50°. De même, les cellules de Ferrel tendent à alimenter aussi les latitudes comprises en 40° et 50° par des masses d'air provenant de latitudes plus élevées. Il en résulte que la bande latitudinale où se trouve la France métropolitaine, déjà plus particulièrement intéressée par les retombées troposphériques, l'a été également par les retombées stratosphériques des essais nucléaires. La figure 4 illustre ce fait par des dépôts radioactifs effectivement plus importants dans cette bande latitudinale.

Cette redistribution des panaches stratosphériques s'est étalée sur plusieurs années. L'UNSCEAR a estimé à deux ans le temps de séjour moyen des radionucléides emportés vers la stratosphère avant de retomber au niveau du sol. Durant ce laps de temps, les éléments de période courte ont disparu. Les retombées stratosphériques ne comportaient donc que des éléments de période longue et des éléments de période moyenne dont l'activité a décru.

Enfin, il faut signaler que les échanges au niveau stratosphérique sont faibles (environ 25 %) entre les deux hémisphères. De ce fait, l'hémisphère sud où

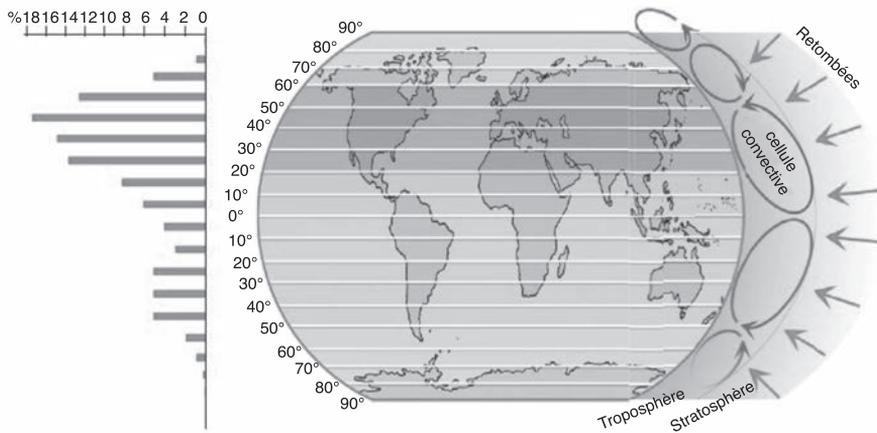


Figure 4 : Répartition des retombées stratosphériques en fonction de la latitude (établies à partir de mesures de strontium-90)

Figure tirée des fiches IRSN téléchargeables sur le site : <https://www.irsn.fr/fr/connaissances/environnement/surveillance-environnement/>

le nombre et la puissance des essais ont été les moins importants, a été beaucoup moins marqué que l'hémisphère nord par les retombées des essais nucléaires. Mais ces échanges ont été suffisants pour que les radionucléides de longue période rémanents actuellement sur l'ensemble de l'hémisphère sud proviennent pour plus de 80 % des essais nucléaires effectués dans l'hémisphère nord et pour moins de 20 % de ceux effectués dans l'hémisphère sud.

Il résulte de l'ensemble de ces éléments que la bande latitudinale à laquelle appartient la France métropolitaine a reçu à elle seule près de 18 % des retombées stratosphériques de tous les essais nucléaires effectués par les 5 nations (États-Unis, l'ex Union soviétique, Royaume-Uni, France et Chine), et que la Polynésie française (8° et 27° de latitude Sud) a été globalement 3 à 6 fois moins marquée que la métropole par ces retombées stratosphériques. Toutefois, après certains essais français, des retours anticycloniques ont pu conduire à des retombées troposphériques locales importantes sur certaines îles ou atolls polynésiens. Ces situations sont illustrées ci-après.

Retombées des essais nucléaires sur la Polynésie française

Éléments relatifs à la période des essais nucléaires atmosphériques français (1966 à 1974)

470 Pour cette période, l'IRSN ne dispose que des rapports communiqués par la France (CEA) à l'UNSCEAR (rapport juin-décembre 1966 ; rapport

1967-1968 ; rapports annuels de 1970 à 1975). Les données contenues dans ces rapports ne permettent que de se faire une idée très globale de ce qu'ont été les retombées des essais nucléaires français sur la Polynésie française et sur le Pacifique-sud de manière plus générale. Hormis les activités de césium-137 et de strontium-90 mesurées dans le lait produit sur Tahiti (figure 2) et de rares résultats de mesures de ces deux radionucléides dans quelques denrées, la plupart des résultats contenus dans ces rapports sont relatifs à des mesures de l'indice bêta global. Ces mesures ne permettent pas de connaître les activités volumiques et massiques (Bq/m^3 et Bq/kg) des principaux radionucléides dans les différentes composantes de l'environnement susceptibles d'avoir exposé les populations. Elles ne permettent donc pas d'estimer les doses potentiellement reçues par les populations.

La figure 5 illustre le type d'information que l'on peut dégager des données contenues dans ces rapports.

Les retombées troposphériques dans l'hémisphère sud se sont traduites par une succession de pics de radioactivité dans l'air d'une durée inférieure à 1 mois et consécutifs à chaque essai nucléaire (figure 5). Leur importance en un lieu donné dépendait de sa position géographique et de celle du site d'essai. Ainsi, les retombées des essais américains effectués sur les îles Christmas en 1962 semblent avoir affecté de la même manière Tahiti et Auckland (Nouvelle-Zélande).

Situés au plein est de Moruroa et Fangataufa, les pays de la côte occidentale de l'Amérique du sud ont subi les pics de radioactivité consécutifs aux essais français. Ainsi, les activités mesurées dans l'air à Santiago ou La Paz étaient du même ordre de grandeur, voire supérieures à celles mesurées sur Tahiti, Samoa ou les îles Fidji.

Les activités β -globales dans l'air peuvent être mises en perspective de celles mesurées en métropole, à Verdun par exemple, de 1961 à 1963 au plus fort des retombées des essais nucléaires américano-soviétiques dans l'hémisphère nord. Au cours des pics de radioactivité consécutifs aux essais français, les activités mesurées dans le Pacifique sud pouvaient être ponctuellement jusqu'à 10 fois supérieures à celles observées en métropole à cette époque. Toutefois, la fréquence des essais américano-soviétiques au début des années 1960 a conduit à entretenir de manière quasi-permanente la contamination de l'air, ce qui n'était pas le cas des retombées des essais français en Polynésie.

Par ailleurs, l'activité β -globale de 52 Bq/m^3 mesurée sur le filtre d'aérosols atmosphériques du 11 au 20 juillet 1974 prélevé à Tahiti à la suite de l'essai Centaure, de l'ordre de 100 à 1 000 fois supérieure à celles habituellement observées à la suite des autres essais, montre que lors des retours

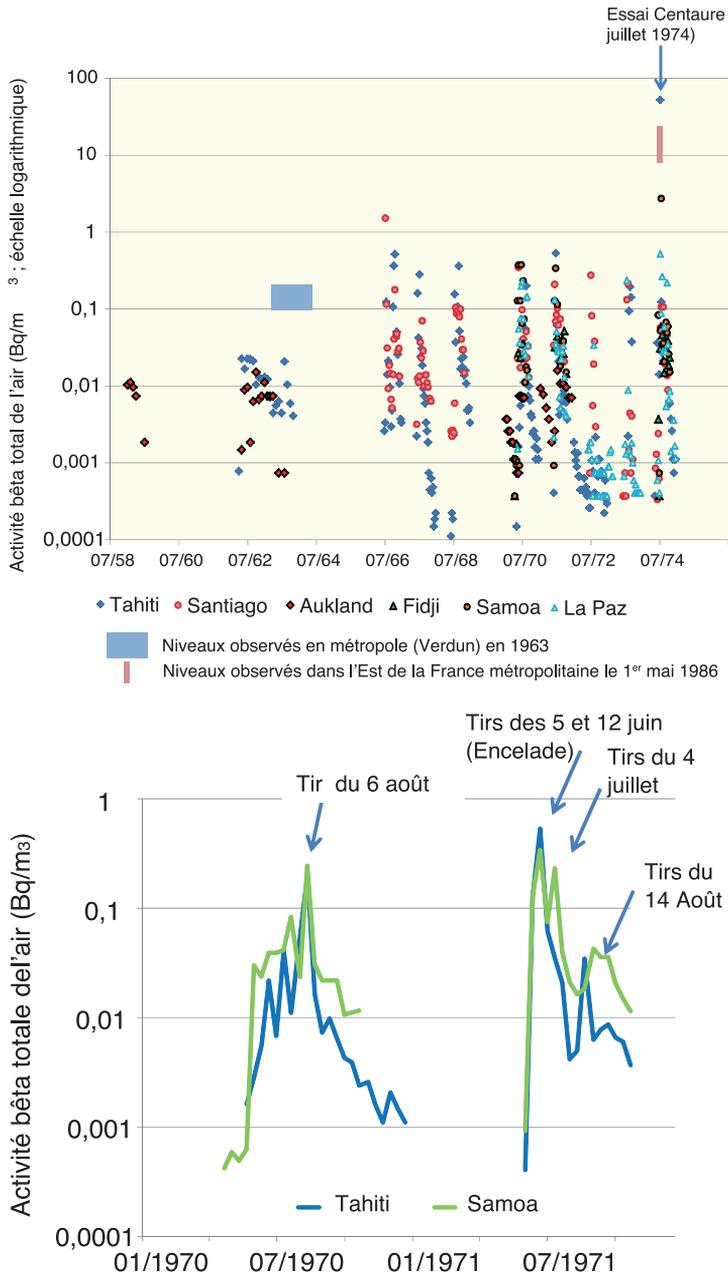


Figure 5 : Moyenne mensuelle des activités β -globales dans l'air (Bq/m^3) mesurées sur différentes stations du Pacifique-Sud de 1958 à 1975, avec zoom sur les années 1970-1971

Ces graphiques ont été réalisés par l'IRSN dans le cadre d'une présentation faite lors de la Commission d'Information de Papeete le 10 décembre 2015.

anticycloniques, les retombées sur certaines îles pouvaient être beaucoup plus importantes tout en restant ponctuelles. La figure 5 permet également de comparer cette valeur de l'indice bêta global dans l'air de Tahiti à celle mesurées à Verdun le 1^{er} mai 1986 à la suite de l'accident de Tchernobyl.

Comme en métropole après cet accident, les dépôts radioactifs sur Tahiti consécutifs à l'essai Centaure ont été interceptés par les végétaux dont les herbages, entraînant une augmentation brutale de l'activité du lait de vache, notamment en iode-131.

L'activité volumique de ce radionucléide a atteint le 21 juillet 1974, 260 Bq/L dans le lait du marché de Tahiti et près de 1 200 Bq/L dans celui produit sur la commune de Hitiaa où les retombées ont été les plus importantes de l'île (figure 6). L'activité volumique a ensuite diminué exponentiellement dans les semaines suivantes pour atteindre des valeurs de l'ordre de quelques dizaines de Bq/L mi-octobre (effet combiné de la décroissance radioactive, de la pousse de l'herbe qui dilue la contamination et de l'épuration métabolique des animaux).

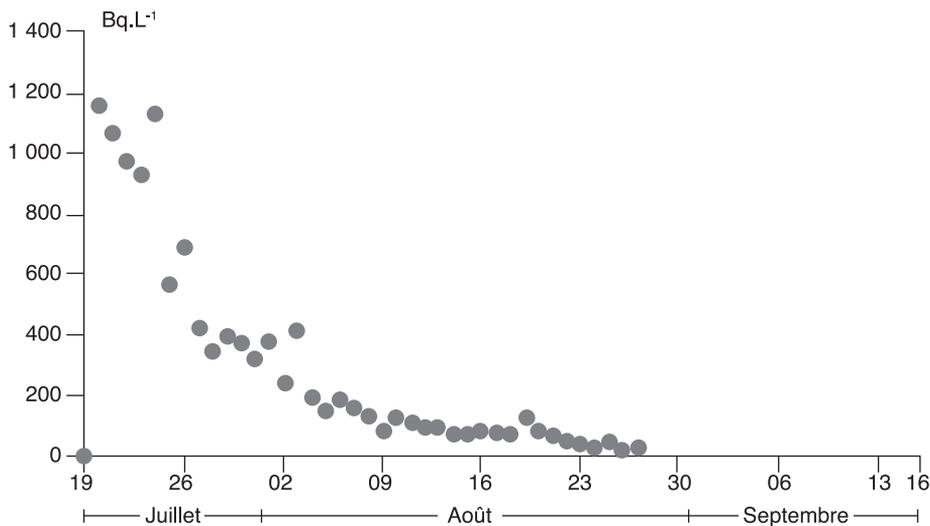


Figure 6 : Activité volumique en iode-131 du lait produit à Hitiaa (Tahiti) entre le 19 juillet et le 16 septembre 1974 (Bq/L) (Ministère de la Défense, 2006)

Toujours dans le cadre d'une mise en perspective des niveaux d'activités observés suite aux deux évènements, on note qu'en France métropolitaine au début de mai 1986, les activités en iode-131 du lait dans les jours suivant les dépôts consécutifs à l'accident de Tchernobyl, ont été du même ordre : plusieurs centaines de Bq/L ; celles de césium-137 étaient de l'ordre de

10 Bq/L deux mois après l'accident alors qu'elles étaient de l'ordre de 100 Bq/L au début mai.

C'est donc lors d'évènements de retours anticycloniques consécutifs à certains essais que les retombées radioactives ont pu être localement très supérieures à celles ayant affecté l'ensemble de l'hémisphère sud. Sur les 41 essais nucléaires atmosphériques réalisés par la France dans le Pacifique, 7 ont été répertoriés comme ayant donné lieu à ces retombées plus importantes. Le tableau I fournit les noms et dates de ces 7 essais ainsi que les îles concernées, les dates et durées de ces retombées (Ministère de la Défense, 2006).

Tableau I : Liste des essais considérés comme ayant conduit à une augmentation de l'activité volumique de l'air supérieure aux niveaux caractéristiques des retombées régionales ou mondiales pour les îles et atolls polynésiens (Ministère de la Défense, 2006)

Essai	Date de l'essai	Îles	Date des retombées	Durée des retombées
Aldébaran	2 juillet 1966	Gambier	2 juillet 1966	1 h 20
Rigel	24 septembre 1966	Tureia	24 septembre 1966	3 h 30
Rigel	24 septembre 1966	Gambier	24 septembre 1966	3 h 00
Arcturus	2 juillet 1967	Tureia	4 juillet 1967	3 h 00
Encelade	12 juin 1971	Tureia	12 juin 1971	2 h 30
Phoebé	8 août 1971	Gambier	8 août 1971	0 h 30
Centaure	17 juillet 1974	Tahiti	17 juillet 1974	12 h 30

Des estimations des doses efficaces et des doses à la thyroïde, potentiellement reçues par les populations locales lors de ces essais, figurent dans ce rapport du Ministère de la Défense (Ministère de la Défense, 2006).

Éléments relatifs à la période postérieure aux essais nucléaires atmosphériques français (depuis 1975)

En avril 2019, le Comité d'indemnisation des victimes des essais nucléaires (CIVEN) a demandé à l'IRSN de réaliser une évaluation des doses efficaces consécutives aux retombées des essais atmosphériques d'armes nucléaires, potentiellement reçues par les populations polynésiennes ayant résidé à Tureia, aux Gambier et sur quatre communes de Tahiti (Papeete, Paea, Hitiaa, Teahupoo), entre 1975 et 1981 (IRSN, 2019). Pour réaliser cette étude, le CIVEN a transmis à l'IRSN les rapports annuels établis de 1974 à 1981 par le Service mixte de contrôle biologique (SMCB) de la Direction des centres d'expérimentations nucléaires (DIRCEN) pour la surveillance des denrées alimentaires ; ces rapports initialement classés Confidentiels Défense, ont été déclassifiés par décret en 2013.

Les doses efficaces annuellement engagées¹³⁸ dues à l'ingestion de denrées produites localement ont été estimées principalement sur la base des résultats d'analyse de ces rapports pour plusieurs radionucléides (césium-137, strontium-90 et cobalt-60 principalement) présents dans les principales denrées produites et consommées dans ces localités. Les teneurs en plutonium des denrées, non mesurées, ont été déduites de celles des sols ou des eaux marines au moyen de facteurs de transfert. La dose par incorporation de carbone-14 retenue est la moyenne mondiale estimée par l'UNSCEAR entre 1975 et 1981 ; la contribution du tritium a été considérée comme négligeable. Les calculs ont été effectués avec deux rations alimentaires différentes : l'une est la ration utilisée depuis 1982 par l'IPSN puis l'IRSN qui fait une large part à la consommation de denrées importées, l'autre est celle utilisée par le SMCB de 1975 à 1978 et reprise au milieu des années 2000 par le Ministère de la Défense pour ses évaluations dosimétriques relatives aux conséquences de certains essais, qui considère une plus grande consommation de denrées locales. Les rations alimentaires pour les enfants des quatre classes d'âges retenues par la réglementation¹³⁹, ont été déduites de celles des adultes par application de ratios entre les consommations des enfants et celles des adultes.

L'exposition externe a été calculée à partir des dépôts surfaciques de césium-137 mesurés en 2017-2018 pour les îles hautes (Tahiti et Gambier), à partir de la valeur mesurée en 1982 dans le cas de l'atoll de Tureia, et en considérant une répartition de toute l'activité sur 1 cm de profondeur uniquement, ce qui constitue une hypothèse très pénalisante pour cette exposition. La dose efficace par exposition externe la plus élevée est obtenue aux Gambier (13,1 $\mu\text{Sv}/\text{an}$), et la plus faible à Tureia (2,7 $\mu\text{Sv}/\text{an}$).

Les doses efficaces annuellement engagées liées à l'inhalation des radionucléides présents dans l'air ont été calculées à partir des activités des produits de fission émetteurs gamma mesurés sur les filtres d'aérosols prélevés à Mahina (Tahiti) entre 1975 et 1981. Les activités du strontium-90 et des isotopes du plutonium n'ayant pas été mesurées à l'époque, l'IRSN a analysé en 2019 huit de ces filtres qui avaient été conservés. Ces activités volumiques mesurées sont considérées comme représentatives des concentrations dans l'air à l'échelle de la Polynésie française pour des retombées d'origines

138. Le concept de dose efficace engagée concerne l'irradiation interne. Il s'agit de la dose efficace accumulée au cours d'une période de temps à la suite d'une absorption de matière radioactive dans l'organisme.

139. Selon les mêmes classes d'âges que celles pour lesquelles sont fournis les facteurs de dose par unité d'incorporations (1-2 ans ; 2-7 ans ; 7-12 ans ; 12-17 ans) (Journal officiel de la République française 58004. Arrêté du 1^{er} septembre 2003 définissant les modalités de calcul des doses efficaces et des doses équivalentes résultant de l'exposition des personnes aux rayonnements ionisants).

quasi-exclusivement stratosphériques à partir de 1975. Inférieures à $0,2 \mu\text{Sv}$ en 1975 et diminuant vers une valeur dix fois plus faible en 1981, les doses dues à l'inhalation ainsi estimées pour les adultes sont négligeables au regard de celles liées à l'ingestion de denrées et à l'exposition externe. Les doses efficaces dues à l'inhalation sont plus faibles pour les enfants que pour les adultes.

Les doses efficaces totales potentiellement reçues par un adulte ayant résidé dans une des six localités entre 1975 et 1981, et résultant des trois voies d'exposition (ingestion de denrées alimentaires, exposition externe, inhalation), sont comprises entre 18 et $68 \mu\text{Sv/an}$ quelle que soit la ration alimentaire, avec des valeurs environ deux fois à trois fois plus élevées à Tureia sur l'ensemble de la période et deux fois plus élevées à Hitiaa durant les années 1975-1976 que pour les trois autres sites de Tahiti et les Gambier. Elles sont très majoritairement dues à l'ingestion de denrées locales sauf pour les Gambier où l'exposition externe contribue pratiquement autant que l'exposition par ingestion à la dose totale. Pour les enfants, les doses efficaces totales estimées sont pour la plupart très proches de celles des adultes. Pour la classe d'âges des 12-17 ans ayant résidé à Tahiti, elles peuvent être légèrement supérieures à celles des adultes, mais n'excèdent pas $49 \mu\text{Sv/an}$.

Il convient de noter que les résultats de mesure utilisés dans la présente étude ne permettent pas de distinguer les apports liés aux retombées des essais nucléaires français de ceux liés à l'ensemble des essais atmosphériques d'armes nucléaires effectués par les États-Unis, l'ex Union soviétique, le Royaume-Uni, la France et la Chine.

À partir de 1982, les doses efficaces annuelles ont été estimées par le CEA-IPSN. La figure 7 présente l'évolution des doses annuelles calculées de 1975 à 2015 pour les adultes. Il est important de noter qu'à partir du milieu des années 1980, ces estimations de doses ne sont plus exclusivement liées aux retombées globales des essais nucléaires en Polynésie, mais aux principaux radionucléides artificiels présents dans les denrées consommées en Polynésie, quelles que soient leurs origines (locales ou importées). On peut noter à ce titre, en 1987, une augmentation importante mais ponctuelle des doses pour les quatre localités de Tahiti ; elle est liée à la consommation de denrées importées de l'hémisphère nord et marquées par les retombées de Tchernobyl (lait, riz, bière, farine et pain) (IRSN, 2019) ; très logiquement, cette augmentation n'est pas visible aux Gambier et à Tureia où ces importations étaient beaucoup moins importantes.

Dans la figure 7, la valeur indiquée en 2016 pour les quatre communes de Tahiti a été évaluée à partir d'activités mesurées dans des plateaux-repas

collectés durant 5 jours, midi et soir, pour les denrées solides, ainsi qu'à partir d'activités mesurées dans des denrées liquides pour lesquelles les quantités annuellement consommées sont les mêmes que celles utilisées pour les évaluations des années précédentes.

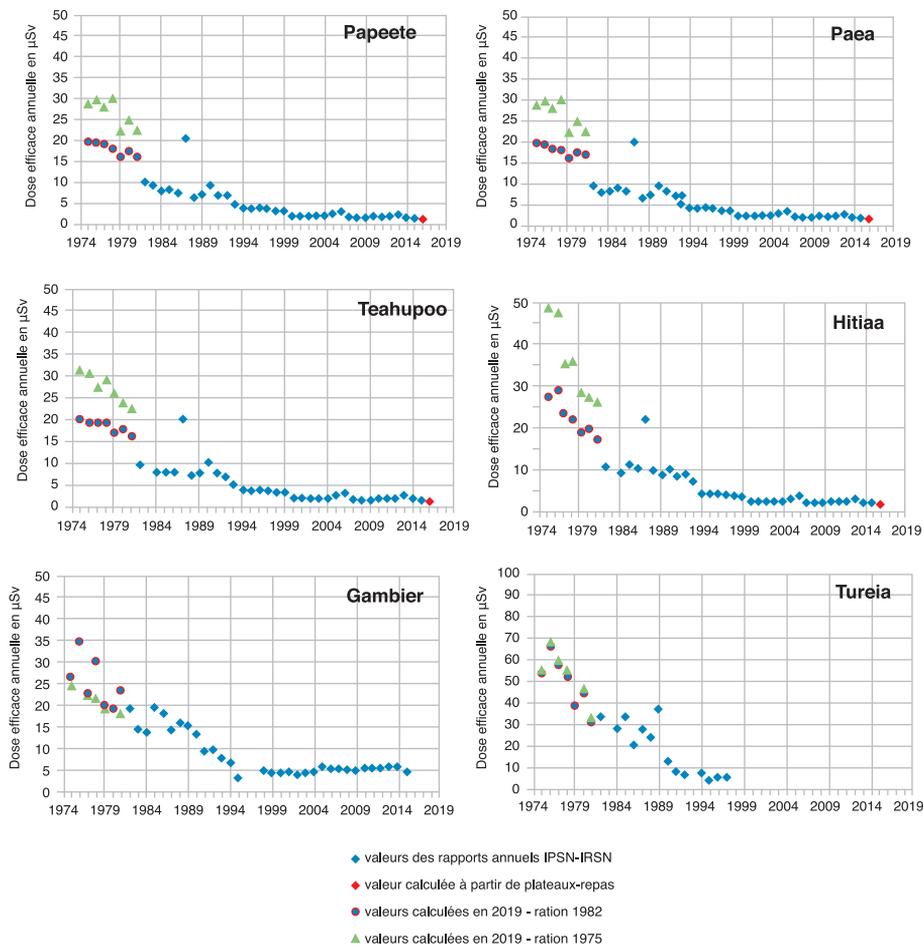


Figure 7 : Évolution depuis 1975 des doses efficaces annuelles des populations adultes de six localités de Polynésie Française (IRSN, 2019)

Ration 1982 : ration alimentaire utilisée depuis 1982 par l'IPSN puis l'IRSN (large part à la consommation de denrées importées) ; Ration 1975 : ration alimentaire utilisée de 1975 à 1978 par le SMCB, ré-utilisée à partir des années 2000 par le Ministère de la Défense.

RÉFÉRENCES

IRSN (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire). *Bilan de la surveillance de la radioactivité en Polynésie française en 2013 ; synthèse des résultats du réseau de surveillance de l'IRSN*. Rapport PRP-ENV/SESURE 2014-19. 2014a.

IRSN (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire). *Bilan de la surveillance de la radioactivité en Polynésie française en 2014 ; synthèse des résultats du réseau de surveillance de l'IRSN*. 2014b.

IRSN (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire). *Bilan de la surveillance de la radioactivité en Polynésie française en 2016 ; synthèse des résultats du réseau de surveillance de l'IRSN*. Rapport IRSN/DG/2018-0004. Septembre 2018.

IRSN. *Évaluation de l'exposition radiologique des populations de Tureia, des Gambier et de Tahiti aux retombées des essais atmosphériques d'armes nucléaires entre 1975 et 1981*. Rapport IRSN/2019-00498, 2019.

Ministère de la Défense. *La dimension radiologique des essais nucléaires français en Polynésie. À l'épreuve des faits*. Paris, 2006.

UNSCEAR (United Nation Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). *Radioactive fallout after the nuclear explosions in Polynesia 1967-1968*. Information submitted by France, May 1969.

UNSCEAR (United Nation Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). *Environmental radioactivity, annual report 1974*. Information submitted by France, August 1975.

UNSCEAR (United Nation Scientific Committee on the Effect of Atomic Radiation). *Environmental radioactivity, annual report 1975*. Information submitted by New-Zealand, December 1976.

Dose assessment methods used to evaluate the radiation exposures from nuclear testing in the atmosphere, with emphasis on the tests conducted in French Polynesia

André Bouville

National Cancer Institute, Bethesda, MD, United States of America (retired)

Vladimir Drozdovitch

Division of Cancer Epidemiology and Genetics, National Cancer Institute, NIH, DHHS, Bethesda, MD, United States of America

When a nuclear weapon is tested in the atmosphere, the large amount of radioactive debris produced in the explosion is freely released into the environment. The radioactive debris, consisting of gases and particulate radionuclides with radioactive half-lives ranging from fractions of a second to thousands of years, disperses with atmospheric circulation and is transported and deposited throughout the world. People everywhere are then exposed to external irradiation from radionuclides in air, in water and on the ground, and are also exposed to internal irradiation from radionuclides that enter the body by inhalation of air and by ingestion of foods and water.

Tests of nuclear weapons in the atmosphere were conducted by five countries during the period 1945-1980. The most active test period was between 1952 and 1962, when many tests were conducted by the United States and the former Soviet Union and a limited testing program was carried out by the United Kingdom. Atmospheric testing by France occurred from 1960 through 1974 (including 41 tests conducted from 1966 to 1974 at two atolls, Mururoa and Fangataufa, in French Polynesia), and by China (22 tests) from 1964 through 1980. No further atmospheric tests have taken place since 1980. Altogether, there were 541 atmospheric tests of total explosive yield 440 Megatons of TNT.

In addition to the atmospheric tests, there were more than 1800 nuclear weapons that were conducted underground. In the underground tests, the radioactive debris is confined by design to the underground cavity. If the underground test has been conducted properly, there is no release or venting of gases in the atmosphere and no radiation exposure of the population. Therefore, underground tests are not considered in this report.

The purpose of this report is to review the methods used to estimate the radiation exposures resulting from the U.S., Russian, and French tests that were conducted in the atmosphere.

Following a description of the types and characteristics of dose assessment, the technical details of the methods used for a range of atmospheric tests will be presented: first, the general method used in the U.S. and Russian studies, and, second, a more detailed presentation of the methodologies used in the studies related to the tests that were conducted in French Polynesia.

Types and characteristics of dose assessment

Information on average doses to large groups of people

Many radiation measurements were made throughout the world during the period of atmospheric testing. These radiation measurements were essentially made to verify that the populations were not submitted to excessive levels of exposure. The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) was established in 1955 to compile and assemble the national reports and to evaluate them. UNSCEAR published its reviews of radioactive fallout and resulting doses from atmospheric nuclear weapons tests within a few years' intervals from 1958 until 2000 (UNSCEAR, 1958, 1962, 1966, 1969, 1972, 1977, 1982, 1993, 2000). The principal aims of the UNSCEAR reports was to estimate the average deposition densities of the most important radionuclides according to 10° latitude bands and the population-weighted doses over the entire populations of the northern and southern hemispheres, and of the entire world. As shown in Figure 1, the radioactive cloud produced by the explosion can be widely dispersed at the continental scale within a few days. The part of the radioactive cloud that is contained in the troposphere will circle the world, roughly in the same latitude band, in 20 to 30 days, while the part of the radioactive cloud that reaches the stratosphere will remain there during a year or two before descending to the ground.

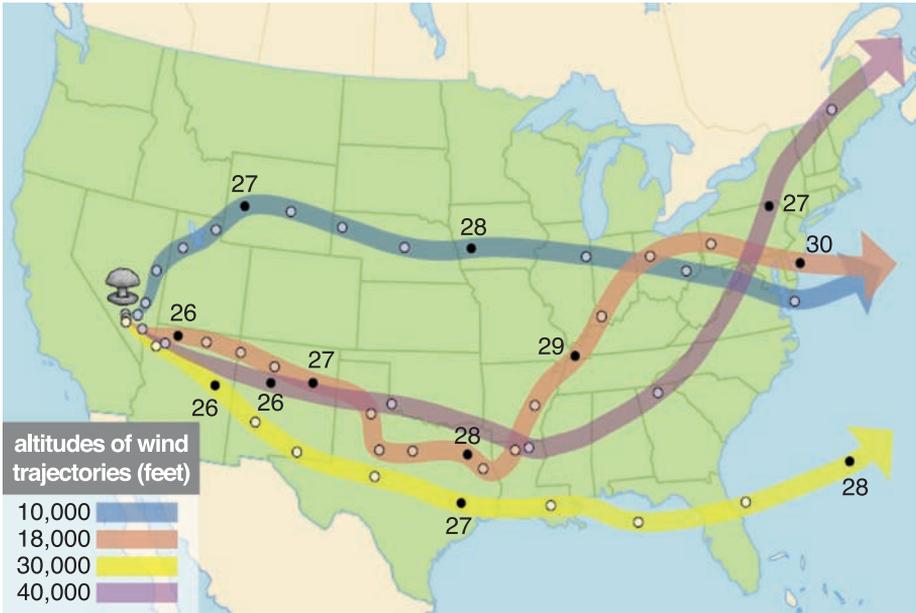


Figure 1: Dispersion of the radioactive cloud produced by an atmospheric nuclear weapons test

In the UNSCEAR as well as in all other dose assessments, a distinction is made between the external and the internal doses, which have very different characteristics:

- External dose:
 - Dose approximately uniform over all organs and tissues
 - Dose delivered only during exposure
 - No monitoring (except for workers)
- Internal dose:
 - Dose usually not uniform over all organs and tissues
 - Protracted with time
 - Monitoring possible via bioassay measurements
 - Possible mixture of high-LET¹⁴⁰ and low-LET components

UNSCEAR is mainly concerned with the collective effective dose commitment for the world population. An example of results presented in UNSCEAR Reports is shown on Table 1. A summary of the temporal variation of the doses can be found in (Bouville *et al.*, 2002).

140. LET: Linear energy transfer.

Table 1: Collective effective dose to the world population committed from atmospheric nuclear testing (based on UNSCEAR, 1993)

Radionuclide	Half-life	Collective effective dose (1000 man Sv)			
		External	Ingestion	Inhalation	Total
¹⁴ C	5730 y		25800	2.6	25800
¹³⁷ Cs	30 y	1210	677	1.1	1890
⁹⁰ Sr	28.6 y		406	29	435
⁹⁵ Zr	64 d	272		6.1	278
¹⁰⁶ Ru	372 d	140		82	222
³ H	12.3 y		176	13	189
⁵⁴ Mn	312 d	181		0.4	181
¹⁴⁴ Ce	285 d	44		122	166
¹³¹ I	8.02 d	4.4	154	6.3	165
⁹⁵ Nb	35 d	129		2.6	132
¹²⁵ Sb	2.73 y	88		0.2	88
²³⁹ Pu	24100 y		1.8	56	58
²⁴¹ Am	432 y		8.7	44	53
¹⁴⁰ Ba	12.8 d	49	0.81	0.66	50
¹⁰³ Ru	39 d	39		1.8	41
²⁴⁰ Pu	6560 y		1.3	38	39
⁵⁵ Fe	2.74 y		26	0.06	26
²⁴¹ Pu	14.4 y		0.01	17	17
⁸⁹ Sr	51 d		4.5	6.0	11
⁹¹ Y	58.5 d			8.9	8.9
¹⁴¹ Ce	35 d	3.3		1.4	4.7
²³⁸ Pu	86 y		0.003	2.3	2.3
Total		2160	27200	440	30000

Estimation of doses to critical groups

A range of human exposure pathways is possible as a result of an atmospheric nuclear weapons test (see Figure 2). The radiation measurements carried out in the local area (which typically extends to 200-300 km from the site of the explosion) are in part used to make sure that local populations were not subjected to excessive levels of radiation or that the maximally exposed critical groups received doses below the regulatory limits. These dose assessments are carried out using conservative assumptions and are not, as a rule, available in the open literature, although there are exceptions (see, for example, *Ministère de la Défense, 2006* and *Royal Commission into British Nuclear Tests in Australia, 1985*). A review of the available information on the radiation doses to local populations near nuclear weapons test sites worldwide was published by Simon and Bouville (2002).

Input data for use in epidemiologic studies of risk projection

Beginning in the late 1970s, a push was made by the U.S. Government to obtain more detailed and realistic information on the radiation doses

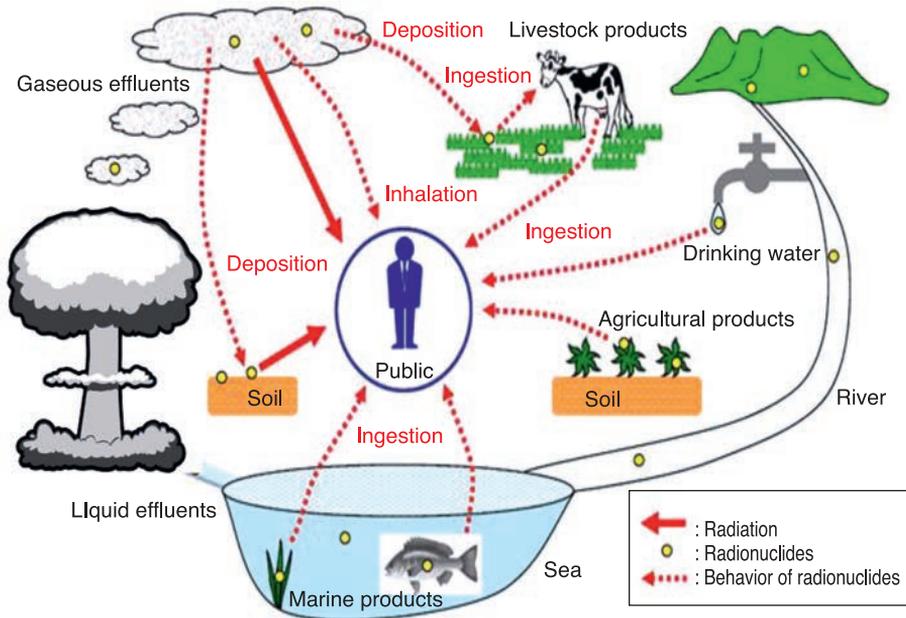


Figure 2: Illustration of pathways of human exposure resulting from an atmospheric nuclear weapons test

received by the populations residing in the proximity of the Nevada Test Site (NTS). In 1979, the U.S. Department of Energy established the Off-site Radiation Exposure Review Project (ORERP) to: (1) collect and organize at a central location all relevant documents and data pertaining to fallout in the off-site area and make these documents available to the public, and (2) produce a dosimetric re-evaluation of the off-site area characterized by region, community/locale, and age/occupation (Church *et al.*, 1990). The methodology of dose assessment that was developed by ORERP (Anspaugh and Church, 1986; Hicks, 1982; Whicker and Kirchner, 1987), as well as the data that were collected and processed, form the basis upon which the epidemiologic studies on fallout from nuclear weapons studies conducted in the U.S., either completed or ongoing, relies upon. In the area of risk projection, these studies, which were mandated by the U.S. Congress, include: (1) a National Cancer Institute (NCI) study of thyroid doses from ^{131}I intakes, and resulting thyroid cancer, received by populations across the continental USA (NCI, 1997), (2) a study jointly conducted by Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and NCI on the feasibility to reliably estimate the health consequences to the American population from nuclear weapons tests conducted by the U.S. and other nations (DHHS, 2005), (3) a study of radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands from U.S.

nuclear weapons tests (Simon *et al.*, 2010a), and (4) a study to estimate radiation doses and cancer risks from radioactive fallout from the Trinity nuclear test (NCI, 2008). The doses calculated in these studies are as unbiased as possible and are for representative individuals with typical dietary, residential, and lifestyle habits. The dose values are then applied to the population groups corresponding to the representative individuals. An example of results obtained in this manner is shown in Table 2.

Table 2: Best estimates of cumulative acute internal and chronic internal doses (mGy) for four organs and of external dose (at all organs) to adults of four representative population groups (based on Simon *et al.*, 2010a)

Organ / Mode of exposure	Population groups			
	Majuro residents	Kwajalein residents	Utrik Community	Rongelap Community
Thyroid				
Acute internal	22	66	740	7600
Chronic internal	0.76	1.3	25	14
RBM^a				
Acute internal	0.11	0.25	2.3	25
Chronic internal	0.98	1.7	33	17
Stomach wall				
Acute internal	0.32	1.1	16	530
Chronic internal	0.75	1.3	24	14
Colon				
Acute internal	4.4	12	180	2800
Chronic internal	0.99	1.7	32	17
Whole-body external	9.8	22	130	1600

^a RBM: Red bone marrow.

Input data for use in analytical epidemiologic studies

The ORERP methodology and data were also used in the framework of analytical epidemiologic studies (case-control or cohort), in which individual doses to all study subjects need to be estimated: (1) the Utah leukemia case-control study, related to radiation exposures resulting from NTS atmospheric tests (Simon *et al.*, 1995), (2) the Utah thyroid cohort study, also related to the NTS tests (Till *et al.*, 1995), (3) the Semipalatinsk cohort study, conducted jointly by U.S. and Russian investigators (Gordeev *et al.*, 2006 a and b), and (4) the French Polynesia thyroid case-control study (Drozdovitch *et al.*, 2008, 2019, 2020a, 2020b). In the analytical epidemiologic studies, information, as complete and reliable as possible, needs to be obtained on the residential, dietary, and lifestyle habits of all study subjects, generally through the use of a combination of individual interviews, focus groups, and available records. Because the individual dose estimates for analytical epidemiologic studies must be as unbiased as possible, it is necessary to use as many radiation measurements (exposure rates, radionuclide

concentrations in air, water, foodstuffs, etc.) as possible. Fortunately, as will be seen later, large numbers of such measurements were made in French Polynesia at the time of the atmospheric tests (Coulon *et al.*, 2009).

An example of dosimetry results obtained in an analytical epidemiologic study is shown in Table 3.

Table 3: Summary of active marrow doses (mGy) for the 6507 study subjects of the Utah leukemia case-control study (based on Simon *et al.*, 1995)

	Cases	Controls	Overall
Mean	2.9	2.7	2.8
Median	3.2	3.1	3.2
Mode	3.4	3.4	3.4
Minimum	0.0	0.0	0.0
Maximum	26.0	29.0	29.0
Variance	0.64	0.48	0.51

Validation of the dose estimates

The validation of the dose estimates is the process used to ensure that the dose estimates are as accurate as possible and do not reflect systematic biases. Whenever feasible, it is important to perform as many validation tests as possible and to consider making adjustments to the dose estimation process as a result of those validation tests.

The ideal approach is to estimate the dose for a suitable proportion of the targeted subjects using a biologically-related measure that correlates highly with dose and to compare the measurements made by the primary approach with estimates of doses made by other means. There are biodosimetric techniques, notably fluorescence in situ hybridization (FISH) and electron paramagnetic resonance (EPR), for validation of the external doses. The EPR technique was used to validate the external doses related to the tests conducted at Semipalatinsk (Sholom *et al.*, 2007), but it does not seem to have been applied to any other fallout study related to nuclear weapons tests. In the NTS study conducted by NCI (1997), the ¹³¹I concentrations measured in urine were used to indirectly validate the thyroid doses.

Unfortunately, because of the overall uncertainties in the dose estimates as well as in the validation measurements, the validation process usually provides only an indication of substantial flaws in the primary measurement methods or parameter values (when models are used) used for dose estimation.

Uncertainties in the dose estimates

There are many sources of dosimetric uncertainty in the environmental radiation measurements, the mathematical models and parameter values used to supplement the gaps in the radiation measurements, lifestyle data based on personal interviews, and, in the case of internal irradiation, uncertainties in the metabolic and anatomic attributes of each person or representative individual.

A single ideal approach to evaluate and account for all dosimetric uncertainties is not available but is an area of active research (NCRP, 2009). Until recent years, the evaluation of the uncertainties consisted of numerical simulations in which variability and lack-of-knowledge uncertainties were combined in Monte-Carlo simulations. In that method, probability density distributions are assigned to the parameter values that are deemed to have a substantial influence on the dose estimate and multiple realizations of individual doses are estimated (NCRP, 1996). The primary limitation of many such simulations is that shared errors and intra-individual correlations are not accounted for. A more sophisticated method, the two-dimensional Monte-Carlo procedure, was used in the Semipalatinsk study to separate and distinguish between the shared and the unshared components (Land *et al.*, 2015; Simon *et al.*, 2015). In most studies, uncertainties were evaluated in a subjective manner, if at all.

Methods of dose assessment used for the U.S. and Russian tests

The methods described in this section are related to dose assessments carried out for the purpose of risk analysis or for use in analytical epidemiologic studies. They have been, in part, developed jointly with Russian scientists and applied to both U.S. and Russian tests.

Estimation of external doses

External doses from nuclear weapons tests are essentially due to the γ rays emitted by the radionuclides produced during and after the explosion. Under most circumstances, almost the entire external dose arises from the radionuclides deposited on the ground.

The estimation of the doses from external irradiation resulting from the activity deposited on the ground generally consist of 3 steps: (1) estimation

of the outdoor exposure rates normalized to a fixed time after the test, (2) estimation of the total exposure over the time period when the populations under consideration were exposed, and (3) estimation of the organ and tissue doses received by the populations considered.

Estimation of the normalized outdoor exposure rates

Measurements of outdoor exposure rate were systematically conducted after the U.S. and Russian nuclear weapons tests to determine the pattern of fallout deposition on the ground, and, in turn, to estimate in a rough manner the external dose that would be received by people residing in the contaminated areas.

It was important to make sure that the outdoor exposure-rate measurements were made at a sufficient number of locations after the time of arrival of fallout, usually abbreviated as TOA, and that they were normalized to a given time after the explosion (for example, H + 12 h). The value of TOA at specific locations could also be estimated from meteorological considerations or other radiation measurements. The normalization of the outdoor exposure to H + 12 was derived from the function representing the variation with time of the exposure rate.

The temporal variation of the exposure rate cannot be represented by a simple equation that is valid at all times, but it can be approximated as $t^{-1.2}$ for times between 30 minutes to 200 days after the explosion (Glasstone and Dolan, 1977). This is the equation that was typically used for the dose assessments related to the Russian tests (Gordeev *et al.*, 2006a). In the United States, the temporal variation of the exposure rates was established for all important tests as a 10-component multi-exponential function, which is rather complex but can be applied to any time after the explosion. For a given degree of fractionation between refractory and volatile radionuclides (R/V fractionation ratio), there is little variation from one test to another (see Figure 3).

Estimation of the total exposure

The total exposure is calculated as the product of the outdoor exposure rate at H + 12 h and of the integral over time of the normalized outdoor exposure rate, shown in Figure 3, taking the fractionation ratio R/V into account. The fractionation ratio reflects the fact that particles of all sizes are in the radioactive cloud. The large particles, with sizes > 50 μm , are enriched with refractory radionuclides, whereas the small particles, with sizes < 50 μm , are enriched with volatile radionuclides. Because the large particles deposit more

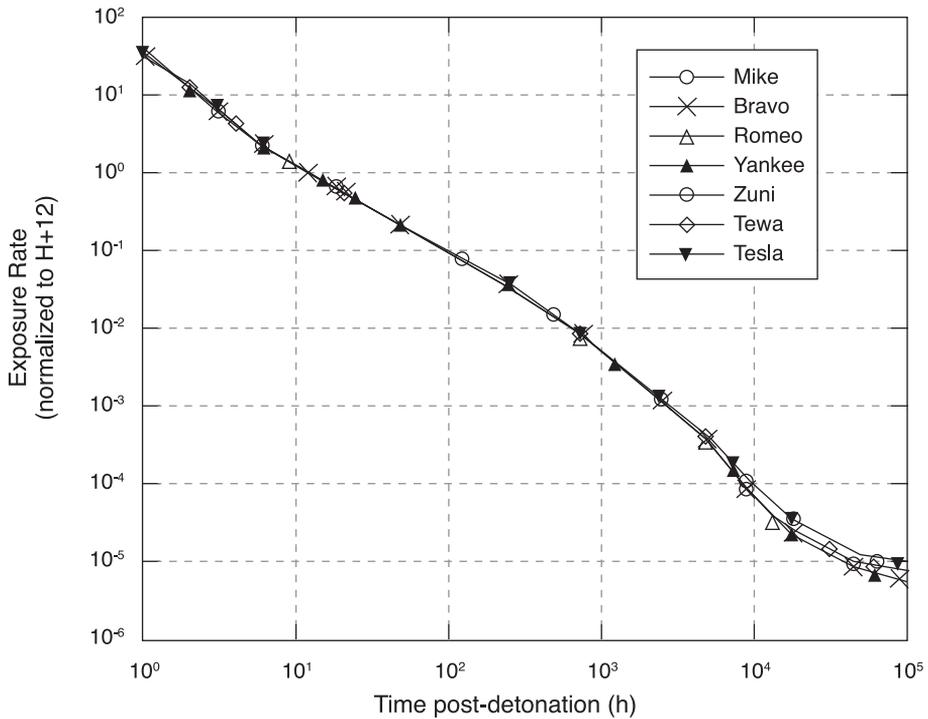


Figure 3: Variation of the exposure rate with time for several atmospheric tests for a fractionation ratio (R/V) of 0.5 (Bouville *et al.*, 2010)

quickly than the small particles, meaning that they reach the ground at smaller distances from the site of the explosion, the value of R/V decreases as the distance from the site of the explosion increases. The value of R/V , which usually is in the range from 0.5 to 3.0, is estimated to vary as a function of TOA/T_{cr} , where the critical time T_{cr} is the length of time since detonation for all particles $> 50 \mu\text{m}$ to be deposited (Beck *et al.*, 2010). For locations where $TOA > T_{cr}$, all deposited particles are smaller than $50 \mu\text{m}$ and $R/V = 0.5$.

In the calculation of the total exposure, the lower bound is TOA and the upper bound is the time until which the dose is to be calculated, usually 1 or 50 years. The exposure rate is usually expressed in mR h^{-1} and the total exposure in Roentgen (R). Because most radionuclides produced by a nuclear test have very short half-lives, the exposure rate decreases rapidly with time (see Figure 3), so that almost the totality of the exposure is obtained during the first year after the detonation.

Estimation of the organ and tissue doses

In order to calculate the organ and tissue dose from the outdoor exposure values, one must first convert exposure to dose in air using a factor of $8.75 \times 10^{-3} \text{ Gy R}^{-1}$. Then, a factor of 0.75 Gy Gy^{-1} is typically used to convert from dose in air to dose in tissue or organ of an adult (UNSCEAR, 1993). This factor varies with the energy of the gamma ray and with the orientation with respect to radiation incidence, as well as with the organ or tissue that is considered and with the anthropomorphic characteristics of the person. Because there is little difference between the values of the conversion factor from an organ to another for gamma rays of a few hundred keV that are typical for fission products, the same value can be used for adults for all organs and tissues usually considered in fallout studies. However, calculations using anthropomorphic phantoms of different ages indicate that slightly higher values are obtained for younger ages (Jacob *et al.*, 1990). Based on those calculations, the conversion factors for younger (< 3 y, including in utero) and older (3 through 14 y) children were derived in the Marshall Islands study by multiplying the adult conversion factors by 1.3 and 1.2, respectively (Bouville *et al.*, 2010). Finally, the calculation of the outdoor dose must take the fraction of time spent outdoors into account. If it is assumed to be 0.2 (UNSCEAR, 1993), the overall conversion factor from outdoor exposure to tissue dose is $8.75 \times 10^{-3} (\text{Gy R}^{-1}) \times 0.75 (\text{Gy Gy}^{-1}) \times 0.2 = 1.3 \times 10^{-3} \text{ Gy R}^{-1}$ for representative adults. For specific individuals, the value of the fraction of time spent out of doors must be obtained from individual interviews or derived from focus groups or interviews of experts.

The calculation of the external tissue dose received indoors due to exposure outdoors is carried out in a similar manner, the only differences being that the fraction of time spent being exposed is different ($1 - 0.2 = 0.8$ for the example given above) and that the shielding provided by the building structure must be taken into account. If the shielding factor is assumed to be 0.2 (UNSCEAR, 1993), the overall conversion factor from indoor exposure to tissue dose is $8.75 \times 10^{-3} (\text{Gy R}^{-1}) \times 0.75 (\text{Gy Gy}^{-1}) \times 0.8 \times 0.2 = 1.05 \times 10^{-3} \text{ Gy R}^{-1}$ for representative adults. For specific individuals, the value of the fraction of time spent indoors must be obtained from individual interviews or derived from focus groups or interviews of experts; the value of the shielding factor is ideally obtained from measurements. In the absence of measurements, literature values (for example, Glasstone and Dolan, 1977) are used.

The total tissue dose from external irradiation from radionuclides deposited on the ground is obtained as the sum of the two components (outdoors and indoors).

Estimation of internal doses

Internal doses from nuclear weapons tests are essentially due to inhalation of contaminated air and ingestion of contaminated water and foodstuffs. The method used to estimate the internal doses depends on the environmental and human radiation data that are available. The bioassay measurements performed on exposed persons are the data of choice: they are the foundation of the dose estimates for the Marshall Islands study (Simon *et al.*, 2010b), as the doses from acute intakes of radionuclides are derived from historical measurements of ^{131}I in pooled samples of urine collected from adults about 2 weeks after the Bravo test (Harris *et al.*, 2010) and the doses from intakes of long-lived radionuclides are based on measurements of whole-body activity of ^{137}Cs , ^{60}Co , and ^{65}Zn (Lessard *et al.*, 1984). For the other U.S. tests and for the Russian tests, bioassay data are either non-existent or limited to a small of persons (see, for example NCI, 1997). This is true as well for environmental radiation data. In most cases, the assessment of internal doses related to U.S. and Russian tests is based on models of environmental transfer from the activity deposited on the ground to the radionuclide concentrations in air, water, and foodstuffs; it generally consists of 5 steps: (1) estimation of the ground deposition densities (Bq m^{-2}), (2) estimation of radionuclide concentrations in the vegetation and in soil (Bq kg^{-1}), (3) estimation of radionuclide concentrations in air (Bq m^{-3}), water (Bq L^{-1}), milk (Bq L^{-1}), plants, animals and animal products (Bq kg^{-1}), (4) estimation of internal doses from inhalation (Gy), and (5) estimation of internal doses from ingestion (Gy).

Estimation of the ground deposition densities of each radionuclide

The data reported by Hicks (1981) provide not only the variation of the exposure rate with time after the detonation for values of R/V of 1.0 and 0.5, but also the corresponding ground deposition densities of a large range of radionuclides. Beck *et al.* (2010) extended these calculations to other values of R/V appropriate to fallout near the site of the explosion.

Estimation of vegetation and soil radionuclide concentrations

The fraction of the ground deposition density that is retained by the vegetation is a key factor in the estimation of the internal doses. Both dry and wet processes are considered in the estimation

With regard to dry processes, it is assumed that only the particles $< 50 \mu\text{m}$ can be retained by vegetation. The fraction f_{dry} of the β activity attached to particles $< 50 \mu\text{m}$ that is initially retained by vegetation as a result from deposition via dry processes is calculated as:

$$f_{dry} = M(1 - \exp(-\alpha Y)),$$

where M is the maximum interception (unitless), α is the foliar interception constant ($\text{m}^2 \text{kg}^{-1}$ (dry mass)), and Y is the standing crop biomass (kg (dry mass) m^{-2}). The values of Y may vary according to the ecozone and the type of vegetation, while the values of α and M may vary according to the type of vegetation (Thiessen and Hoffman, 2018).

With respect to wet processes, the fraction f_{wet} of the β activity attached to particles of all sizes that is initially retained by vegetation as a result from deposition, among other factors, on the amount of rainfall, R in mm, that occurred during the passage of the radioactive cloud at location under consideration. In case rainfall occurs during the passage of the radioactive cloud, f_{wet} could be calculated (Thiessen and Hoffman, 2018) as:

$$f_{wet} = \min(1; \text{LAI} \times k \times S/R \times [1 - \exp(-R \times \ln(2)/c \times k \times S)])$$

where LAI is the leaf area index, a dimensionless quantity that characterizes plant canopies (unitless); k is a unitless constant that quantifies the ability of an element to be attached to the vegetation; S is the water storage capacity of the plant (mm); R is the total amount of rain during a single event (mm), and c is a unitless constant dependent on the type of plant and ambient conditions (e.g., rainfall intensity and wind speed).

The activity deposited on soil is obtained by subtracting the activity deposited on vegetation from the ground deposition density.

Estimation of radionuclide concentrations in air, water, and foodstuffs

The estimation of radionuclide concentrations in air (Bq m^{-3}), water (Bq L^{-1}), milk (Bq L^{-1}), plants, animals and animal products (Bq kg^{-1}) is conducted using a range of models well described in the literature (e.g., NCI, 1997; Thiessen and Hoffman, 2018; Whicker and Kirchner, 1987).

Estimation of internal doses from inhalation

The internal doses (age-dependent organ-specific doses) from inhalation include those occurring during the passage of the radioactive cloud and those occurring after the passage of the cloud due to resuspension in the air of part of the activity deposited on the ground. The inhalation doses are derived from the time-integrated radionuclide concentrations in ground-level air, taking into consideration the breathing rates of the study subjects and the dose coefficients from inhalation intake to absorbed doses in the organs and tissues under consideration.

For example, in a NTS study, the relationship between the deposited activity on the ground, A_{gd} , of radionuclide Z at location L , and the time-integrated concentration of the respirable-sized particles in air during the passage of the radioactive cloud, $IC_{air, cloud}$, was estimated by Simon *et al.* (1990) to be:

$$IC_{air, cloud}(Z, L) = A_{gd}(Z, L, R/V, TOA) \times f_{or}(TOA) / 2.41 \cdot 10^{-2}$$

with $f_{or}(TOA) = 0.086 \times (TOA)^{0.61}$

where TOA is expressed in hours.

The inhalation dose due to resuspension has not been included in any U.S. or Russian study, but there are plans to include it in the Trinity study (NCI, 2007). The calculation of the time-integrated concentrations in air due to resuspension $IC_{air, res}(Z, L)$ in $Bq \text{ d m}^{-3}$, would be derived from measured values of the resuspension factor $S_f(t)$, which is the ratio of the air concentration and of the deposited activity (Anspaugh *et al.*, 2002; Maxwell and Anspaugh, 2011):

$$IC_{air, res}(Z, L) = \int A_{gd}(Z, L, \frac{R}{V}, t) S_f(t) dt$$

where the resuspension factor $S_f(t)$, in m , is expressed as:

$$S_f(t) = 10^{-5} e^{-0.07 t} + 7 \cdot 10^{-9} e^{-0.002 t} + 10^{-9}$$

where the time t after deposition at TOA is expressed in days.

Estimation of internal doses from ingestion

The internal doses (age-dependent organ-specific doses) from ingestion are derived from the estimated time-integrated radionuclide concentrations in water and foodstuffs, taking into consideration the commercial distribution of the considered foodstuffs, the consumption rates of the study subjects, the reduction in activity due to processing and culinary factors, and the dose coefficients from ingestion intake to absorbed doses in the organs and tissues under consideration (NCI, 1997; Ng *et al.*, 1990). For specific individuals, the food consumption rates of the study subjects must be obtained from individual interviews or derived from focus groups or interviews of experts (Schwerin *et al.*, 2010; Drozdovitch *et al.*, 2011).

Methods used for the tests conducted in French Polynesia

France conducted forty-one atmospheric nuclear weapons tests (and five safety tests) in French Polynesia in 1966-1974 (UNSCEAR, 2000; Bataille and Revol, 2002). The nuclear test sites were two atolls, Mururoa and

Fangataufa, located in the southeastern part of Tuamotu-Gambier archipelago at about 1150 km from Tahiti, the most populated island in French Polynesia.

The network of environmental surveillance included different islands representative of the five French Polynesian archipelagoes. In selecting these islands, environmental and ecological diversity, heterogeneous demography, and predominant winds that potentially affected the consequences of nuclear tests were taken into account. Radiological monitoring on land was supplemented with measurements on buoys, ships, and aircraft (Coulon *et al.*, 2009; IAEA, 2009-2010). In addition, 25 campaigns of anthropogammametry measurements were conducted among the populations of the islands close to the nuclear sites; unfortunately, the results, expressed in terms of triage index, cannot be used for dose assessment purposes as no additional information is available.

The methodologies used by the French authorities (*Ministère de la Défense*, 2006; DSND, 2006a, 2006b) and by Inserm in a study of thyroid cancer in French Polynesia (Drozdovitch *et al.*, 2008, 2019, 2020a, 2020b) are presented in turn.

Dose assessment by the French authorities

The French authorities reported doses, in terms of effective doses and of thyroid doses, for the most important tests and for two age categories (1-2 year old and adults) in the most exposed populations (*Ministère de la Défense*, 2006). The main purpose of the dose assessments was to make sure that the dose levels were below the regulatory limits.

The exposure pathways that were taken into consideration are:

- external exposure from immersion during the passage of the radioactive cloud,
- external exposure from fallout deposition on the ground following the passage of the radioactive cloud,
- internal exposure from inhalation of radioactive materials,
- internal exposure from ingestion of water, milk, and foodstuffs.

Assessment of the external doses

- ***Immersion dose during the passage of the radioactive cloud***

The method used by the French authorities to calculate the immersion doses was based on the measured global β activity of the ground deposition density,

expressed in Bq m^{-2} . The activity of each of the approximately 70 radionuclides contributing substantially to the global β activity, as well as their variation with time after detonation, were derived from the JEFF database¹⁴¹ (AEN, 2005). The time-integrated concentration in air, expressed in Bq s m^{-3} , was then obtained using a deposition velocity, the value of which varied according to estimated TOA at the location considered and the occurrence, or not, of rain. Deposition velocities ranging from 10^{-3} to 10^{-1} m s^{-1} were used for TOAs shorter than one day. The final step of the calculation of the immersion dose consisted in applying an appropriate effective dose coefficient, expressed in Sv per Bq s m^{-3} , to each radionuclide (Eckerman and Ryman, 1993) and in summing the results over the 70 radionuclides. The reduction of the dose due to shielding while indoors was taken into account, using a protection factor of 0.5 if the radioactive cloud arrived during the night or while the population was sheltered. The dependence of the dose with age was not taken into account.

- ***External dose resulting from ground deposition of fallout***

In the method used by the French authorities, the ground deposition density of each of the approximately 70 radionuclides contributing substantially to the external dose is calculated in the same manner as is done in the calculation of the immersion dose. The effective dose rate, expressed in Sv h^{-1} , for each radionuclide is then calculated using an appropriate effective dose rate coefficient (Eckerman and Ryman, 1993). Integrating over the time of exposure, taking radioactive decay into account, yields the external effective dose due to the radionuclide under consideration. Summation over the approximately 70 radionuclides leads to the total external effective dose due to the ground deposited activity. Modifying factors were applied to this result: (1) a reduction factor of $2/3$ based on the assumption that people spent part of their time in the contaminated area, and (2) when the radioactive cloud arrived during the night, it was assumed that the populations, being indoors, were not exposed during the first 6 hours after TOA.

It is worth noting that, although exposure rates were measured at various locations after each test, the measured values do not appear to have been preferentially used in the calculation of the external doses by the French authorities, which used the measured global β activity of the ground deposition density as the starting point of the dose calculation. This is in sharp contrast with the method used in the U.S. studies, in which the ground deposition density did not have to be measured in order to calculate the external dose, although it should be recognized that if the measurements of

the outdoor exposure rates were missing or insufficient, the exposure rates were derived from the ground deposited activity, measured for example using gummed film (Beck *et al.*, 1990; Bouville and Beck, 2000).

- ***Internal dose resulting from inhalation of radioactive materials***

The internal dose from inhalation of aerosols in ground-level air during the passage of the radioactive cloud was also based on the deposition density. For a given radionuclide, the time-integrated concentration in outdoor air (Bq s m^{-3}) was obtained as the ratio of the ground deposition density (Bq m^{-2}) of that radionuclide and of a value of the deposition velocity (s m^{-1}) ranging from 10^{-3} to 10^{-1} m s^{-1} , according to the TOA and of the occurrence of rain, as indicated in section “Immersion dose during the passage of the radioactive cloud” on the immersion dose. It was usually assumed that people were out of doors during the passage of the radioactive cloud. However, if the passage of the radioactive cloud occurred at night, when people were indoors, or in shelters, the air concentration was divided by a factor of 2 for people indoors at night or by a factor of 10 for people in shelters. The inhalation dose was then calculated as the sum of the products of the time-integrated air concentration and of the appropriate dose coefficient for the age of the person, the chemical form of the radionuclide, and the type of dose that was considered (effective or thyroid). Radioactive isotopes of noble gases were not considered as their resulting doses from inhalation are extremely small. Also, the dose due to resuspension of radioactive aerosols was not considered as their contribution to the inhalation of dose is generally very small.

It is worth noting that the ground deposition density appears to have been systematically used as the starting point of the calculation of the inhalation dose, even though direct measurements of air concentrations were available in many cases.

- ***Internal dose resulting from ingestion of water, milk, and foodstuffs***

Calculation of doses by ingestion was done in the early tests (in the late 1960s) using the total β activities in consumed foodstuffs of local origin. In later tests (from 1971 through 1974), measurements of a few specific radionuclides were also available. In the absence of information on the environmental transfer from the ground deposition density to the concentration in foodstuffs, the activity distribution in foodstuffs was assumed to be identical to the activity distribution of the various radionuclides in the ground deposition density, calculated using a variation with time according to a power function of $t^{-1.2}$. Following the calculation of the radionuclides in foodstuffs,

either from measurements or from a relationship between the ground deposition density and the concentration in the considered foodstuff, the ingestion dose was then calculated as the sum of the products of the time-integrated concentration in the foodstuff (Bq d kg^{-1}), the consumption rate of the foodstuff (kg d^{-1}) and the appropriate dose coefficient dose (Sv or Gy Bq^{-1}) for the age of the person, the chemical form of the radionuclide, and the type of dose that was considered (effective or thyroid).

The consumption rates of the foodstuffs for representative adults of the five archipelagoes of French Polynesia were established on the basis of dietary surveys conducted in 1965 and 1985 (Lederman, 1965; Grouzelle *et al.*, 1985). Only locally produced foodstuffs were considered. The consumption rates of children were derived from the consumption rates of adults.

The effective dose coefficients and the thyroid dose coefficients were taken from ICRP publications (ICRP, 1995, 1996a, 1996b).

- **Dose estimates**

Radioactive fallout from the atmospheric tests conducted in French Polynesia was extremely small when the actual meteorological conditions were consistent with those that were predicted. However, this was not the case for several tests (including Aldebaran (2 July 1966), Rigel (24 September 1966), Arcturus (2 July 1967), Encelade (12 June 1971), Phoebé (8 August 1971), and Centaure (17 July 1974)). Relatively important fallout from those tests occurred either on Tureia (the closest atoll to the test sites, located at about 110 km), the Gambier Islands (450 km from the test sites), or Tahiti (including Pirae, Hitiaa, and Taravao), located 1150 km away from the test sites. The estimates of the thyroid doses for 1-2 y old children (mGy) and of the effective doses (mSv) for adults are presented in Tables 4 and 5 at the most exposed locations for each of the exposure pathways taken into consideration.

Tables 4 and 5 show that the consumption of water and seafood were important exposure pathways in the atolls and islands close to the test sites, where the populations were small and the diet was limited to a few staples. In Tahiti, where more than half of the total French Polynesian population resided, there was a large variety of food products, including cow's milk, and the consumption of water played a relatively minor role.

Table 4: Estimated thyroid doses to 1-2 y old children (mGy), calculated by the French authorities for the 6 tests with significant fallout (based on *Ministère de la Défense*, 2006)

Test Name	Dose location	Ext. cloud	Ext. dep.	Inhalation	Ingestion food	Ingestion water	Total	Major pathway
Aldebaran	Gambier	0.02-0.2	2.9	3-30	1.3-42	0-6	7.2-81	Inhalation, water
Rigel	Tureia	Small	0.05	0.03	0.06-1.15	0.55-0.88	0.65-2	Water
Rigel	Gambier	Small	0.019	0.011	0.15-0.51	4.4-7.3	4.6-7.8	Water
Arcturus	Tureia	Small	0.7	0.2-1.4	0.7-34.8	1.24	2.2-38	Seafood
Encelade	Tureia	Small	1.1	0.14-0.8	0.71-4.6	3.0-21.1	4.9-28	Water
Phoebé	Gambier	Small	0.11	0.01-0.04	0.52-9.6	4.3-88.2	4.8-98	Water
Centaure	Pirae	0.002	0.053	0.57	13	0.6	14	Milk, seafood, plants
Centaure	Hitiaa	0.025	1.2	6.4	41	1.3	50	Milk, seafood, plants
Centaure	Taravao	0.09	1.1	24	15.4	0.22	40	Inhalation, milk, seafood, plants

Table 5: Estimated effective doses to adults (mSv), calculated by the French authorities for the 6 tests with significant fallout (based on *Ministère de la Défense*, 2006)

Test name	Dose location	Ext. cloud	Ext. dep.	Inhalation	Ingestion food	Ingestion water	Total	Major pathway
Aldebaran	Gambier	0.02-0.2	2.9	0.1-1.2	0.09-2.2	0-0.12	3.1-6.6	External
Rigel	Tureia	Small	0.05	0.002	0.002-0.07	0.01-0.02	0.06-0.1	External
Rigel	Gambier	Small	0.019	Small	0.01-0.04	0.1-0.17	0.1-0.2	Water
Arcturus	Tureia	Small	0.7	0.01-0.07	0.04-2.4	0.03	0.8-3.2	Seafood
Encelade	Tureia	Small	1.1	0.01	0.06-0.31	0.06-0.5	1.2-1.9	External
Phoebé	Gambier	Small	0.11	Small	0.03-0.66	0.1-1.8	0.2-2.6	Water
Centaure	Pirae	0.002	0.053	0.046	0.34	0.016	0.5	Food
Centaure	Hitiaa	0.025	1.2	0.52	0.82	0.03	2.6	External
Centaure	Taravao	0.09	1.1	1.9	0.46	0.0045	3.6	External

Dose assessment for the Inserm study of thyroid cancer in French Polynesia¹⁴²

To evaluate the potential role of atmospheric nuclear weapons testing on a high incidence of thyroid cancer observed since 1985 in French Polynesia (de Vathaire *et al.*, 2000), a population-based case-control study of thyroid cancer was performed. The study consisted of two phases. Phase I included

142. This part has been updated after the meeting with the experts group of Inserm collective expertise. This part is based on 3 studies recently published:

Drozdovitch V, Bouville A, Tetuanui T, *et al.* Behavior and food consumption pattern of the French Polynesian population in the 1960s-1970s. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 3667-77.
 Drozdovitch V, de Vathaire F, Bouville A. Ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests in Mururoa and Fangataufa atolls. *J Environ Radioact* 2020a; 214-215: 1061762.

Drozdovitch V, Bouville A, Tetuanui T, *et al.* Thyroid doses to French Polynesians resulting from atmospheric nuclear weapons tests: Estimates based on radiation measurements and population lifestyle data. *Health Phys* 2020b (in press).

all alive cases of thyroid cancer developed between 1985 and 2003 in persons who were children, adolescents, and young adults at the time of atmospheric nuclear testing. Epidemiological aspects of Phase I and estimates of risk of thyroid cancer were published by de Vathaire *et al.* (2010). Overall, 602 subjects, both cases and controls, were included in the risk analysis, which was performed using thyroid doses calculated in 2008 by means of the “Thyroid Dosimetry 2008 system” (TD08) (Drozdovitch *et al.*, 2008). In 2014-2017, Inserm undertook Phase II of the epidemiological study, including 348 additional subjects, thus resulting in a total of 950 subjects. Because of deficiencies in TD08, mainly related to limitations in the input data, the dosimetry system was improved for the assessment of thyroid doses for all subjects of the epidemiologic study. Unit 605 of Inserm (currently Unit 1018) coordinated the case-control study.

The methodology of the dose assessment and the dose estimates for Phase I of the study were published by Drozdovitch *et al.* (2008). The radiation dose to the thyroid gland had to be evaluated for each study subject. However, the following limitations of TD08 were recognized:

- One of the major deficiencies was the limited information on lifestyle in French Polynesia in the 1960s-1970s that was available for TD08. Individual data for each study subject had been collected by means of personal interviews on (i) places of residence in 1966-1974; (ii) consumption rates of various foodstuffs at age 15; (iii) source of drinking water, i.e. individual cistern, communal cistern, other; and (iv) type of residence, i.e. apartment or house. However, important information, needed for precise dose estimation, was missing in the questionnaire; this included: (i) the type of construction materials used to build the residences; (ii) the time spent indoors at different ages and locations; (iii) the consumption rates of foodstuffs by the subjects during infancy and childhood; (iv) the consumption rates of foodstuffs by women (mothers of the study subjects) who were pregnant or lactating during the period of atmospheric testing. To overcome these limitations, a special study was conducted in French Polynesia in 2016-2017 to collect historical behavior and dietary habits of the French Polynesia population in the 1960s-1970s using focus-group discussions and key-informant interviews. Detailed description and results of the focus-group study can be found elsewhere (Drozdovitch *et al.*, 2019).

- Another limitation of TD08 was related to the paucity of radiation measurements that were available for the estimation of the radionuclide deposition densities, and, in turn, of the thyroid doses in TD08. The radiation data for TD08 included mainly the results of measurements of (i) total-beta activity in filtered air, (ii) ^{131}I and ^{137}Cs concentrations in cow's milk

produced in Tahiti, and (iii) total gamma activity in foodstuffs. These radiation data had been taken from annual reports on radiation monitoring in French Polynesia, which had been sent to the United Nations Scientific Committee on Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) Secretariat (Republic of France, 1967, 1969, 1971-1975) by the French Government after each series of tests. However, the results of radiation monitoring were reported only for 9 islands and atolls after some tests.

To overcome these limitations, improve the thyroid dose estimates for the case-control study, and reduce uncertainties in doses, two special studies were conducted in 2016-2019 on: (i) collection of historical data on lifestyle of French Polynesians at the time of nuclear tests, and (ii) evaluation of ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests using a large number of original internal reports on the radiation measurements made in French Polynesia, which were declassified by the French Ministry of Defense in 2013.

Results of these studies were used to update TD08 and create the “Thyroid Dosimetry 2019 system” (named TD19 here and below), which was used to process the input data on population lifestyle and radiation fallout and to estimate the individual thyroid doses received by all study subjects of Phase I and Phase II of Inserm case-control study of thyroid cancer in French Polynesia. The description of these studies will be presented in brief in this document; it will be followed by a detailed description of the methodology of dose reconstruction and by a presentation of the improved thyroid dose estimates.

Behavior and food consumption pattern of the French Polynesian population in the 1960s-1970s

Because four to five decades had elapsed since the nuclear tests were conducted, the focus group discussion and key informant interview methodology was chosen to overcome normal memory recall limitations (McLafferty, 2004). The focus group discussions and key informant interviews are retrospective data collection strategies that provide more reliable recall than individual subject interviews. Low validity and reproducibility of data on recalled individual diet are typically characterized for recollections exceeding 10 years (Willett, 1998) and recall of diet in distant past is strongly influenced by present dietary habits (Rohan and Potter, 1984). Focus group discussion helps to stimulate recall about lifestyle questions and overcome low reproducibility in providing information. Interaction of focus group participants is a unique and compelling feature where participants share their

experiences to provide “true” group consensus data as well as the reasons for differences among participants (Kitzinger, 1995). However, we observed during the study that individual opinion may be inflected or influenced by group consensus; this may be a limitation of focus group strategy. The focus-group methodology was successfully used to collect quantitative and qualitative data on lifestyle and occupational habits for the purposes of retrospective dose reconstruction for radiation epidemiology studies of population exposed in 1949-1962 to fallout from Semipalatinsk nuclear test site in Kazakhstan population (Drozdovitch *et al.*, 2011; Schwerin *et al.*, 2010) and nuclear medicine technologists who diagnostic radioisotope procedures in the 1950s-mid 1970s (Drozdovitch *et al.*, 2014).

Many of the study subjects were too young at the time of exposure to recall their consumption habits; therefore, mothers and caretakers of children were considered to be a more reliable source of those data. Women, whose children were less than 21-year old during the period of atmospheric testing in 1966-1974, were selected to participate in focus groups to provide information about their children’s behavior.

Focus groups

The focus groups field study was conducted in three phases in August-September 2016, in February, and in May-June 2017 in seven islands and atolls, namely Gambier, Hiva Oa, Manihi, Raiatea, Rangiroa, Rurutu and Tahiti, that represent all archipelagoes of French Polynesia. The focus group locations covered the places of residence for 75% of the 950 subjects included in the study. In each island or atoll, two focus-group meetings (except Tahiti where 7 focus-group meetings were conducted) with up to eight women (mothers and caregivers of children living on the island or atoll at the time of the nuclear tests) were conducted. In total, 108 women participated in the focus-group meetings. The age of the women who participated in the focus groups ranged from 57 to 95, with a mean and median age of 71. The focus-group participants were selected from the population of residents of the fallout-affected islands/atolls at the time of the tests. The women were identified and contacted by the staff of the town halls of the local municipalities.

The topics for discussion in the focus groups were intended to reflect the social practices at the time of the nuclear tests. Women mainly took care of children and, therefore, were a reliable source of information on diet and activity patterns of children. The focus-group participants provided information about the time children spent outdoors daily and about children’s consumption patterns at different ages (0-12 mo, 1-3 y, 4-6 y, 7-14 y, and

15-21 y). We found that only a few participants of the focus groups had children aged 15-21 at the time of the testing, therefore women were asked about their own consumption habits at age 15-21 as surrogate data. Data obtained from the mothers for age 15-21 were combined with data reported for the children of the same age group. According to the study participants, the diet remained constant between 1966 (and even 10 or 15 years earlier) and 1974; newer foods were not introduced into the diets until the late 1970s. Therefore, behavior and dietary information collected from the focus groups reflects the situation during the years of exposure. To capture the variability of lifestyle patterns, at least two groups per archipelago were conducted.

Participants of the focus groups were also asked about their own food consumption rates during pregnancy and breast feeding. This information is important for the dose reconstruction as 96 study subjects (10.1% of the total) were exposed while in utero and 131 study subjects (13.8% of the total) were breastfed in 1966-1974.

During the focus group meeting, to stimulate participant memory, the moderator asked open-ended questions for each topic of discussion. The answers from the participants were written down on data collection sheets. Table 6 shows, as example of data collected during the focus groups, daily consumption by children of different ages in mid 1960s – mid 1970s of fresh cow’s milk, leafy vegetables and fâfâ that were the major sources of ¹³¹I intake with food.

Table 6: Daily consumption^{a,b} (g/mL d⁻¹) of foodstuffs by children of different ages in mid 1960s – mid 1970s (Drozdovitich *et al.*, 2019)

Foodstuff	Archipelago / Island	Age, y				
		< 1	1-3	4-6	7-14	15-21
Fresh cow's milk	Tahiti	–	371±70	321±53	213±25	314±62
	Tahiti	–	31±3.7	36±3.2	61±7.9	79±14
Leafy vegetables	Society	109±34	147±27	<i>21^c</i>	7	121±55
	Tuamotu	–	–	<i>30</i>	110±32	96±27
	Gambier	–	60	76±5.6	62±14	93±40
	Marquises	–	5.2±1.4	88±14	260	92±31
	Australes	–	48±7.3	73±17	110±44	86±15
	Fâfâ	–	2.9	38±12	54±8.0	61±8.2
Fâfâ	Society	12±1.8	18±1.2	11±1.6	69±18	77±8.8
	Gambier	–	–	21±5.9	7.8±1.4	14±3.1
	Marquises	–	8.5±2.9	2.7	–	61±30
	Australes	104±25	107±13	100±27	130±19	160±32

^a Arithmetic mean ± standard error of mean among children for whom consumption of cow's milk, leafy vegetables and fâfâ was reported.

^b Locally produced food unless otherwise indicated.

^c For values printed in italic, all focus group participants reported the same consumption rates for their children.

Key informant interviews

To collect information about supplemental factors that are also required for environmental dose reconstruction, individual interviews were conducted with “key informants” in addition to the focus group meetings. Eighteen persons with extensive experience and knowledge of different aspects of daily life in the study area at the period of atmospheric nuclear weapons testing were interviewed in 2016-2017. The age of the 8 female and 10 male key informants ranged from 58 to 83, with a median age of 72. During 1966-1974, these individuals worked as teachers (n = 7), politicians and local authorities (n = 5), owners of business (n = 2), fishermen (n = 2), agriculture workers (n = 1), and military personnel (n = 1).

The key informants provided information on lifestyle and dietary practices in the mid-1960s – mid-1970s, including: (1) consumption of fresh cow’s milk and milk products in Tahiti; (2) consumption of “exotic” food on different archipelagoes; (3) the fraction of the families that lived in different types of residences (e.g. family house, multistore house, straw house) and construction materials of residences; (4) culinary practices for leafy vegetables; (5) attendance of schools by children and construction materials of schools; (6) peculiarities of diet for pregnant women and women during breast feeding; and (7) sources of drinking water for residents as well as cisterns’ size and area of rain water collection for family and communal cisterns. The oral responses of the key informants were documented on paper forms by the interviewer.

Detailed description of the results of the study on behavior and food consumption pattern of the French Polynesian population in the 1960s-1970s can be found in Drozdovitch *et al.* (2019).

Reconstruction of ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests at Mururoa and Fangataufa atolls

The French Ministry of Defense in 2013 de-classified 148 original reports from the Joint Radiological Safety Service (Service Mixte de Sécurité Radiologique, SMSR) and from the Joint Biological Control Service (Service Mixte de Contrôle Biologique, SMCB), which include detailed results of radiation monitoring of terrestrial and marine environment, foodstuffs and drinking water. Data from these reports were used to reconstruct the ground deposition of radionuclides in French Polynesia.

Radiation monitoring

Radiation monitoring during the 1966-1974 time period of atmospheric nuclear weapons tests in French Polynesia was conducted by two organizations: SMSR, which was in charge of the radiation measurements in the physical environment (exposure rates, concentrations in air and water, and deposition on the ground), and SMCB, which was in charge of the radiation measurements performed in the biological environment (plants, vegetables, fruit, milk, milk products, animals from the terrestrial and aquatic environments) (Coulon *et al.*, 2009; *Ministère de la Défense*, 2006).

The SMSR network included Radiological Control Stations (PCR, Postes de Contrôle Radiologique), Radiological Surveillance Posts (PSR, Postes de Surveillance Radiologique), and Telemetry Measurements stations (TLM). PCRs and PSRs were responsible for the measurements of exposure rate in air, total beta-concentration in air and deposition density on the ground surface, a substantial difference between the two types of stations being that the PCRs were manned by radiation protection technicians, whereas the PSRs could be operated by non-specialized personnel. The TLM stations, in which measurements of exposure rate were conducted, were located on small low-populated and uninhabited islands and atolls in the southeastern part of Polynesia close to the test sites of Mururoa and Fangataufa. All results of the SMSR network were relevant to the purposes of reconstruction of ground deposition of radionuclides. Figure 4 shows the locations of PCRs, PSRs and TLMs in French Polynesia during the time period of the atmospheric nuclear tests. It should be noted that the numbers of PCR and PSR varied from year to year. In addition, measurements of total beta-concentration in air were performed in 1966 in Moorea, Raiatea (Society Islands) and in Anaa, Makemo, Hikueri, Takaroa (Tuamotu); however, these locations were not included in the SMSR network in later years and are not shown on Figure 4. In addition to the SMSR reports, meteorological information, namely daily precipitation and wind speed and direction, was available from Météo France; the location of the 23 meteorological stations is also shown on Figure 4.

The SMCB network was responsible for the measurements of radioactivity in biological samples, i.e. fresh cow's milk produced on Tahiti, other foodstuffs, plants, lagoon and ocean fish, mollusks, etc. Only results of measurements of ^{131}I in fresh cow's milk from SMCB reports (SMCB, 1970, 1972, 1973) were considered.

More results of measurements were available in the declassified SMSR (SMSR, 1966-1975) reports in comparison with those available in UNSCEAR reports: 7,526 vs 439 for total beta-concentration in filtered air, 251

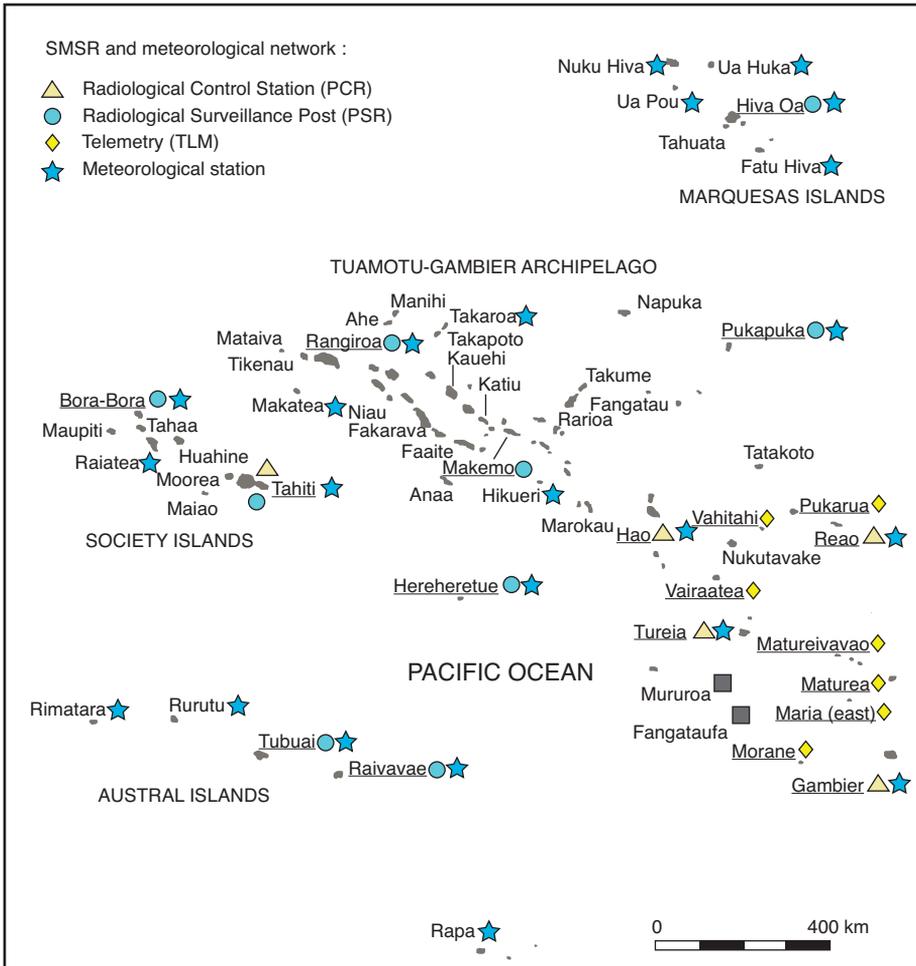


Figure 4: Locations of SMSR network (underlined names of islands and atolls) and meteorological stations in French Polynesia in 1966-1974 (Drozdvitch *et al.*, 2020a)

vs 0 for ground deposition density, 339 vs 2 for exposure rate, respectively. The numbers of measurements of ^{131}I activity concentration in cow's milk were found to be similar in the SMCB reports (SMCB, 1970, 1972, 1973) and in the reports to UNSCEAR.

Estimation of the time of arrival of fallout (TOA)

The radioactive clouds produced by the nuclear explosions usually extended vertically to the highest levels of the troposphere. They were then transported by the local winds, which generally blew from East to West, and were

affected by high-pressure systems located to the North and to the South. The bulk of the radioactive cloud, giving rise to what is called “direct fallout”, consequently flew in the general direction from East or West, but parts of them, under the influence of the high-pressure systems, were extracted from the main cloud, changed direction, and in some cases, led to “secondary fallout” in areas west of the nuclear test sites, where most of the atolls and islands of French Polynesia are located. In addition, the cloud circled the earth in the same latitude band in a matter of 2 to 4 weeks and resulted in some cases in another component of “secondary fallout”.

For the tests conducted in French Polynesia and for the 49 islands and atolls of interest, the values of TOA were preferably taken from the SMSR reports (SMSR, 1966-1975), the reports to UNSCEAR (Republic of France, 1967, 1969, 1971-1975), or the report from the *Ministère de la Défense* (2006). When the TOA values were not available in those reports, they were estimated from the results of measurements of daily total beta-concentration in air. Because of the horizontal and vertical wind shear, the radioactive clouds produced by the nuclear weapons tests usually followed different trajectories during the atmospheric transport over the large territory of French Polynesia; and there were many cases where “secondary fallout” extended over several days and where there were not one, but several waves of ground deposition. Figure 5 shows, for example, the variation with time of the daily total beta-concentration in air measured in Gambier Islands after the tests conducted in 1966: one part of the radioactive cloud from test Aldébaran (conducted on 2 July 1966) led according to data from SMSR (1966a) to direct fallout that reached Gambier at TOA = H+10h45 (“H” denotes time of detonation). Secondary fallout after test Aldébaran started at Gambier at H+9 d, and maximal concentration of total beta-concentration in air was reached on days 13 and 14 after the test. TOA for secondary fallout was taken to occur during the time of maximal concentration and to be H+13 d. The same considerations were applied for TOA after test Rigel (conducted on 24 September 1966): TOA for direct fallout was taken as H+12 h according to SMSR (1966b) and TOA of H+4 d for secondary fallout was derived from the temporal variation of the results of measurements of daily total beta-concentration in air (Figure 5).

Estimation of the ground deposition density

More than 100 of the fission products that are produced in nuclear explosions contribute to radioactive fallout. Additionally, more than 10 radionuclides are produced by activation of the fuel, bomb construction and other surrounding materials. These radionuclides, notably $^{140}\text{Ba}+^{140}\text{La}$, $^{132}\text{Te}+^{132}\text{I}$,

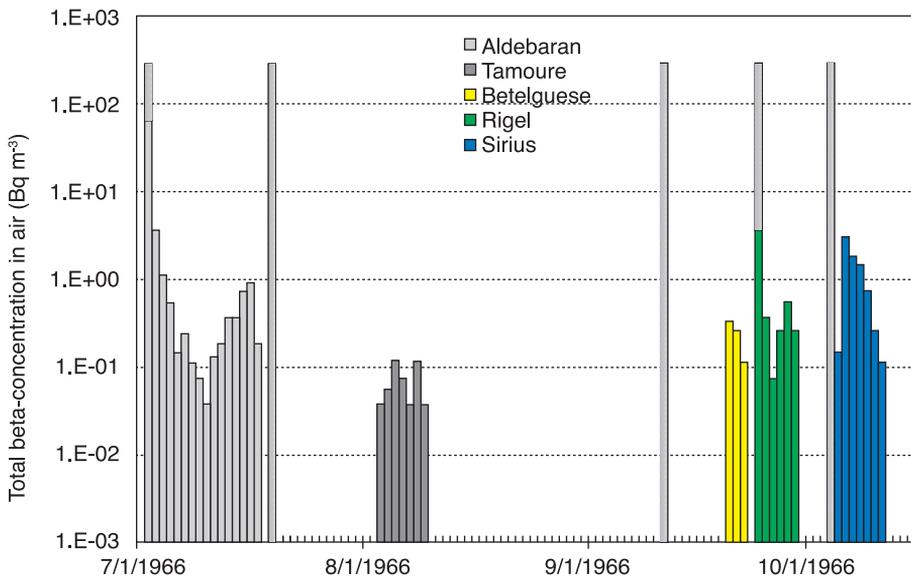


Figure 5: Variation with time of daily total beta-concentration in air measured in Gambier Islands after the tests conducted in 1966. Bar with pattern fill shows date of the test (Drozdovitch *et al.*, 2020a)

$^{95}\text{Zr}+^{95}\text{Nb}$, ^{103}Ru , ^{131}I , and ^{239}Np , deposited on the ground and other surfaces were the source of external irradiation of the thyroid. However, relatively few radionuclides, mainly ^{131}I , ^{132}I , ^{133}I , ^{135}I and ^{132}Te , contributed substantially to the internal thyroid doses received by the population.

With a few exceptions, measurements of radionuclide composition in air or in fallout were not available to us for the atmospheric tests conducted in French Polynesia. To estimate the activities of specific radionuclides deposited on the ground, the results obtained for the atmospheric nuclear weapons tests conducted in the 1950s at the Nevada Test Site (NTS) in the USA were used. For these tests, Hicks (1981) calculated the deposition densities of radionuclides, normalized to an exposure rate of 1 mR h^{-1} at 12 hours post-detonation (H+12h), for different types and platforms of nuclear weapons tests and for different times of arrival of fallout (TOA). Hicks (1981) data indicate that although the variability of the normalized deposition density for specific radionuclides from test to test may be substantial, there is little difference in the total deposition densities. Using data from 33 representative tests conducted at the NTS, deposition densities were calculated for fractionation values (ratios of refractory and of volatile radionuclides, R/V) equal to 0.5 (15 tests) for tower tests and equal to 1.0 (18 tests) for balloon tests. Use of the mixture of R/V values reflects conditions at

French Polynesia where direct fallout occurred in islands close to the test sites ($R/V = 1.0$) as well as secondary fallout in distant locations with TOA up to H+20 d ($R/V = 0.5$). Table 7 shows the medians of the normalized total deposition densities and deposition densities of important radionuclides at different TOAs derived from reports of Hicks (1981). These tabulated values were used to reconstruct fallout from tests conducted in French Polynesia.

Table 7: Calculated median deposition densities of selected radionuclides at different TOAs normalized to an exposure rate of 1 mR h⁻¹ at 12 hours post-detonation (H+12h) (estimated from Hicks, 1981)

Radio-nuclide	Half-life ^a	Normalized deposition density (Bq m ⁻² per mR h ⁻¹ at H+12h) at TOA							
		H+6h	H+9h	H+12h	H+1d	H+2d	H+5d	H+10d	H+20d
⁵⁴ Mn	312.3 d	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.4	1.3	1.3
⁸⁹ Sr	50.53 d	4.7 × 10 ³	4.7 × 10 ³	4.7 × 10 ³	3.7 × 10 ³	3.7 × 10 ³	3.5 × 10 ³	3.3 × 10 ³	2.9 × 10 ³
⁹⁰ Sr	28.79 y	25	25	25	25	25	25	25	25
⁹⁰ Y	64.1 h	–	–	–	5.8	10	18	24	25
⁹¹ Sr	9.63 h	4.1 × 10 ⁵	3.3 × 10 ⁵	2.7 × 10 ⁵	1.1 × 10 ⁵	2.0 × 10 ⁴	1.2 × 10 ²	–	–
^{91m} Y	49.71 m	2.7 × 10 ⁵	2.2 × 10 ⁵	1.8 × 10 ⁵	7.4 × 10 ⁴	1.3 × 10 ⁴	76	–	–
⁹¹ Y	58.51 d	1.4 × 10 ³	1.9 × 10 ³	2.4 × 10 ³	3.5 × 10 ³	4.1 × 10 ³	4.1 × 10 ³	3.9 × 10 ³	3.5 × 10 ³
⁹³ Y	10.18 h	3.6 × 10 ⁵	2.9 × 10 ⁵	2.4 × 10 ⁵	1.0 × 10 ⁵	2.0 × 10 ⁴	1.5 × 10 ²	–	–
⁹⁵ Zr	64.03 d	4.4 × 10 ³	4.4 × 10 ³	4.4 × 10 ³	4.1 × 10 ³	4.1 × 10 ³	4.0 × 10 ³	3.7 × 10 ³	3.4 × 10 ³
⁹⁵ Nb	34.99 d	20	31	41	80	1.6 × 10 ²	3.8 × 10 ²	7.0 × 10 ²	1.2 × 10 ³
⁹⁷ Zr	16.744 h	3.0 × 10 ⁵	2.7 × 10 ⁵	2.4 × 10 ⁵	1.5 × 10 ⁵	5.5 × 10 ⁴	2.9 × 10 ³	22	–
^{97m} Nb	60 s ^b	2.9 × 10 ⁵	2.6 × 10 ⁵	2.3 × 10 ⁵	1.4 × 10 ⁵	5.3 × 10 ⁴	2.8 × 10 ³	21	–
⁹⁷ Nb	72.1 m	3.1 × 10 ⁵	2.8 × 10 ⁵	2.5 × 10 ⁵	1.5 × 10 ⁵	5.5 × 10 ⁴	2.9 × 10 ³	22	–
⁹⁹ Mo	65.94 h	9.7 × 10 ⁴	9.4 × 10 ⁴	9.1 × 10 ⁴	8.1 × 10 ⁴	6.3 × 10 ⁴	3.0 × 10 ⁴	8.7 × 10 ³	7.0 × 10 ²
^{99m} Tc	6.015 h	4.4 × 10 ⁴	5.5 × 10 ⁴	6.2 × 10 ⁴	7.1 × 10 ⁴	6.0 × 10 ⁴	2.9 × 10 ⁴	8.3 × 10 ³	6.7 × 10 ²
¹⁰³ Ru	39.26 d	6.9 × 10 ³	6.5 × 10 ³	6.9 × 10 ³	6.8 × 10 ³	6.6 × 10 ³	6.4 × 10 ³	5.8 × 10 ³	4.9 × 10 ³
¹⁰⁶ Ru	373.59 d	3.7 × 10 ²	3.7 × 10 ²	3.7 × 10 ²	3.7 × 10 ²	3.7 × 10 ²	3.7 × 10 ²	3.6 × 10 ²	3.6 × 10 ²
¹²⁵ Sb	2.76 y	4.7	4.7	4.8	5.0	5.5	6.7	8.3	10
¹³¹ I	8.02 d	2.9 × 10 ⁴	2.9 × 10 ⁴	2.8 × 10 ⁴	2.7 × 10 ⁴	2.5 × 10 ⁴	2.0 × 10 ⁴	1.3 × 10 ⁴	5.6 × 10 ³
¹³² Te	3.204 d	8.2 × 10 ⁴	8.0 × 10 ⁴	7.8 × 10 ⁴	7.0 × 10 ⁴	5.7 × 10 ⁴	3.0 × 10 ⁴	1.0 × 10 ⁴	1.2 × 10 ³
¹³² I	2.30 h	8.5 × 10 ⁴	8.2 × 10 ⁴	8.0 × 10 ⁴	7.2 × 10 ⁴	5.8 × 10 ⁴	3.1 × 10 ⁴	1.1 × 10 ⁴	1.3 × 10 ³
¹³³ I	20.8 h	3.9 × 10 ⁵	3.6 × 10 ⁵	3.2 × 10 ⁵	2.0 × 10 ⁴	9.1 × 10 ⁴	8.4 × 10 ³	1.6 × 10 ²	–
¹³⁵ I	6.57 h	6.4 × 10 ⁵	4.7 × 10 ⁵	3.4 × 10 ⁵	1.0 × 10 ⁵	8.3 × 10 ³	4.8	–	–
¹³⁶ Cs	13.16 d	2.8 × 10 ²	2.8 × 10 ²	2.8 × 10 ²	2.7 × 10 ²	2.5 × 10 ²	2.2 × 10 ²	1.7 × 10 ²	98
¹³⁷ Cs	30.17 y	34	34	34	34	34	34	34	34
¹⁴⁰ Ba	12.75 d	2.4 × 10 ⁴	2.4 × 10 ⁴	2.4 × 10 ⁴	2.3 × 10 ⁴	2.2 × 10 ⁴	1.8 × 10 ⁴	1.4 × 10 ⁴	8.1 × 10 ³
¹⁴⁰ La	1.68 d	2.4 × 10 ³	3.4 × 10 ³	4.4 × 10 ³	7.9 × 10 ³	1.3 × 10 ⁴	1.8 × 10 ⁴	1.6 × 10 ⁴	9.4 × 10 ³
¹⁴¹ Ce	32.51 d	5.2 × 10 ³	6.5 × 10 ³	7.2 × 10 ³	8.6 × 10 ³	8.5 × 10 ³	8.0 × 10 ³	7.2 × 10 ³	5.8 × 10 ³
¹⁴³ Ce	30.039 h	1.6 × 10 ⁵	1.5 × 10 ⁵	1.4 × 10 ⁵	1.1 × 10 ⁵	6.6 × 10 ⁴	1.4 × 10 ⁴	1.2 × 10 ³	7.5
¹⁴³ Pr	13.57 d	2.0 × 10 ³	3.0 × 10 ³	3.9 × 10 ³	7.0 × 10 ³	1.1 × 10 ⁴	1.4 × 10 ⁴	1.2 × 10 ⁴	7.3 × 10 ³
¹⁴⁴ Ce	284.91 d	7.1 × 10 ²	7.0 × 10 ²	7.0 × 10 ²	7.0 × 10 ²	7.0 × 10 ²	7.0 × 10 ²	6.9 × 10 ²	6.7 × 10 ²
¹⁴⁷ Nd	10.98 d	1.0 × 10 ⁴	9.9 × 10 ³	9.8 × 10 ³	8.8 × 10 ³	8.3 × 10 ³	7.2 × 10 ³	5.0 × 10 ³	2.7 × 10 ³
²³⁹ Np	2.357 d	5.0 × 10 ⁵	4.8 × 10 ⁵	4.6 × 10 ⁵	4.0 × 10 ⁵	3.0 × 10 ⁵	1.3 × 10 ⁵	2.8 × 10 ⁴	1.5 × 10 ³
Total		5.0 × 10 ⁶	3.6 × 10 ⁶	3.1 × 10 ⁶	1.9 × 10 ⁶	1.0 × 10 ⁶	3.8 × 10 ⁵	1.5 × 10 ⁵	6.1 × 10 ⁴
Exposure rate (mR h ⁻¹)		2.3	1.4	1.0	0.44	0.19	0.063	0.027	0.012

^a ICRP (2008).

^b (Eckerman and Ryman, 1993).

For some tests, measurements of total deposition density on the ground surface from direct fallout were available for some atolls and islands. In such instances, the deposition density of a given radionuclide was estimated by normalizing the total deposition density at TOA (Hicks, 1981) to the measured total deposition. If measurement of total deposition on the ground surface was not available, the following approaches were used to determine the deposition densities of the various radionuclides, depending on the type of data available for the locations of interest.

- **Approach #1. An exposure-rate measurement was available:**

Step 1. The measured exposure rate was corrected to time H+12h using the assumption that the exposure rate varied with time after detonation, t in hours, according to $t^{-1.2}$ during the first week after the test (Dunning 1958).

Step 2. The deposition density of a particular radionuclide was estimated by multiplication of the corrected exposure rate (obtained in step 1) by the normalized deposition density at TOA calculated by Hicks (1981).

- **Approach #2. Measurements of ^{131}I concentration in milk were available:**

Step 1. The ^{131}I deposition density was derived from the measured activity of ^{131}I in cow's milk.

Step 2. The deposition density of any radionuclide other than ^{131}I was estimated using the ratio of ^{131}I deposition density at TOA (Hicks, 1981) to that obtained in step 1 as a scale.

- **Approach #3. A measurement of total beta-activity in filtered air was available:**

Step 1. The total deposition density was calculated from the measured time-integrated activity in air, using deposition velocity values of $1.76 \times 10^{-2} \text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ in case of dry deposition and of light rainfall ($R < 1 \text{ mm d}^{-1}$), and of $6.2 \times 10^{-2} \text{ m s}^{-1}$ for rainfall greater than, or equal to, 1 mm d^{-1} .

Step 2. The deposition density of a particular radionuclide was estimated by normalizing the total deposition density at TOA (Hicks, 1981) to that obtained in step 1.

When radiation measurements were not available for the considered islands or atolls, the deposition densities of the various radionuclides were estimated from values of total beta-activity in filtered air obtained for given island or atoll by interpolation on distance between or from nearest location with available measurements (see Drozdovitch *et al.* (2020a) for detail).

As a result, ground deposition densities of 33 radionuclides were reconstructed for each of the 41 atmospheric tests in the 49 islands and atolls in French Polynesia where the study subjects resided during the atmospheric test period. Table 8 shows the total and the ^{131}I deposition densities estimated for these 49 islands and atolls and indicate the test that contributed the most to the fallout that occurred in each location. The tests that contributed the most to the radioactive fallout in each archipelago of French Polynesia were:

- For Society Islands: test Centaure (17/07/1974);
- For Tuamotu-Gambier: tests Aldébaran (2/07/1966), Sirius (4/10/1966), Altair (5/06/1967), Arcturus (2/07/1967), and Centaure (17/07/1974);
- For Marquesas Islands: test Sirius (4/10/1966); and
- For Austral Islands: test Pallas (18/08/1973).

Table 9 gives examples of radiation data available for Tahiti and of reconstructed deposition densities. As mentioned above, test Centaure (17/07/1974) resulted in the highest radioactive contamination of the most populated island in French Polynesia. Tests Sirius (4/10/1966) and Arcturus (2/07/1967) also resulted in substantial deposition in Tahiti. All other tests contributed less than 6% to the total deposition from all tests. Regarding ^{131}I , tests Centaure, Sirius and Arcturus contributed around 85% of the ^{131}I deposition in Tahiti.

For several tests and locations, the deposition densities obtained in this study using different approaches could be compared with the deposition densities reported by SMSR and Bourges (1997) (Table 10). The ratios of the deposition densities estimated in this study by different approaches to the deposition densities reported by SMSR and Bourges (1997) are characterized by an arithmetic mean \pm standard deviation of 0.9 ± 0.4 , a geometric mean of 0.8 and range from 0.2 to 1.5 for approach #1 (13 deposition events); the corresponding values for approach #2 (8 deposition events) are 1.2 ± 1.2 for the arithmetic mean, 0.9 for the geometric mean, and 0.4-4.0 for the range; for approach #3 (3 deposition events), the obtained values are 0.6 ± 0.4 for the arithmetic mean, 0.6 for the geometric mean, and 0.4-1.1 for the range. For most deposition events (19 from 24, 79.2% of the total) a good agreement (within a factor of 2) was observed between the deposition densities estimated in this study and those reported in the literature.

A detailed description of the results of the study on reconstruction of ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests at Mururoa and Fangataufa atolls can be found in Drozdovitch *et al.* (2020a).

Table 8: Total and ¹³¹I deposition densities from atmospheric nuclear weapons tests conducted in French Polynesia for the 49 islands and atolls where the study subjects resided in 1966-1974 (Drozdovitch *et al.*, 2020a)

Archi- pelago	Island	Deposition density from all tests (Bq m ⁻²)		Most important contributor	Date of test (dd/mm/ yyyy)	TOA	Deposition density from the most important test (Bq m ⁻²)	
		Total	¹³¹ I				Total	¹³¹ I
		Society	Tahiti				4.3 × 10 ⁶	1.3 × 10 ⁵
	Bora-Bora	1.1 × 10 ⁶	4.4 × 10 ⁴	Centaur	17/07/1974	H+2.5d	8.8 × 10 ⁵	2.6 × 10 ⁴
	Huahine	1.1 × 10 ⁶	4.3 × 10 ⁴	Centaur	17/07/1974	H+2.5d	7.5 × 10 ⁵	2.2 × 10 ⁴
	Maiao	3.8 × 10 ⁶	1.2 × 10 ⁵	Centaur	17/07/1974	H+2.5d	3.3 × 10 ⁶	1.0 × 10 ⁵
	Maupiti	1.1 × 10 ⁶	4.4 × 10 ⁴	Centaur	17/07/1974	H+2.5d	8.8 × 10 ⁵	2.6 × 10 ⁴
	Moorea	1.2 × 10 ⁶	4.4 × 10 ⁴	Centaur	17/07/1974	H+58h	1.0 × 10 ⁶	3.0 × 10 ⁴
	Raiatea	1.1 × 10 ⁶	4.1 × 10 ⁴	Centaur	17/07/1974	H+2.5d	7.5 × 10 ⁵	2.2 × 10 ⁴
	Tahaa	1.1 × 10 ⁶	4.1 × 10 ⁴	Centaur	17/07/1974	H+2.5d	7.5 × 10 ⁵	2.2 × 10 ⁴
Tuamotu- Gambier	Ahe	4.9 × 10 ⁵	3.3 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+5d	1.3 × 10 ⁵	6.9 × 10 ³
	Anaa	5.9 × 10 ⁵	1.7 × 10 ⁵	Centaur	17/07/1974	H+2d	4.1 × 10 ⁶	1.0 × 10 ⁵
	Apataki	5.7 × 10 ⁵	3.7 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+6d	1.3 × 10 ⁵	8.1 × 10 ³
	Arutua	5.7 × 10 ⁵	3.7 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+6d	1.3 × 10 ⁵	8.1 × 10 ³
	Faaité	1.4 × 10 ⁶	7.3 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+3d	5.8 × 10 ⁵	2.0 × 10 ⁴
	Fakarava	1.2 × 10 ⁶	6.8 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+3d	4.6 × 10 ⁵	1.6 × 10 ⁴
	Fangatau	6.2 × 10 ⁵	4.1 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+3d	1.5 × 10 ⁵	5.2 × 10 ³
	Gambier	7.2 × 10 ⁷	7.6 × 10 ⁵	Aldébaran ^a	02/07/1966	H+10h45/ H+13d	6.1 × 10 ⁷ / 9.6 × 10 ⁴	5.4 × 10 ⁵ / 1.5 × 10 ³
	Hao	1.4 × 10 ⁶	3.9 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+33h	1.2 × 10 ⁶	1.6 × 10 ⁴
	Katiu	1.7 × 10 ⁶	8.9 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+3d	6.7 × 10 ⁵	2.3 × 10 ⁴
	Kauehi	1.5 × 10 ⁶	7.8 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+3d	5.7 × 10 ⁵	2.0 × 10 ⁴
	Kaukura	5.8 × 10 ⁵	3.8 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+6d	1.3 × 10 ⁵	8.1 × 10 ³
	Makatea	1.7 × 10 ⁶	5.5 × 10 ⁴	Centaur	17/07/1974	H+3d	1.4 × 10 ⁶	3.4 × 10 ⁴
	Makemo	1.8 × 10 ⁶	9.6 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+3d	6.7 × 10 ⁵	2.3 × 10 ⁴
	Manihi	4.9 × 10 ⁵	3.3 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+5d	1.3 × 10 ⁵	6.9 × 10 ³
	Marokau	1.1 × 10 ⁶	3.5 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+36h	7.3 × 10 ⁵	1.4 × 10 ⁴
	Mataiva	2.5 × 10 ⁵	1.8 × 10 ⁴	Altair	05/06/1967	H+11d	3.5 × 10 ⁴	3.3 × 10 ³
	Napuka	6.2 × 10 ⁵	4.1 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+3d	1.4 × 10 ⁵	5.2 × 10 ³
	Niau	1.2 × 10 ⁶	6.8 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+3d	4.6 × 10 ⁵	1.6 × 10 ⁴
	Nukutavake	5.3 × 10 ⁵	3.2 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+5d	1.2 × 10 ⁵	6.2 × 10 ³
	Pukarua	1.2 × 10 ⁷	2.5 × 10 ⁵	Arcturus	02/07/1967	H+38h	1.1 × 10 ⁷	2.1 × 10 ⁵
	Rangiroa	2.4 × 10 ⁵	1.7 × 10 ⁴	Altair	05/06/1967	H+11d	3.5 × 10 ⁴	3.3 × 10 ³
	Raroia	6.2 × 10 ⁵	4.1 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+3d	1.5 × 10 ⁵	5.2 × 10 ³
	Reao	1.2 × 10 ⁷	2.6 × 10 ⁵	Arcturus	02/07/1967	H+36h	1.1 × 10 ⁷	2.1 × 10 ⁵
	Taenga	1.8 × 10 ⁶	9.6 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+3d	6.7 × 10 ⁵	2.3 × 10 ⁴
	Takapoto	4.9 × 10 ⁵	3.3 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+5d	1.3 × 10 ⁵	6.9 × 10 ³
	Takume	6.2 × 10 ⁵	4.1 × 10 ⁴	Arcturus	02/07/1967	H+3d	1.5 × 10 ⁵	5.2 × 10 ³
	Tatakoto	1.2 × 10 ⁷	2.5 × 10 ⁵	Arcturus	02/07/1967	H+40h	1.1 × 10 ⁷	2.1 × 10 ⁵
	Tikehau	2.5 × 10 ⁵	1.8 × 10 ⁴	Altair	05/06/1967	H+11d	3.6 × 10 ⁴	3.3 × 10 ³
	Tureia	4.0 × 10 ⁷	3.9 × 10 ⁵	Arcturus	02/07/1967	H+11h40	1.6 × 10 ⁷	1.5 × 10 ⁵
Marquesas	Fatu Hiva	2.9 × 10 ⁵	2.1 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+6d	8.2 × 10 ⁴	5.0 × 10 ³
	Hiva Oa	5.2 × 10 ⁵	3.5 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+6d	2.9 × 10 ⁵	1.8 × 10 ⁴
	Nuku Hiva	1.9 × 10 ⁵	1.3 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+6d	8.2 × 10 ⁴	5.0 × 10 ³
	Tahuata	5.2 × 10 ⁵	3.5 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+6d	2.9 × 10 ⁵	1.8 × 10 ⁴
	Ua Huka	2.0 × 10 ⁵	1.4 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+6d	8.2 × 10 ⁴	5.0 × 10 ³
	Ua Pou	2.0 × 10 ⁵	1.3 × 10 ⁴	Sirius	04/10/1966	H+6d	8.2 × 10 ⁴	5.0 × 10 ³
Austral	Raivavae	5.1 × 10 ⁵	1.9 × 10 ⁴	Pallas	18/08/1973	H+3d	3.8 × 10 ⁵	1.3 × 10 ⁴
	Rapa	4.1 × 10 ⁵	2.2 × 10 ⁴	Pallas	18/08/1973	H+5d	3.2 × 10 ⁵	1.7 × 10 ⁴
	Rimatara	5.1 × 10 ⁵	1.9 × 10 ⁴	Pallas	18/08/1973	H+3d	3.8 × 10 ⁵	1.3 × 10 ⁴
	Rurutu	5.1 × 10 ⁵	1.9 × 10 ⁴	Pallas	18/08/1973	H+3d	3.8 × 10 ⁵	1.3 × 10 ⁴
	Tubuai	5.2 × 10 ⁵	1.9 × 10 ⁴	Pallas	18/08/1973	H+3d	3.8 × 10 ⁵	1.3 × 10 ⁴

^a Direct fallout / secondary fallout.

Table 9: Reconstructed deposition densities on Tahiti island from the atmospheric nuclear weapons tests conducted in French Polynesia (Drozdovitch *et al.*, 2020a)

Name of test	Date of test	TOA	Time-integrated beta-concentration in air (Bq s m ⁻³)	Precipitation (mm)	Deposition density (Bq m ⁻²)	
					Total	¹³¹ I
Aldébaran	02/07/1966	H+10d	2.7 × 10 ⁵	0	4.7 × 10 ³	4.1 × 10 ²
Tamouré	19/07/1966	H+8d	1.1 × 10 ⁵	308	7.0 × 10 ³	5.2 × 10 ²
Bételgeuse	11/09/1966	H+10d	4.1 × 10 ⁵	0	7.1 × 10 ³	6.2 × 10 ²
Rigel	24/09/1966	H+4d	7.0 × 10 ⁴	0	1.2 × 10 ³	54
Sirius ^a	04/10/1966	H+18h / H+7d	6.4 × 10 ⁶ / 2.3 × 10 ⁶	151 / 0	4.0 × 10 ⁵ / 4.0 × 10 ⁴	4.5 × 10 ³ / 2.7 × 10 ³
Altair	05/06/1967	H+13d	3.8 × 10 ⁵	0	6.7 × 10 ³	6.5 × 10 ²
Antarès	27/06/1967	H+4d	2.7 × 10 ⁵	0	4.7 × 10 ³	2.1 × 10 ²
Arcturus	02/07/1967	H+4d	6.4 × 10 ⁶	0	1.1 × 10 ⁵	4.9 × 10 ³
Capella	07/07/1968	H+7d	2.4 × 10 ⁵	0	4.1 × 10 ³	2.8 × 10 ²
Castor	15/07/1968	H+14d	1.8 × 10 ⁵	0	3.2 × 10 ³	3.1 × 10 ²
Pollux	03/08/1968	H+12d	6.3 × 10 ⁵	0	1.1 × 10 ⁴	1.1 × 10 ³
Canopus	24/08/1968	H+6d	2.2 × 10 ⁵	86	1.4 × 10 ⁴	8.3 × 10 ²
Procyon	08/09/1968	H+20d	1.2 × 10 ⁵	0	2.1 × 10 ³	2.0 × 10 ²
Andromède	15/05/1970	H+16d	7.1 × 10 ⁴	0	1.2 × 10 ³	1.2 × 10 ²
Cassiopeé	22/05/1970	H+12d	4.5 × 10 ⁴	0	7.9 × 10 ²	75
Dragon	30/05/1970	H+4d	1.6 × 10 ⁴	0	2.7 × 10 ²	12
Eridan	24/06/1970	H+15d	2.3 × 10 ⁴	0	4.0 × 10 ²	39
Licorne	03/07/1970	H+10d	1.5 × 10 ⁵	8	9.6 × 10 ³	8.4 × 10 ²
Pégase	27/07/1970	H+10d	1.6 × 10 ⁵	3	9.9 × 10 ³	8.7 × 10 ²
Orion	02/08/1970	H+14d	1.9 × 10 ⁵	1	1.2 × 10 ⁴	1.1 × 10 ³
Toucan	06/08/1970	H+4d	4.1 × 10 ⁵	1	2.6 × 10 ⁴	1.1 × 10 ³
Dioné	05/06/1971	H+10d	5.9 × 10 ⁴	2	3.7 × 10 ³	3.2 × 10 ²
Encelade	12/06/1971	H+11d	1.4 × 10 ⁶	0	2.3 × 10 ⁴	2.1 × 10 ³
Japet	04/07/1971	H+8d	2.1 × 10 ⁵	0	3.7 × 10 ³	2.8 × 10 ²
Phoebé	08/08/1971	H+6d	4.0 × 10 ⁴	0	7.0 × 10 ²	43
Rhéra	14/08/1971	H+15d	9.5 × 10 ⁴	2	5.9 × 10 ³	5.8 × 10 ²
Umbriel ^b	25/06/1972	H+2d	–	0	4.7 × 10 ³	1.2 × 10 ²
Titania	30/06/1972	H+10d	5.9 × 10 ⁴	0	1.0 × 10 ³	91
Obéron	27/07/1972	H+17d	1.0 × 10 ⁵	45	6.5 × 10 ³	6.3 × 10 ²
Euterpe	21/07/1973	H+21d	1.4 × 10 ⁴	16	8.5 × 10 ²	76
Melpomène	28/07/1973	–	–	–	–	–
Pallas ^c	18/08/1973	H+3d	–	5	4.7 × 10 ⁴	1.6 × 10 ³
Parthénope ^c	24/08/1973	H+7d	–	31	1.2 × 10 ⁴	8.3 × 10 ²
Tamara	28/08/1973	H+2d	–	2	1.3 × 10 ⁴	3.1 × 10 ²
Capricorne	16/06/1974	H+5d	1.0 × 10 ⁵	4	6.3 × 10 ³	3.4 × 10 ²
Gémeaux	07/07/1974	H+8d	2.0 × 10 ⁴	0	3.5 × 10 ²	22
Centaure	17/07/1974	H+56h	5.5 × 10 ⁷	1	3.4 × 10 ⁶	9.5 × 10 ⁴
Maquis	25/07/1974	H+5d	1.0 × 10 ⁵	0	1.8 × 10 ³	96
Scorpion	15/08/1974	H+2d	2.9 × 10 ⁴	0	5.2 × 10 ²	13
Taureau	24/08/1974	H+6d	4.7 × 10 ⁴	0	8.3 × 10 ²	50
Verseau	14/10/1974	H+6d	7.0 × 10 ⁴	0	1.2 × 10 ³	75

^a Direct / secondary fallout.

^b Using approach #3.

^c Reconstructed using measured total deposition.

Table 10: Deposition densities at TOA reconstructed in this study using different approaches and measured (Bourges, 1997; SMSR, 1966b, 1967b, 1968-1969, 1970c, 1971a, 1973b, 1974a, b, 1975)

Name of test	Date of test	Archipelago	Island (atoll)	TOA	Deposition density (Bq m ⁻²)			
					Reconstructed using approach			Measured ^a
					#1	#2	#3	
Aldébaran	02/07/1966	Gambier	Gambier	H+10h45	–	6.1×10^7	–	6.0×10^7 ^b
Rigel	24/09/1966	Tuamotu	Tureia	H+12h30	2.0×10^5	–	–	5.0×10^5
Arcturus	02/07/1967	Tuamotu	Hao	H+33h	8.0×10^5	–	–	9.2×10^5
Arcturus	02/07/1967	Tuamotu	Tureia	H+11h40	–	1.5×10^7	–	1.6×10^7
Canopus	24/08/1968	Tuamotu	Reao	H+24h	5.5×10^3	–	–	8.9×10^3
Andromède	15/05/1970	Society	Tahiti	H+16d	1.2×10^3	–	7.9×10^2	–
Dragon	30/05/1970	Tuamotu	Tureia	H+31h	–	2.1×10^5	–	2.4×10^5
Dragon	30/05/1970	Austral	Rapa	H+56h	2.9×10^3	–	–	3.4×10^3
Orion	02/08/1970	Society	Tahiti	H+14d	1.2×10^4	–	1.4×10^4	–
Dioné	05/06/1971	Society	Tahiti	H+10d	3.7×10^3	–	8.9×10^3	–
Encelade	12/06/1971	Society	Tahiti	H+11d	2.3×10^3	–	3.4×10^3	–
Encelade	12/06/1971	Tuamotu	Tureia	H+12h	–	1.2×10^7	–	1.3×10^7 ^b
Phoebé	08/08/1971	Gambier	Gambier	H+11h15	1.0×10^7	9.2×10^6	–	–
Umbriel	25/06/1972	Society	Tahiti	H+2d	3.2×10^3	–	4.7×10^3	–
Pallas	18/08/1973	Austral	Raivavae	H+3d	3.8×10^5	1.6×10^5	–	–
Pallas	18/08/1973	Austral	Tubuai	H+3d	3.8×10^5	1.5×10^5	–	–
Parthénope	24/08/1973	Society	Tahiti	H+7d	1.6×10^4	–	5.8×10^3	1.2×10^4
Tamara	28/08/1973	Society	Tahiti	H+2d	1.6×10^4	–	1.4×10^4	1.3×10^4
Tamara	28/08/1973	Tuamotu	Hao	H+24h	5.8×10^4	–	–	5.3×10^4
Tamara	28/08/1973	Tuamotu	Reao	H+2d	6.1×10^3	–	–	1.5×10^4
Centaure ^c	17/07/1974	Society	Tahiti	H+56h	3.4×10^6	2.0×10^6	1.3×10^6	3.4×10^6
Centaure	17/07/1974	Tuamotu	Tureia	H+56h	3.9×10^4	2.0×10^4	–	4.5×10^4
Scorpion	15/08/1974	Tuamotu	Reao	H+12h	–	9.3×10^3	–	2.3×10^3
Taureau	24/08/1974	Tuamotu	Gambier	H+18h	1.3×10^4	3.4×10^4	–	5.7×10^4
Taureau	24/08/1974	Tuamotu	Reao	H+5d	2.2×10^4	–	–	1.5×10^4
Taureau	24/08/1974	Tuamotu	Tureia	H+5d	4.9×10^3	–	–	5.4×10^3

^a Declassified report of Joint Radiological Safety Service (SMSR, 1966b, 1967b, 1968-1969, 1970c, 1971a, 1973b, 1974a, b, 1975), unless otherwise indicated.

^b Bourges (1997).

^c Measured deposition density is given for Mahina.

Thyroid doses to French Polynesians resulting from atmospheric nuclear weapons tests: estimates based on radiation measurements and population lifestyle data

Individual thyroid doses were estimated for the study subjects for the time period from 2 July 1966 (date of first test Aldébaran) through 31 December 1974 (last day of the last year of atmospheric testing). The reconstruction of doses was performed blindly regarding the case or control status of the study subject. The following pathways of exposure were considered:

- Inhalation of ¹³¹I and of short-lived radioiodine isotopes (¹³²I, ¹³³I and ¹³⁵I) and radiotellurium (¹³²Te) with contaminated air;
- Ingestion of ¹³¹I and of short-lived ¹³²I, ¹³³I, ¹³⁵I and ¹³²Te with fresh cow's milk (only in Tahiti), leafy vegetables and drinking water;

- External irradiation from radionuclides deposited on the ground and other materials;
- Ingestion of ^{137}Cs with foodstuffs and drinking water.

Essentially the same methodology was used to calculate thyroid doses in TD08 (Drozdovitch *et al.*, 2008) and TD19 (Drozdovitch *et al.*, 2020b). As it was indicated above, new radiation measurements available from declassified reports and population lifestyle and consumption data collected during the focus group study were used in TD19.

Assessment of the internal doses resulting from inhalation

Internal thyroid dose for a person of age k arising from inhalation of contaminated air, D_k^{inh} , was calculated as:

$$D_k^{inh} = V_k^{air} \cdot RF^{air} \cdot \sum_i TIA_i^{air} \cdot DC_{i,k}^{inh} \quad (1)$$

where V_k^{air} is the age-dependent breathing rate of the study subject ($\text{m}^3 \text{s}^{-1}$) (ICRP 2002); RF^{air} is the reduction factor associated with indoor occupancy (unitless). As buildings in French Polynesia are very open for outdoor air circulation, $RF^{air} = 1$ was applied in the calculations; TIA_i^{air} is the time-integrated concentration of radionuclide i in air (Bq s m^{-3}); $DC_{i,k}^{inh}$ is the age-dependent inhalation dose coefficient for the thyroid, i.e. the thyroid dose due to inhalation of unit activity of radionuclide i by a study subject of age k (mGy Bq^{-1}) (ICRP, 1995).

Values of total time-integrated concentration in air were taken from SMSR reports or estimated as described by Drozdovitch *et al.* (2020a). The value of the time-integrated concentration in air of specific radionuclide i was derived from the radionuclide mix at time of arrival of fallout (TOA) calculated by Hicks (1981) assuming that the radionuclide composition in filtered air was the same as that in the activity deposited on the ground. If the total deposition density was measured, an estimate of the time-integrated concentration of radionuclide i in air was obtained from the deposition density and the effective deposition velocity of radionuclide onto the ground surface:

$$TIA_i^{air} = \sigma_i / v, \quad (2)$$

where σ_i is the deposition density of radionuclide i at TOA (Bq m^{-2}); $v = 1.76 \times 10^{-2}$ or $6.2 \times 10^{-2} \text{ m s}^{-1}$ is the effective deposition velocity of radionuclides onto the ground surface in case of dry deposition or of light rain ($R < 1 \text{ mm d}^{-1}$) (UNSCEAR, 1993) or wet deposition (Drozdovitch *et al.*, 2008), respectively. The assumption was made that the radionuclide

distribution in the deposited activity was not influenced by the type of deposition, i.e. wet *vs* dry.

Thyroid dose due to ingestion of radioiodine isotopes and ^{132}Te

The thyroid dose to a study subject of age k arising from ingestion of radioiodine isotopes (^{131}I , ^{132}I , ^{133}I , ^{135}I) and ^{132}Te with fresh cow's milk (in Tahiti), leafy vegetables, and drinking water, D_k^{ing} (mGy), was calculated as:

$$D_k^{\text{ing}} = \sum_i DC_{i,k}^{\text{ing}} \cdot \sum_m V_{m,k} \cdot PF_{i,m} \cdot TIA_{i,m}^{\text{food}}, \quad (3)$$

where $DC_{i,k}^{\text{ing}}$ is the age-dependent ingestion dose coefficient for the thyroid, i.e. the age-dependent internal thyroid dose due to intake via ingestion of unit activity of radionuclide i by a study subject of age k (mGy Bq^{-1}) (ICRP, 1993, 1996a); $V_{m,k}$ is the consumption rate of foodstuff m and drinking water by the subject of age k ($\text{kg} \cdot (\text{L}) \text{d}^{-1}$); $PF_{i,m}$ is the processing factor, i.e., the fraction of radionuclide i remaining in foodstuff m after washing, culinary preparation and time delay between production and consumption (unitless); $TIA_{i,m}^{\text{food}}$ is the time-integrated concentration of radionuclide i in foodstuff or drinking water m ($\text{Bq} \text{d} \text{kg}^{-1} (\text{L}^{-1})$).

- **Estimation of consumption rates at age k from the consumption rates reported for age 15**

As mentioned above, daily consumption rates of foodstuffs for age 15 were reported by the study subjects during their personal interviews. To estimate the consumption rates at age k during childhood, the following equation was used:

$$V_{m,k} = V_{m,15} \cdot SF_{m,k}, \quad (4)$$

where $V_{m,k}$ is the consumption rate of foodstuff m by a study subject at age k ($\text{kg} (\text{L}) \text{d}^{-1}$); $V_{m,15}$ is the consumption rate of foodstuff m at age 15 that was reported by the study subject during her or his personal interview ($\text{kg} (\text{L}) \text{d}^{-1}$); $SF_{m,k}$ is the scaling factor to adjust the consumption rate of foodstuff m at age 15 to that at age k (unitless). Table 11 shows, as example, values of the scaling factor, $SF_{m,k}$, that were derived for Tahiti and Tuamotu archipelago (except Gambier Islands) from a focus-group survey of dietary patterns in French Polynesia (Drozdovitch *et al.*, 2020b).

Table 11: Scaling factors, $SF_{m,kr}$ for age-dependent consumption rates of foodstuffs for Tahiti and Tuamotu archipelago (except Gambier Islands) (Drozdovitch *et al.*, 2020b)

Foodstuff	Tahiti					Tuamotu archipelago (except Gambier Islands)				
	0-12 mo	1-3.9 y	4-6.9 y	7-14.9 y	15-21 y	0-12 mo	1-3.9 y	4-6.9 y	7-14.9 y	15-21 y
Fresh cow's milk	- ^a	0.34	0.39	1.03	1.00	-	-	-	-	-
Leafy vegetables ^b	- ^a	0.05	0.22	0.77	1.00	- ^a	- ^a	0.14	1.20	1.00
Fâfâ ^c	- ^a	0.05	0.15	0.56	1.00	-	-	-	-	-
Coco milk	0.02	0.22	0.53	0.50	1.00	0.27	0.33	0.57	0.86	1.00
Coco copra	0.03	0.13	0.82	0.80	1.00	- ^a	0.21	1.00	1.00	1.00
Uru	- ^a	0.03	0.32	0.59	1.00	- ^a	0.03	0.23	0.42	1.00
Banana	0.03	0.32	0.64	0.77	1.00	- ^a	0.06	0.52	0.97	1.00
Mango	0.06	0.38	0.52	0.79	1.00	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d
Papaya	0.25	0.38	0.42	0.43	1.00	- ^a	0.25	0.35	0.67	1.00
Manioc	- ^a	0.26	0.53	0.68	1.00	- ^a	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d
Taro	- ^a	0.26	0.67	0.76	1.00	- ^a	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d
Sweet potatoes	- ^a	0.31	0.70	0.81	1.00	- ^a	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d
Poultry	- ^a	0.14	0.63	0.74	1.00	- ^a	0.08	0.39	1.13	1.00
Beef	- ^a	0.13	0.81	0.96	1.00	- ^a	- ^d	- ^d	- ^d	- ^d
Pork	- ^a	0.00	0.67	0.90	1.00	- ^a	- ^a	0.23	0.46	1.00
Benitier	- ^a	0.04	0.12	0.58	1.00	- ^a	- ^a	0.22	0.41	1.00
Fish ^e	0.01	0.19	0.39	0.73	1.00	- ^a	0.06	0.27	0.63	1.00

^a Did not consume this foodstuff at this age.

^b Including pota, watercress, spinach, lettuce.

^c Leaves of taro.

^d Did consume this foodstuff, but it was not locally produced.

^e Either from sea or from lagoon.

• **Estimation of the time-integrated concentration in local cow's milk in Tahiti**

The time-integrated concentration of radionuclide i in fresh cow's milk locally produced in Tahiti, $TIA_{i,milk}$, was obtained as the integral over time from TOA to infinity of the concentration at time t (Müller and Pröhl, 1993; NCI, 1997):

$$A_{i,milk}(t) = \sigma_i \cdot F_i^* \cdot I_g \cdot TF_i \cdot \frac{\lambda_i^m}{\lambda_i^m - \lambda_i^w} \cdot (e^{-(\lambda_i^w + \lambda_i^d)t} - e^{-(\lambda_i^m + \lambda_i^d)t}), \quad (5)$$

where $A_{i,milk}(t)$ is the concentration of radionuclide i in milk at time t (Bq L⁻¹); F_i^* is the mass-interception coefficient of radionuclide i by grass, i.e. the fraction of radionuclide initially retained by unit mass of grass or of leafy vegetable: 0.7 m² kg⁻¹ (fresh weight) for iodine and tellurium for dry deposition, and 0.1 m² kg⁻¹ for iodine and 0.2 m² kg⁻¹ for tellurium for wet deposition (Gavrillin *et al.*, 2004); $I_g = 40$ kg d⁻¹ is the daily intake of grass by cows, fresh weight; TF_i is the cow's intake-to-milk transfer coefficient of radionuclide i (d L⁻¹). It was taken to be 3×10^{-3} and 5×10^{-4} d L⁻¹ for stable iodine and tellurium, respectively (Müller and Pröhl, 1993); λ_i^m is biological transfer rate in cow's milk: 0.99 and 0.69 d⁻¹ for stable iodine and tellurium,

respectively (Müller and Pröhl, 1993); λ_i^w is the elimination rate of radionuclide i from grass due to processes of weathering and growth dilution: 0.069 and 0.047 d^{-1} for stable iodine and tellurium, respectively (Miller and Hoffman, 1983; Müller and Pröhl, 1993); λ_i^r is the radioactive decay constant of radionuclide i (d^{-1}).

When calculating the thyroid dose arising from ingestion of radionuclides with fresh cow's milk using eqn (3), the values of the processing factors, $PF_{i,\text{milk}}$, for radioiodine isotopes and ^{132}Te were equal to 1.0.

The measured concentration of ^{131}I in milk produced in Tahiti after the test Centaure (Republic of France, 1975) provided the opportunity to validate the ^{131}I concentration obtained using this method. The measured (Republic of France, 1975) and the calculated ^{131}I concentration in cow's milk are compared in Figure 6. There is good agreement between the two sets of values.

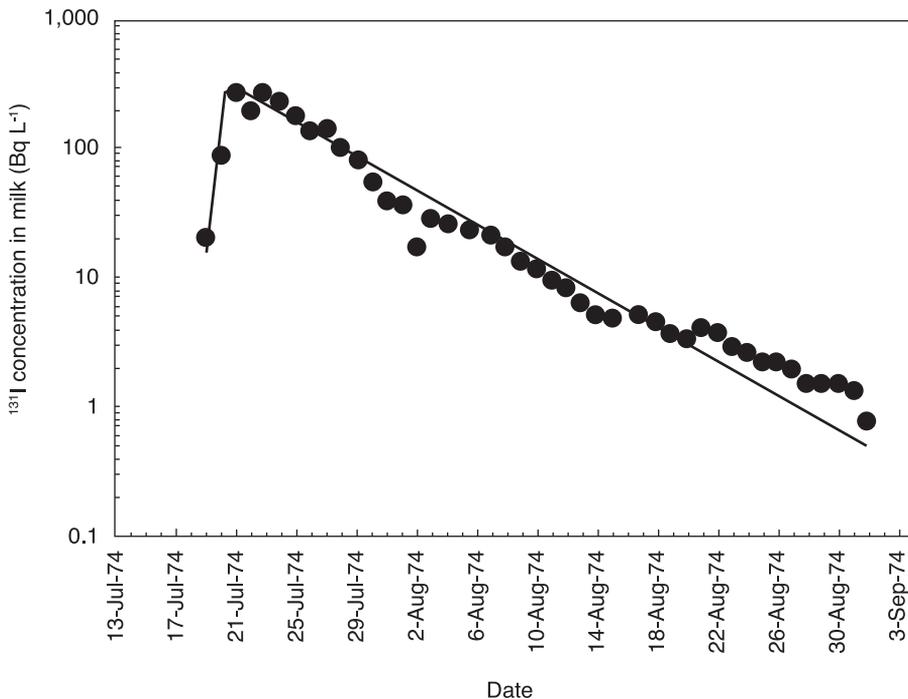


Figure 6: ^{131}I activity in cow's milk produced in Tahiti after the test Centaure: calculation (curve) and measurements (open circles) (Drozdovitch *et al.*, 2008)

- **Estimation of the time-integrated concentration in leafy vegetables**

Leafy vegetables consumed in French Polynesia include fâfâ, pota, watercress and spinach. The time-integrated concentration of radionuclide i in leafy vegetables, $TIA_{i,LV}$, was obtained as the integral over time from TOA to infinity of the concentration at time t , $A_{i,LV}(t)$:

$$A_{i,LV}(t) = \sigma_i \cdot F_i^* \cdot e^{-(\lambda_i^u + \lambda_i^d) \cdot t} \quad (6)$$

To calculate the thyroid dose arising from ingestion of radionuclides with leafy vegetables using eqn. (3), the values of the processing factors, $PF_{i,LV}$, for radioiodine isotopes were taken to be equal to 0.5 for watercress (washing) and 0.7 for fâfâ, pota and spinach (washing and boiling) (IAEA, 1997). For ^{132}Te , the values of the processing factors were taken to be equal to 1.0 for watercress (washing) and 0.9 for fâfâ, pota and spinach (washing and boiling).

Results of measurements of total gamma-activity in leafy vegetables were available only as averages during a trimester (Republic of France, 1967, 1969, 1971-1975). Figure 7 compares the total gamma concentrations in leafy vegetables measured in Tahiti after test Centaure and calculated using this method. In general, the model provides estimates that are in reasonable agreement with the measurements.

- **Estimation of the time-integrated concentration in drinking water**

Rainwater collected in a cistern was the only source of drinking water for all study subjects who resided in Tuamotu Archipelago and for some of the subjects who resided in other archipelagos. Typically, there was a family cistern that belonged to a single household and a communal cistern that could be used by the entire village. The variation with time of the concentration of radionuclide i in drinking water in a cistern was calculated as:

$$A_{i,water}(t) = \frac{1}{W(t)} [A_{i,water}(t-1) \cdot (W(t-1) \cdot e^{-\lambda_i \cdot \Delta t} - W_{cons}) + \sigma_i(t) \cdot S_{coll} \cdot SL], \quad (7)$$

where $A_{i,water}(t)$ is the water concentration of radionuclide i in the cistern at time t (Bq L^{-1}); $W(t)$ is the amount of water in the cistern at time t (L); $A_{i,water}(t-1)$ is the water concentration of radionuclide i in the cistern at time $t-1$ day (Bq L^{-1}); $W(t-1)$ is the amount of water in the cistern at time $t-1$ day (L); $\Delta t = 1$ d is the calculation step; W_{cons} is the amount of cistern water consumed daily (L); S_{coll} is the area of rainwater collection for the cistern (m^2); SL is the solubility of radioisotopes in rainwater (unitless). The solubility of radioiodine isotopes and ^{132}Te in rainwater was taken to be 0.2 (Lessard *et al.*, 1973) for direct fallout with TOA of H+24h or less. For TOA

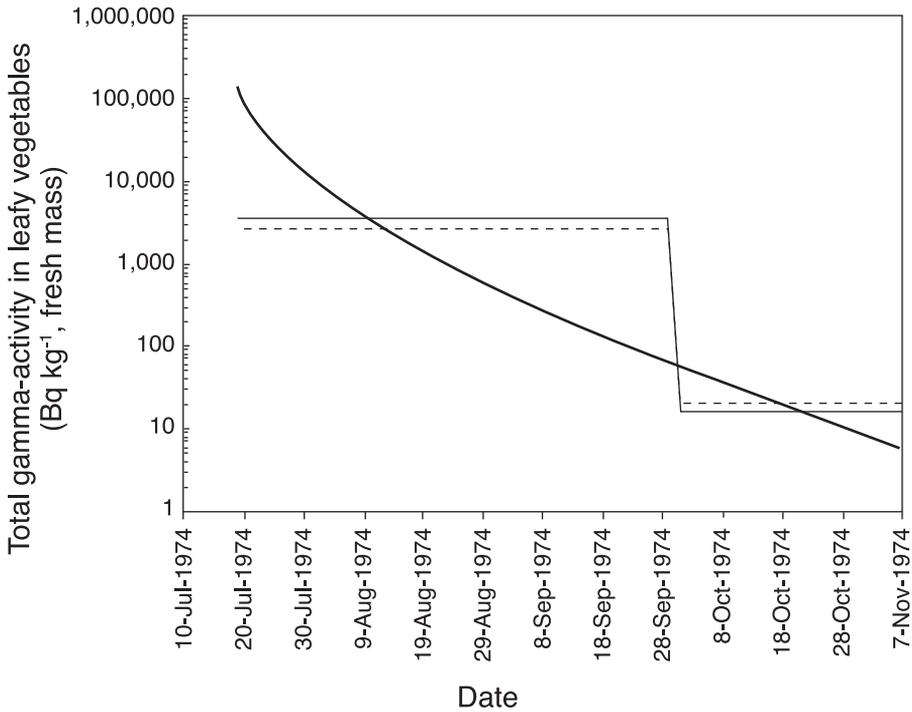


Figure 7: Total gamma-activity in leafy vegetables in Tahiti after the test Centaure: calculation (curve) and average measurements during a trimester in lettuce (thin line) and fâfâ (broken line) (Drozdovitch *et al.*, 2008)

greater than one day, the solubility of radioiodine isotopes was taken to be equal to 1.

The amount of rainwater in a cistern was calculated as:

$$W(t) = \left\{ \begin{array}{ll} 0, & \text{if } W(t) \leq 0 \\ W(t-1) - W_{\text{cons}} + R(t) \cdot S_{\text{coll}}, & \text{if } 0 < W(t) < W_{\text{cistern}} \\ W_{\text{cistern}}, & \text{if } W(t) \geq W_{\text{cistern}} \end{array} \right\} \quad (8)$$

where $R(t)$ is the precipitation on day t (Météo France, 2005) (mm); W_{cistern} is the volume of the cistern equals to 15,000 and 90,000 L for family and communal cisterns, respectively (HCRFP, 1977).

The deposition density of radionuclide i , $\sigma_i(t)$, was defined as:

$$\sigma_i(t) = \left\{ \begin{array}{ll} \sigma_i, & \text{if } t = \text{TOA and } R(t) \neq 0 \\ 0, & \text{if } t \neq \text{TOA} \end{array} \right\} \quad (9)$$

The daily consumptions of water from the cistern were 200 and 2000 L for family and communal cisterns, respectively, and the areas of rainwater

collection for the cisterns were 30 and 200 m², respectively (Drozdovitch *et al.*, 2019). The amount of water in the cisterns was calculated for each year of atmospheric testing for the time period starting 2 weeks before the first nuclear weapons test and ending 5 weeks after the last test of the year. The initial content of rainwater in the cistern was assumed to be 1/4 of its volume. The model considers that the daily consumption of drinking water varied from 0.25 L for 0-12 mo to 2.0 L for adults.

Thyroid dose due to external irradiation from radionuclides deposited on the ground

The thyroid dose for a study subject of age k due to external irradiation from radionuclides deposited on the ground, D_k^{ext} (mGy), was calculated as:

$$D_k^{ext} = BF_k \cdot \sum_i DC_{i,k}^{ext} \cdot \int_{t_1}^{t_2} \sigma_i(t) dt \quad (10)$$

where BF_k is the behavioral factor that takes into account the fraction of time spent indoors by the subject of age k and the shielding properties of residential building (unitless); $DC_{i,k}^{ext}$ is the thyroid dose rate coefficient for radionuclide i , that is, the absorbed dose rate in the thyroid (mGy d⁻¹) per unit deposition (Bq m⁻²) of radionuclide i in a plane source covered by 3 mm of soil representing ground roughness (Bellamy *et al.*, 2019); t_1 and t_2 are the times of beginning and end of residence at a given location (d).

The variation with time of the deposition density, $\sigma_i(t)$, of ⁹⁵Nb, ⁹⁷Nb, ¹³²I, and ¹⁴⁰La was estimated from the deposition density of their precursors, i.e., ⁹⁵Zr, ⁹⁷Zr, ¹³²Te, and ¹⁴⁰Ba, respectively. Radionuclides ^{91m}Y, ^{99m}Tc, ^{103m}Rh, ¹⁰⁶Rh, ^{137m}Ba and ¹⁴⁴Pr, with half-lives on the order of hours or less, were taken to be in radioactive equilibrium with their precursor, and the contributions from both nuclides were considered in a single conversion factor. It should be noted that the migration to deeper layers of soil, which occurs at time since deposition increases, was not considered, even for long-lived radionuclides, such as ¹³⁷Cs, ¹⁰⁶Ru, ¹⁴⁴Ce, as doses were calculated over the relatively short time from TOA until 31 December of the year when the test was conducted. This seems to be a reasonable simplification as, for example, dose due to external irradiation in 1969 from long-lived radionuclides deposited after the tests conducted in 1968 was, typically, around a few μGy.

The behavioral factor, BF_k , was calculated using the following equation:

$$BF_k = \frac{1}{24} \cdot [SF \cdot T_{indoors,k} + LF \cdot (24 - T_{indoors,k})], \quad (11)$$

where SF is the shielding factor, which is related to the attenuation of the gamma rays emitted outdoors by the building material of the dwellings (unitless). It was 0.1 for concrete, 0.3 for wood and 0.7 for straw and bamboo (Drozdovitch *et al.*, 2008); $T_{indoors,k}$ is the time spent indoors in a day by a subject of age k , which depends for schoolchildren aged 7-14.9 y on the time of year: school days or school vacation (from 15 June to 15 August) (h). Age-, archipelago- and season-specific values of time spent indoors for the Polynesian population was collected by Drozdovitch *et al.* (2019); LF is the location factor for outdoor conditions that depends on the type of environment (unitless). It was taken to be 0.5 for a typical urban environment and 0.7 for a rural environment (Drozdovitch *et al.*, 2008).

Table 12 provides the values for BF_k , calculated using eqn (11), that were used in this study. If the study subject reported during the personal interview the type and construction material of residence, the value of the behavioral factor corresponding to age k of the study subject and to her/his archipelago and type of residence was used in the dose calculation. If the study subject did not recall the type and construction material for her/his residence, the behavioral factor was estimated using the archipelago-specific distribution of types and construction materials of residences that were reported by the focus groups to be typical in the 1960s-1970s (Drozdovitch *et al.*, 2019).

Ingestion of long-lived ^{137}Cs with foodstuffs

The thyroid dose arising from ingestion of ^{137}Cs , D_k^{Cs} (mGy), was calculated as:

$$D_k^{\text{Cs}} = N \cdot D_k^{\text{Cs}} \cdot \sum_m V_{m,k} \cdot PF_m^{\text{Cs}} \cdot A_m^{\text{Cs}} \quad (12)$$

where N is the number of days of residence in a given archipelago during which the contaminated foodstuffs were consumed (d) in the year under consideration; D_k^{Cs} is the age-dependent thyroid dose coefficient for ^{137}Cs ingestion (ICRP, 1993) (mGy Bq⁻¹); $V_{m,k}$ is the consumption rate of foodstuff m by the subject of age k (see Table 2 for the list of foodstuffs) (kg (L) d⁻¹); PF_m^{Cs} is the processing factor that reflects the change in activity concentration of ^{137}Cs resulting from the culinary preparation of the raw product (unitless); A_m^{Cs} is the average annual concentration of ^{137}Cs in foodstuff m for each year from 1966 to 1974 (Bq kg⁻¹(L⁻¹)).

Archipelago-specific average annual concentrations of ^{137}Cs in foodstuffs were derived from the results of measurements of ^{137}Cs in foodstuffs provided in reports to UNSCEAR (Republic of France, 1967, 1969, 1971-1975) and in de-classified reports (SMSR, 1970; SMCB, 1975a,b, 1976a,b, 1978a,b).

Table 12: Archipelago-specific values of the behavioral factor, BF_k (Drozdo-vitch *et al.*, 2020b)

Age	Type of residence	Tahiti	Society Islands	Tuamotu archipelago	Gambier Islands	Marquesas Islands	Austral Islands
0-12 mo	Concrete house	0.30	0.31	0.35	0.30	0.30	0.31
	Wooden (<i>pinex</i>) house	0.50	0.51	0.55	0.50	0.50	0.51
	Bamboo house	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70
	Concrete apartment	0.10	0.12 ^a	-	-	-	-
	Unknown ^b	0.50	0.59	0.63	0.47	0.52	0.31
1-3.9 y	Concrete house	0.33	0.32	0.34	0.33	0.36	0.34
	Wooden (<i>pinex</i>) house	0.53	0.52	0.54	0.53	0.56	0.54
	Bamboo house	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70
	Concrete apartment	0.16	0.14 ^a	-	-	-	-
	Unknown	0.53	0.60	0.63	0.50	0.57	0.34
4-6.9 y	Concrete house	0.36	0.33	0.36	0.34	0.36	0.38
	Wooden (<i>pinex</i>) house	0.56	0.53	0.56	0.54	0.56	0.58
	Bamboo house	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70
	Concrete apartment	0.23	0.16 ^a	-	-	-	-
	Unknown	0.55	0.61	0.64	0.51	0.53	0.38
7-14.9 y ^c	Concrete house	0.33	0.33	0.34	0.33	0.33	0.31
	Wooden (<i>pinex</i>) house	0.53	0.53	0.54	0.53	0.53	0.51
	Bamboo house	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70
	Concrete apartment	0.15	0.15 ^a	-	-	-	-
	Unknown	0.52	0.60	0.63	0.50	0.50	0.31
7-14.9 y ^d	Concrete house	0.34	0.37	0.38	0.37	0.37	0.38
	Wooden (<i>pinex</i>) house	0.54	0.57	0.58	0.57	0.57	0.58
	Bamboo house	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70
	Concrete apartment	0.18	0.23 ^a	-	-	-	-
	Unknown	0.54	0.63	0.65	0.54	0.53	0.38
15-21 y	Concrete house	0.33	0.35	0.38	0.37	0.33	0.38
	Wooden (<i>pinex</i>) house	0.53	0.55	0.58	0.57	0.53	0.58
	Bamboo house	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70	0.70
	Concrete apartment	0.17	0.19 ^a	-	-	-	-
	Unknown	0.53	0.62	0.65	0.54	0.50	0.54

^a Only in Raiatea.

^b For unknown type of residence, behavior factor was estimated using archipelago-specific combination of type and construction material of residences according to Drozdovitch *et al.* (2019).

^c During school days.

^d During school vacation from 15 June to 15 August.

To calculate the thyroid dose arising from ingestion of ¹³⁷Cs using eqn. (12), the values of the processing factor were equal to 0.6 for root vegetables, 0.7 for fâfâ and pota, 0.8 for meat, 0.9 for leafy vegetables (except fâfâ and pota), fish, and uru (IAEA, 1997). For foodstuffs other than those listed above, the value of the processing factor was 1.0.

Study subjects exposed in utero

Fetal doses to the thyroid gland due to intakes of radioiodine isotopes (¹³¹I, ¹³²I, ¹³³I, ¹³⁵I) and ¹³²Te by the mothers of the study subjects were calculated for inhalation of contaminated air and for ingestion of contaminated fresh cow's milk in Tahiti, and of leafy vegetables and drinking water in all atolls and islands of interest.

The thyroid dose to a fetus arising from inhalation of contaminated air by the mother, D_{fetus}^{inh} (mGy), was calculated as:

$$D_{fetus}^{inh} = V_{adult}^{air} \cdot RF^{air} \cdot \sum_i TIA_i^{air} \cdot DC_{fetus,i}^{inh}(t_g), \quad (13)$$

where V_{adult}^{air} is the breathing rate of the mother of the study subject ($m^3 s^{-1}$) (ICRP, 2002); $DC_{fetus,i}^{inh}(t_g)$ is the thyroid dose coefficient to a fetus of gestational age t_g at time TOA of the test under consideration, per unit of acute inhalation intake of radioiodine or tellurium isotopes by the mother (ICRP, 2001) ($mGy Bq^{-1}$).

The thyroid dose to a fetus arising from ingestion by the mother of radionuclide-contaminated foodstuffs and drinking water, D_{fetus}^{ing} (mGy), was calculated as:

$$D_{fetus}^{ing} = \sum_{g=n}^l \sum_i DC_{fetus,i}^{ing}(t_g) \cdot \sum_m V_{m,preg}^* \cdot PF_{i,m} \cdot TIA_{i,m}^{food}, \quad (14)$$

where $DC_{fetus,i}^{ing}(t_g)$ is the thyroid dose coefficient to fetus of gestation age t_g due to acute ingestion intake of radioiodine or tellurium isotopes by the mother of the subject (ICRP 2001) ($mGy Bq^{-1}$); n is the gestational age at time TOA of the test under consideration (wk); l is the gestational age two months after TOA of the test under consideration (wk); $V_{m,preg}^*$ is the consumption rate of foodstuff m or drinking water by the pregnant mother of the subject ($kg (L) d^{-1}$).

Archipelago-specific values of consumers' fractions and of consumption rates of locally-produced foodstuffs by pregnant women, which were obtained during the focus-group study (Drozdovitch *et al.*, 2019), are given in Table 13. The consumption rate of foodstuff m by pregnant women used in this study, $V_{m,preg}^*$, was calculated from the focus-group data as:

$$V_{m,preg}^* = P_{cons,preg} \cdot V_{m,preg}, \quad (15)$$

where $P_{cons,preg}$ is the fraction of consumers of foodstuff m among pregnant women (unitless); $V_{m,preg}$ is the consumption rate of foodstuff m by pregnant women who reported non-zero consumption of the foodstuff during the focus-group study ($kg (L) d^{-1}$).

Breastfed study subjects

Doses to the thyroid gland of breastfed children due to intakes of radioiodine isotopes (^{131}I , ^{132}I , ^{133}I , ^{135}I) and ^{132}Te by the mothers of the study subjects were calculated for inhalation of contaminated air and for ingestion of contaminated fresh cow's milk in Tahiti and of leafy vegetables and drinking water in all atolls and islands of interest.

Table 13: Archipelago-specific fractions of consumers ($P_{cons, preg}$) and consumption rates^a of locally produced foodstuffs, $V_{m, preg}$ (kg (L) d⁻¹), by pregnant women (Drozdovitch *et al.*, 2020b)

Foodstuff	Tahiti		Society Islands		Tuamotu archipelago		Gambier Islands		Marquesas Islands		Austral Islands	
	P_{cons}	V_m	P_{cons}	V_m	P_{cons}	V_m	P_{cons}	V_m	P_{cons}	V_m	P_{cons}	V_m
Fresh cow's milk	0.30	0.15	0.30	0.15	-	-	-	-	-	-	-	-
Leafy vegetables ^b	0.72	0.10	0.83	0.070	0.40	0.065	1.0	0.070	0.44	0.093	0.89	0.14
Fāfā	0.66	0.074	0.50	0.060	-	-	0.43	0.14	-	-	0.89	0.20
Coco milk	0.74	0.29	0.67	0.19	1.0	0.36	1.0	0.31	0.56	0.11	0.78	0.16
Coco copra	0.85	0.077	0.75	0.060	0.93	0.10	0.71	0.056	1.0	0.31	0.78	0.11
Uru	0.77	0.20	0.83	0.090	0.93	0.47	1.0	0.21	1.0	0.090	0.78	0.18
Banana	0.89	0.23	0.67	0.16	0.93	0.18	1.0	0.44	0.89	0.45	1.0	0.36
Mango	0.91	0.41	0.75	0.56	- ^c	- ^c	1.0	0.33	0.89	0.61	0.67	0.58
Papaya	0.79	0.24	0.67	0.23	1.0	0.38	0.71	0.31	0.89	0.44	0.78	0.30
Manioc	0.60	0.10	0.83	0.074	- ^c	- ^c	1.0	0.13	0.78	0.10	0.89	0.20
Taro	0.91	0.13	0.83	0.078	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	0.56	0.036	1.0	0.35
Sweet potatoes	0.6	0.063	0.83	0.078	- ^c	- ^c	0.86	0.10	- ^c	- ^c	0.78	0.15
Poultry	0.74	0.070	0.75	0.064	0.87	0.068	1.0	0.15	0.78	0.19	0.78	0.074
Beef	0.51	0.036	0.58	0.031	- ^c	- ^c	0.57	0.044	0.78	0.055	0.33	0.041
Pork	0.38	0.049	0.42	0.050	0.87	0.052	0.71	0.069	0.78	0.16	0.56	0.045
Goat	-	-	-	-	-	-	-	-	0.78	0.065	-	-
Benitier	0.51	0.045	0.42	0.047	0.93	0.053	0.57	0.031	0.67	0.028	0.22	0.058
Fish (sea, lagoon)	0.98	0.23	0.83	0.27	1.0	0.50	1.0	0.24	0.67	0.22	1.0	0.29

^a Consumption rates are provided for consumers only.

^b Leafy vegetables including pota, watercress, spinach, lettuce.

^c Foodstuff consumed but not locally produced.

The internal thyroid dose to a breastfed child arising from inhalation of contaminated air by the mother, D_{brfed}^{inh} (mGy), was calculated as:

$$D_{brfed}^{inh} = V_{adult}^{air} \cdot RF^{air} \cdot \sum_i TIA_i^{air} \cdot DC_{brfed}^{inh,i} \tag{16}$$

where $DC_{brfed}^{inh,i}$ is the thyroid dose coefficient to a breastfed child due to inhalation of a specific radioiodine or tellurium isotope by the mother (ICRP, 2004) (mGy Bq⁻¹).

The thyroid dose to a breastfed child arising from ingestion of radioiodine isotopes and ¹³²Te by mother with foodstuffs and drinking water, D_{brfed}^{ing} (mGy), was calculated as:

$$D_{brfed}^{ing} = \sum_i DC_{brfed}^{ing,i} \cdot \sum_m V_{m,lact}^* \cdot PF_{i,m} \cdot TIA_{i,m}^{food} \tag{17}$$

where $DC_{brfed}^{ing,i}$ is the thyroid dose coefficient for the breastfed child due to ingestion of a specific radioiodine or tellurium isotope by the mother (ICRP, 2004) (mGy Bq⁻¹); $V_{m,lact}^*$ is the consumption rate of foodstuff m or drinking water by the lactating woman (kg (L) d⁻¹).

Archipelago-specific values of consumers' fractions and consumption rates of foodstuffs by lactating women, which were obtained during the focus-group study (Drozdovitch *et al.*, 2019), are given in Table 14. By analogy

Table 14: Archipelago-specific fractions of consumers ($P_{cons,lact}$) and consumption rates^a of locally produced foodstuffs, $V_{m,lact}$ (kg (L) d⁻¹), by lactating women (Drozovitch *et al.*, 2019)

Foodstuff	Tahiti		Society Islands		Tuamotu archipelago		Gambier Islands		Marquesas Islands		Austral Islands	
	P_{cons}	V_m	P_{cons}	V_m	P_{cons}	V_m	P_{cons}	V_m	P_{cons}	V_m	P_{cons}	V_m
Fresh cow's milk	0.30	0.17	0.30	0.15	-	-	-	-	-	-	-	-
Leafy vegetables ^b	0.70	0.10	0.75	0.068	0.40	0.065	1.0	0.070	0.44	0.093	0.89	0.14
Fâfâ	0.66	0.074	0.67	0.055	-	-	0.43	0.14	-	-	0.89	0.20
Coco milk	0.72	0.24	0.58	0.11	0.93	0.36	1.0	0.31	0.56	0.11	0.78	0.16
Coco copra	0.83	0.068	0.83	0.056	0.87	0.11	0.71	0.056	1.0	0.30	0.78	0.11
Uru	0.72	0.20	0.83	0.093	0.93	0.46	1.0	0.21	1.0	0.066	0.78	0.18
Banana	0.83	0.22	0.75	0.17	0.87	0.18	1.0	0.44	0.89	0.37	1.0	0.36
Mango	0.87	0.40	0.75	0.46	- ^c	- ^c	1.0	0.33	0.78	0.59	0.67	0.58
Papaya	0.77	0.23	0.75	0.28	1.0	0.38	0.71	0.31	0.89	0.38	0.78	0.30
Manioc	0.64	0.066	0.83	0.074	- ^c	- ^c	1.0	0.13	0.78	0.10	0.89	0.20
Taro	0.96	0.12	0.83	0.074	- ^c	- ^c	- ^c	- ^c	0.56	0.036	1.0	0.35
Sweet potatoes	0.62	0.061	0.83	0.074	- ^c	- ^c	0.86	0.10	- ^c	- ^c	0.78	0.15
Poultry	0.72	0.072	0.75	0.067	0.93	0.071	1.0	0.15	0.78	0.19	0.78	0.074
Beef	0.51	0.036	0.58	0.027	- ^c	- ^c	0.57	0.044	0.78	0.055	0.33	0.041
Pork	0.38	0.049	0.42	0.050	0.80	0.056	0.71	0.069	0.78	0.16	0.56	0.045
Goat	-	-	-	-	-	-	-	-	0.78	0.065	-	-
Benitier	0.49	0.039	0.42	0.051	0.87	0.054	0.57	0.031	0.67	0.028	0.22	0.058
Fish (sea, lagoon)	1.0	0.25	0.83	0.30	1.0	0.50	1.0	0.24	0.67	0.22	1.0	0.29

^a Consumption rates are provided for consumers only.

^b Leafy vegetables including pota, watercress, spinach, lettuce.

^c Foodstuff consumed but not locally produced.

with pregnant women, the consumption of foodstuff m by lactating women used in this study, $V_{m,lact}^*$, was calculated from the focus-group data as:

$$V_{m,lact}^* = P_{cons,lact} \cdot V_{m,lact} \quad (18)$$

where $P_{cons,lact}$ is the fraction of consumers of foodstuff m among lactating women (unitless); $V_{m,lact}$ is the consumption rate of foodstuff m by lactating women who reported non-zero consumption of the foodstuff during the focus-group study (kg (L) d⁻¹).

Individual thyroid dose estimates

The assessment of individual thyroid doses in TD19 took into account: (1) the residential history and dietary habits of the subjects, which were obtained by means of personal interviews, and historical lifestyle and consumption data collected during the focus-group study; and (2) the deposition densities of radionuclides reconstructed for each island where a subject resided during the testing period. Reconstruction of doses was performed blindly about the case or control status of the study subjects.

The contributions of the different exposure pathways to the thyroid dose estimates are summarized in Table 15. The average thyroid dose due to all

Table 15: Thyroid doses reconstructed for the study subjects from different exposure pathways (Drozdovitch *et al.*, 2020b)

Exposure pathway	Thyroid dose (mGy)		
	Min	Mean	Max
Intake of ^{131}I	0.002	3.5	27
Intake of short-lived ^{132}I , ^{133}I , ^{135}I , and ^{132}Te	0.001	0.75	14
External exposure	0.005	0.41	5.8
$^{134,137}\text{Cs}$ ingestion	3.4×10^{-5}	0.08	0.94
All exposure pathways	0.014	4.7	36

exposure pathways combined was estimated to be 4.7 mGy (range: 0.014 mGy to 36 mGy), including: (1) 3.5 mGy (range: 0.002 mGy to 27 mGy) due to intake of ^{131}I , (2) 0.75 mGy (range: 0.001 mGy to 14 mGy) due to intake of short-lived iodine isotopes (^{132}I , ^{133}I , ^{135}I) and ^{132}Te , (3) 0.41 mGy (range: 0.005 mGy to 5.8 mGy) from external irradiation, and (4) 0.08 mGy (range: ~ 0 mGy to 0.94 mGy) from ingestion of ^{137}Cs .

Intake of ^{131}I via inhalation and ingestion was estimated to be the main pathway of thyroid exposure accounting for 72% of the total dose. The mean contribution to the total thyroid dose from sources of exposure other than ^{131}I intake was found to be 14% for intake of short-lived iodine and tellurium isotopes, 12% for external exposure, and around 2% for ^{137}Cs ingestion. However, for individuals who did not consume locally produced foodstuffs, external exposure was the main pathway followed by internal exposure due to inhalation. With respect to external exposure, the main contributors to thyroid dose were $^{140}\text{Ba}+^{140}\text{La}$, $^{132}\text{Te}+^{132}\text{I}$, $^{95}\text{Zr}+^{95}\text{Nb}$, ^{103}Ru , ^{131}I , and ^{239}Np and, in addition, $^{97}\text{Zr}+^{97}\text{Nb}$, ^{133}I , ^{135}I , ^{99}Mo and ^{143}Ce , if the deposition was due to direct fallout occurring within 24 hours after the test.

Figure 8 compares the contributions of each exposure pathway to the total thyroid dose of the study subjects by archipelago: intake of ^{131}I and short-lived radioiodine isotopes (^{132}I , ^{133}I , ^{135}I) and ^{132}Te with (i) inhaled air, (ii) cow's milk, (iii) leafy vegetables, and (iv) drinking water, in addition to (v) external irradiation, and (vi) ingestion of ^{137}Cs with foodstuffs. The residents of the Society Islands received thyroid doses, mainly, from consumption of leafy vegetables and fresh cow's milk with minor contributions from other pathways. The large contribution to the thyroid dose from the consumption of leafy vegetables was found for the study subjects who resided in the Marquesas Islands and, especially, in the Austral Islands. For the Austral Islands, the relatively high consumption rates of leafy vegetables were reported both by the study subjects during their personal interview and during the focus-group study (Drozdovitch *et al.*, 2019). For the study subjects who resided in Tuamotu archipelago, drinking of rainwater followed by consumption of leafy

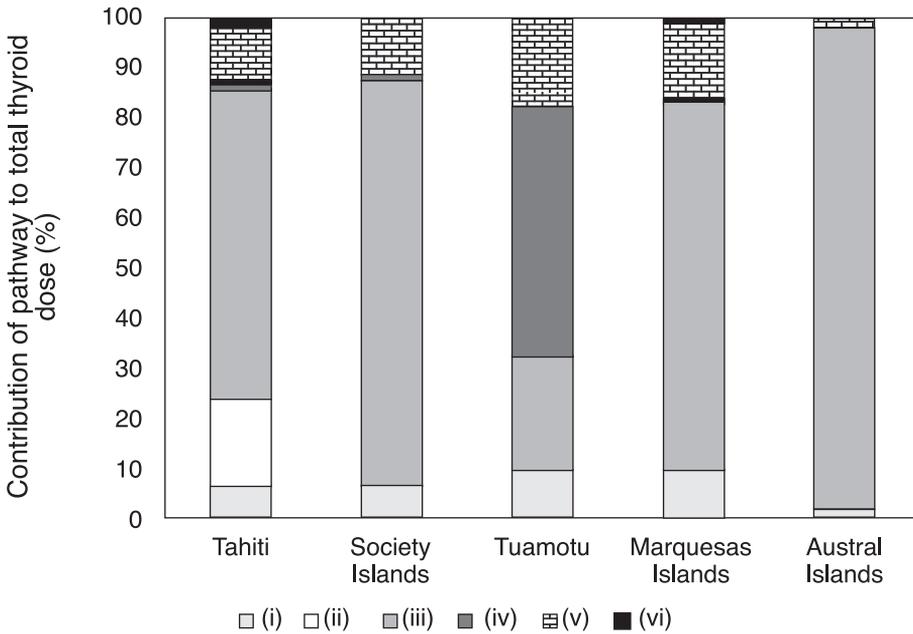


Figure 8: Contribution (%) of the exposure pathways to the total thyroid dose for the study subjects in each archipelago: intake of ¹³¹I, ¹³²I, ¹³³I, ¹³⁵I and ¹³²Te with (i) inhaled air, (ii) cow's milk, (iii) leafy vegetables, and (iv) drinking water; also (v) external irradiation from the activity deposited on the ground, and (vi) ingestion of ¹³⁷Cs with foodstuffs (Drozdovitch *et al.*, 2020b)

vegetables and external irradiation were found to be the major contributors to the thyroid dose.

Table 16 presents the annual thyroid doses received by the study subjects during the period of atmospheric testing in French Polynesia (1966-1974). The lowest thyroid doses were received in 1968, 1970 and 1972. Atmospheric tests were not conducted in 1969, but exposure to fallout occurred due to ingestion of ¹³⁷Cs with locally produced food. The highest thyroid dose of 30 mGy is estimated to have resulted from the test Aldébaran in 1966 by a study subject who resided in the Gambier Islands. In 1967, thyroid doses of up to 6-7 mGy were received by study subjects who resided in Tahiti, Reao, and Takakoto (Tuamotu), but fallout was deposited rather uniformly throughout French Polynesia. In 1973, the maximal thyroid dose of 23 mGy was received after test Pallas by a study subject who resided in Rapa (Austral Islands). The major exposure in 1974 occurred after test Centaure in Tahiti and other Society Islands with a maximal thyroid dose among the study subjects of 21 mGy.

Table 16: Thyroid doses received by the study subjects^a in each year of the atmospheric testing period in French Polynesia (1966-1974) (Drozdovitch *et al.*, 2020b)

Year	Thyroid dose (mGy)		
	Min	Mean	Max
1966	0.006	0.62	30
1967	0.018	1.0	7.2
1968	0.004	0.29	1.7
1969 ^b	1.1×10^{-4}	0.011	0.079
1970	0.007	0.15	1.0
1971	0.002	0.37	4.2
1972	2.6×10^{-4}	0.058	0.41
1973	0.001	0.33	23
1974	5.4×10^{-4}	2.5	21
All years	0.014	4.7	36

^a Only individuals who resided at given year in French Polynesia and were exposed to fallout.

^b Exposure due to ingestion of ¹³⁷Cs in locally-produced foodstuffs.

Table 17 compares the mean thyroid doses among study subjects received after different atmospheric nuclear tests that contributed substantially to the local deposition in French Polynesia. The highest mean dose among the study subjects was observed after the test Centaure in 1974. The highest thyroid doses after different atmospheric nuclear tests are also compared in Table 17. The highest individual dose was estimated for a subject who resided in Tahiti after the test Centaure in 1974.

The doses that have been estimated using the methodology described in Drozdovitch *et al.* (2008, 2020b) were compared with results obtained earlier (UNSCEAR, 1977; Bourges, 1997). The consumption rates of milk (0.7 L d⁻¹), leafy vegetables (0.1 kg d⁻¹) and drinking water (2 L d⁻¹) that were used by UNSCEAR (1977) and by Bourges (1997) were also applied by Drozdovitch *et al.* (2008). Table 18 compares the dose estimates published by UNSCEAR (1977) and by Bourges (1997) with the average doses reconstructed based on input data and methodology of Drozdovitch *et al.* (2008). In general, the agreement between the dose estimates obtained in the different studies is reasonable. Results of measurements of ¹³¹I concentration in cow's milk were used for dose reconstruction in all studies; the differences in the dose estimates may be due to differences in data processing or in the values of the parameters used in the models.

Uncertainties in thyroid dose estimates

Uncertainties in the thyroid dose estimates arise from different sources. Some of the dosimetry model parameter values were the same for certain groups of subjects implying that any error made on these parameter values was

Table 17: Estimated thyroid doses^{a,b} received by the study subjects from each of the 41 atmospheric nuclear tests (Drozdovitch *et al.*, 2020b)

Test	Date of test (dd/mm/yyyy)	Thyroid dose (mGy)		
		Min	Mean	Max
Aldébaran	02/07/1966	0.002	0.22	30
Tamouré	19/07/1966	4.8×10^{-4}	0.018	0.19
Bételgeuse	11/09/1966	0.002	0.089	0.55
Rigel	24/09/1966	3.5×10^{-4}	0.012	0.29
Sirius	04/10/1966	0.006	0.27	3.1
Altair	05/06/1967	0.002	0.11	0.68
Antarès	27/06/1967	7.4×10^{-4}	0.035	0.24
Arcturus	02/07/1967	0.014	0.84	6.7
Capella	07/07/1968	1.8×10^{-4}	0.035	0.26
Castor	15/07/1968	0.001	0.051	0.29
Pollux	03/08/1968	0.004	0.15	0.92
Canopus	24/08/1968	9.8×10^{-4}	0.026	0.28
Procyon	08/09/1968	5.8×10^{-4}	0.025	0.17
Andromède	15/05/1970	1.8×10^{-4}	0.016	0.13
Cassiopeé	22/05/1970	3.6×10^{-4}	0.011	0.081
Dragon	30/05/1970	6.5×10^{-5}	0.004	0.19
Eridan	24/06/1970	2.2×10^{-4}	0.008	0.16
Licorne	03/07/1970	0.001	0.030	0.35
Pégase	27/07/1970	3.7×10^{-4}	0.022	0.14
Orion	02/08/1970	0.001	0.027	0.18
Toucan	06/08/1970	7.4×10^{-4}	0.031	0.46
Dioné	05/06/1971	8.6×10^{-4}	0.012	0.34
Encelade	12/06/1971	0.003	0.28	2.3
Japet	04/07/1971	3.7×10^{-4}	0.040	0.47
Phobé	08/08/1971	8.3×10^{-5}	0.023	3.6
Rhéa	14/08/1971	8.2×10^{-5}	0.014	0.32
Umbriel	25/06/1972	6.8×10^{-4}	0.021	0.19
Titania	30/06/1972	3.7×10^{-4}	0.014	0.24
Obéron	27/07/1972	1.4×10^{-4}	0.016	0.11
Euterpe	21/07/1973	2.7×10^{-4}	0.002	0.045
Melpomène	28/07/1973	4.9×10^{-4}	0.002	0.005
Pallas	18/08/1973	8.6×10^{-4}	0.30	23
Parthénope	24/08/1973	5.1×10^{-4}	0.029	0.37
Tamara	28/08/1973	0.001	0.011	0.12
Capricorne	16/06/1974	5.9×10^{-4}	0.009	0.064
Gémeaux	07/07/1974	1.0×10^{-4}	0.003	0.045
Centaure	17/07/1974	4.1×10^{-4}	2.4	20
Maquis	25/07/1974	2.5×10^{-4}	0.015	0.11
Scorpion	15/08/1974	5.3×10^{-5}	0.060	0.51
Taureau	24/08/1974	2.7×10^{-4}	0.095	0.85
Verseau	14/10/1974	1.3×10^{-4}	0.012	0.13

^a Only individuals who were exposed to fallout from given test.

^b Do not include thyroid dose due to ¹³⁷Cs ingestion as ¹³⁷Cs activity in foodstuffs cannot be attributed to specific tests.

shared by all subjects to whom it applies. Other uncertainties could be independent and, therefore, unshared by subjects. The major sources of uncertainty include:

- The uncertainties attached to the estimation of deposition densities of specific radionuclides. When measurements of total beta-activity in air were

Table 18: Comparison of dose estimates: UNSCEAR (1977), Bourges (1997), and Drozdovitch *et al.* (2008)

Test	Date	Location	Exposure pathway or ingestion of	Thyroid dose for 1-year infants (UNSCEAR, 1977) (mGy)	Effective dose for adults (Bourges, 1997) (mSv)	Drozdovitch <i>et al.</i> (2008) (mGy, mSv)
	1967	Tahiti	Milk	0.6	-	0.5
	1968	Tahiti	Milk	0.6	-	0.5
	1970	Tahiti	Milk	1.3	-	1.5
	1971	Tahiti	Milk	2.1	-	1.7
	1972	Tahiti	Milk	0.12	-	0.11
	1973	Tahiti	Milk	1.3	-	1.3
	1974	Tahiti	Milk	6.8	-	6.8
Aldébaran	02/07/66	Gambier	External	-	3.4	3.9
Arcturus	02/07/67	Tureia	External	-	0.7	0.4
Encelade	12/06/71	Tureia	External	-	0.9	1.0
Phoebé	08/08/71	Gambier	External	-	0.9	0.4
Centaure	17/07/74	Tahiti	External	-	0.6	0.4
Aldébaran	02/07/66	Gambier	Inhalation	-	0.2	0.4
Arcturus	02/07/67	Tureia	Inhalation	-	0.023	0.035
Encelade	12/06/71	Tureia	Inhalation	-	0.003	0.03
Phoebé	08/08/71	Gambier	Inhalation	-	0.002	0.04
Centaure	17/07/74	Tahiti	Inhalation	-	0.08	0.01
Aldébaran	02/07/66	Gambier	Leafy vegetables	-	1.2	1.9
Phoebé	08/08/71	Gambier	Leafy vegetables	-	0.2	0.3
Centaure	17/07/74	Tahiti	Leafy vegetables	-	0.04	0.08
Aldébaran	02/07/66	Gambier	Drinking water	-	0.14	0.13
Phoebé	08/08/71	Gambier	Drinking water	-	0.035	0.013
Centaure	17/07/74	Tahiti	Milk	-	0.3 ^a	0.4

^a Effective dose for 1-y old infants.

available, the deposition density of the main contributors to the thyroid dose, such as ⁹⁵Zr+⁹⁵Nb, ¹⁰³Ru, ¹³¹I, ¹³²Te+¹³²I, ¹³³I, ¹³⁵I, ¹⁴⁰Ba+¹⁴⁰La (radionuclides listed according to increasing mass number, not according to their importance) was generally estimated with an uncertainty factor of up to 2 (Drozdovitch *et al.*, 2020a). For islands and atolls where measurements were not performed, procedures of interpolation and extrapolation resulted in uncertainties in the estimated deposition densities within a factor of 2 to 3 around the best estimate. In addition, the results obtained for atmospheric nuclear weapons tests conducted at the Nevada test site in the USA were used to estimate the deposition densities of specific radionuclides (Hicks, 1981) because the corresponding data for the tests conducted in French Polynesia were not found in the open literature.

- The uncertainties attached to the values of the thyroid mass. It is challenging to estimate the degree of iodine deficiency and the values of the thyroid mass around the time of tests in the 1960s-1970s because data for

that period of time are not available. The only data on thyroid mass-values in French Polynesians available to us were the results of thyroid volume measurements in a group of 83 individuals aged 12 to 17 conducted in 2007 (F. de Vathaire, personal communication, Paris, France, 2018). The mean thyroid mass-value in this group was found to be 9.2 g, which is consistent (within 30%) with the ICRP (2002) reference thyroid-mass value of 12 g for the same age group (15 years, according to the ICRP definition). We used in this study a thyroïdal uptake of 30% and the age-dependent values of the thyroid mass recommended by ICRP (ICRP, 2002).

- The uncertainties attached to the information obtained in 2001-2004 (for Phase I) and in 2014-2017 (for Phase II) during personal interviews regarding relocation history and individual diet. Recall of diet during childhood in distant past is strongly influenced by current diet (Dwyer *et al.*, 1989) and is characterized by low reproducibility and validity if recollections exceeding 10 years (Maruti *et al.*, 2005). For example, as information on the locations of the schools attended by the study subjects aged 7 to 14 was not available, it was assumed that the schools were in the islands / atolls of residence.

The uncertainties in the doses that were estimated for the Inserm study were not evaluated in a quantitative manner because of the complexity of the model and multiple events of exposure that occurred in 1966-1974. However, based on the extensive assessment of uncertainties in thyroid doses performed for populations exposed to radioactive fallout from atmospheric nuclear weapons tests conducted at the Semipalatinsk Nuclear Test Site from 1949 to 1962 (Land *et al.*, 2015), it was subjectively estimated that the overall uncertainties of the thyroid doses in this study are characterized, on average, by a geometric standard deviation of 2.5 to 3.0.

Conclusions

This report presents a general description of the dose assessment methods used to evaluate the radiation exposures from nuclear weapons testing in the atmosphere, with emphasis on the tests conducted in French Polynesia. The report provides a detailed methodology of reconstruction of thyroid doses for an Inserm case-control study of thyroid cancer in French Polynesia. The limitations of the previous dose assessment, TD08, were overcome by conducting two special studies in 2016-2019 on: (i) collection of historical data on lifestyle of French Polynesians at the time of nuclear tests, and (ii) evaluation of ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests using a large number of original

internal reports on the radiation measurements, which were declassified by the French Ministry of Defense in 2013.

Using focus-group sessions and key informant interviews, information on lifestyle and consumption of various foodstuffs in mid-1960s-mid-1970s was collected from residents of islands and atolls. This information on several key aspects of daily life on French Polynesian archipelagoes about 50 years ago, which was collected in such detail for the first time in history, was used to correct biases from previous assumptions and to obtain more appropriate values for parameters important for radiation dose estimation.

The availability of the reports on radiation monitoring of environment that were de-classified by the French Ministry of Defense in 2013 made it possible to conduct a comprehensive estimation of the ground deposition density of radionuclides in French Polynesia resulting from the 41 atmospheric nuclear weapons tests that were conducted between 1966 and 1974 at Mururoa and Fangataufa atolls. For each test, the deposition density at the time of arrival of fallout was estimated for 33 radionuclides either from measurements of total ground deposition or from measurements of total beta-concentration in air or of exposure rate at different locations in French Polynesia. However, uncertainties in estimates of the ground deposition density of radionuclides are relatively high because of simplifying assumptions, interpolation procedures applied for locations without measurements, and conversion from total beta-concentration in air and in deposition to radionuclide concentrations.

The information on population lifestyle and radiation fallout that was obtained in the two special studies conducted in 2016-2019 allowed us to improve the TD08 system and to create the “Thyroid Dosimetry 2019 system”, which was used to estimate the individual thyroid doses received by all study subjects of Phase I and Phase II of the Inserm case-control study of thyroid cancer in French Polynesia. Individual thyroid doses due to intake of ^{131}I and of short-lived radioiodine isotopes (^{132}I , ^{133}I , ^{135}I) and ^{132}Te , external irradiation from gamma-emitted radionuclides deposited on the ground, and ingestion of long-lived ^{137}Cs were reconstructed. Thyroid doses were found to be low, the mean thyroid dose among the study subjects being around 5 mGy, while the highest dose was estimated to be around 36 mGy. Intake of ^{131}I via inhalation and ingestion was estimated to be the main pathway of thyroid exposure accounting for 72% of the total dose. The mean contribution to the total thyroid dose from sources of exposure other than ^{131}I intake was found to be 14% for intake of short-lived iodine and tellurium isotopes, 12% for external exposure, and around 2% for ^{137}Cs ingestion. The residents of the Society Islands received thyroid doses from consumption of leafy vegetables and fresh cow’s milk, for the most part, with minor

contributions from other pathways. For the study subjects who resided in the Marquesas Islands and in the Austral Islands, the larger contribution to the thyroid dose arose from the consumption of leafy vegetables. For the residents of Tuamotu archipelago, drinking of rainwater followed by consumption of leafy vegetables and external irradiation were found to be the major contributors to the thyroid dose. Although the uncertainties in the dose estimates were not evaluated in a quantitative manner, they were subjectively assessed to be relatively high and to be characterized, on average, by a geometric standard deviation around 2.5-3.0.

The results presented in this report are being used to evaluate the risk of thyroid cancer among subjects of an Inserm case-control study of thyroid cancer in French Polynesians exposed as children and adolescents to fallout from atmospheric nuclear weapons tests.

RÉFÉRENCES

AEN (Agence pour l'Énergie Nucléaire). Base de données JEFF. *Joint evaluation fission and fusion file*. AEN, février 2005.

Anspaugh LR, Church BW. Historical Estimates of External Gamma Exposure and Collective External Gamma Exposure from Testing at the Nevada Test Site. I. Test Series Through Hardtack II, 1958. *Health Phys* 1986; 51: 35-51.

Anspaugh LR, Simon SL, Gordeev KI, *et al.* Movement of radionuclides in terrestrial ecosystems by physical processes. *Health Phys* 2002; 82: 669-79.

Bataille C, Revol H. *Report on the environmental and health impact of nuclear tests performed by France between 1960 and 1996 and of comparison with tests from other nuclear sites*. Paris: National Assemble, Office for evaluation of science and technology; N 3571; 2002 (in French).

Beck HL. *Exposure rate conversion factors for radionuclides deposited on the ground*. DOE Report EML-378, NTIS. Springfield, VA; U.S.; 1980.

Beck H, Helfer IK, Bouville A, Dreicer M. Estimates of fallout in the continental U.S. from Nevada weapons testing based on gummed-film monitoring data. *Health Phys* 1990; 59: 565-76.

Beck HL, Bouville A, Moroz B, Simon SL. Fallout deposition in the Marshall Islands from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests. *Health Phys* 2010; 99: 124-42.

Bellamy MB, Dewji SA, Leggett RW, *et al.* *External exposures to radionuclides in air, water, and soil. Federal Guidance Report No 15*. Washington DC: EPA US, 2019.

Bourges G. *Radiological consequences of the atmospheric tests on the islands of French Polynesia from 1966 to 1974. Study of the radiological situation at the Atolls of Mururoa and Fangataufa*. Paris: CEA/DAM/DRIF/DASE, 1997.

Bouville A, Beck HL. The HASL gummed-film network and its use in the reconstruction of doses resulting from nuclear weapons tests. *Technology* 2000; 7: 355-62.

Bouville A, Simon SL, Miller CW, *et al.* Estimates of dose from global fallout. *Health Phys* 2002; 82: 690-705.

Bouville A, Beck HL, Simon SL. Doses from external irradiation to Marshall Islanders from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests. *Health Phys* 2010; 99: 143-56.

Church BW, Wheeler DL, Campbell CM, *et al.* Overview of the Department of Energy's Off-Site Radiation Exposure Review Project (ORERP). *Health Phys* 1990; 59: 503-10.

Coulon R, Arnould C, Bory P, *et al.* La surveillance de l'environnement associée aux essais nucléaires en Polynésie française. *Radioprotection* 2009; 44: 281-307.

DHHS (Department of Health and Human Services). *A feasibility study of the health consequences to the American Population from nuclear weapons tests conducted by the United States and other nations.* DHHS, May 2005.

de Vathaire F, Le Vu B, Vathaire CC. Thyroid cancer in French Polynesia between 1985 and 1995: influence of atmospheric nuclear bomb tests performed at Mururoa and Fangataufa between 1966 and 1974. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 59-63.

Drozdovitch V, Bouville A, Doyon F, *et al.* Reconstruction of individual radiation doses for a case-control study of thyroid cancer in French Polynesia. *Health Phys* 2008; 94: 418-33.

Drozdovitch V, Schonfeld S, Akimzhanov K, *et al.* Behavior and food consumption pattern of the population exposed in 1949-1962 to fallout from Semipalatinsk nuclear test site in Kazakhstan. *Radiat Environ Biophys* 2011; 50: 91-103.

Drozdovitch V, Brill AB, Mettler FA Jr, *et al.* Nuclear medicine practices in the 1950s through the mid-1970s and occupational radiation doses to technologists from diagnostic radioisotope procedures. *Health Phys* 2014; 107: 300-10.

Drozdovitch V, Bouville A, Tetuanui T, *et al.* Behavior and food consumption pattern of the French Polynesian population in the 1960s-1970s. *Asian Pac J Cancer Prev* 2019; 20: 3667-77.

Drozdovitch V, de Vathaire F, Bouville A. Ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests in Mururoa and Fangataufa atolls. *J Environ Radioact* 2020a; 214-215: 1061762.

Drozdovitch V, Bouville A, Tetuanui T, *et al.* Thyroid doses to French Polynesians resulting from atmospheric nuclear weapons tests: Estimates based on radiation measurements and population lifestyle data. *Health Phys* 2020b (in press).

DSND. *Calculs d'impacts dosimétriques des retombées des essais Aldebaran (2 juillet 1966), Encelade (12 juin 1971), Centaure (17 juillet 1974).* Commissariat à l'Énergie Atomique, Mai 2006a.

DSND. *Calculs d'impacts dosimétriques des retombées des essais Rigel (24 septembre 1966), Arcturus (2 juillet 1967), Phoebe (8 août 1971).* Dossier complémentaire. Commissariat à l'Énergie Atomique, Octobre 2006b.

Dunning GM. Radiation exposure from nuclear tests at the Nevada Test Site. *Health Phys* 1958; 1: 255-67.

Dwyer JT, Gardner J, Halvorsen K, *et al.* Memory of food intake in the distant past. *Am J Epidemiol* 1989; 130: 1033-46.

Eckerman KF, Ryman JC. *External exposures to radionuclides in air, water, and soil. Federal Guidance Report No 12.* Environmental Protection Agency EPA 402-R93-081. Washington, DC: U.S., 1993.

Gavrilin Y, Khrouch V, Shinkarev S, *et al.* Individual thyroid dose estimation for a case-control study of Chernobyl-related thyroid cancer among children of Belarus. Part 1: ^{131}I , short-lived radioiodines (^{132}I , ^{133}I , ^{135}I), and short-lived radiotelluriums ($^{131\text{m}}\text{Te}$ and ^{132}Te). *Health Phys* 2004; 86: 565-85.

Glasstone S, Dolan PJ. *The effects of nuclear weapons.* Third Edition. United States Department of Defense and United States Department of Energy, 1977.

Gordeev K, Shinkarev S, Ilyin L, *et al.* Retrospective dose assessment for the population living in areas of local fallout from the Semipalatinsk Nuclear Test Site, Part I: External Exposure. *J Radiat Res* 2006a; 47 (Suppl.): A129-36.

Gordeev K, Shinkarev S, Ilyin L, *et al.* Retrospective dose assessment for the population living in areas of local fallout from the Semipalatinsk Nuclear Test Site, Part II: Internal exposure to thyroid. *J Radiat Res* 2006b; 47 (suppl): A137-41.

Grouzelle C, Dominique M, Lafay F, Ducouso R. *Results of survey of foodstuffs consumption rates performed in Tahiti from 1980 through 1982.* Report CEA-R-5304. Fontenay-aux-Roses, France: 1985.

Harris PS, Simon SL, Ibrahim SA. Urinary excretion of radionuclides from Marshallese exposed to fallout from the 1954 BRAVO nuclear test. *Health Physics* 2010; 99: 217-32.

HCRFP (High Commission of the Republic in French Polynesia). *Aquatic installations in Tuamotu-Gambier Archipelago.* Papeete, French Polynesia; 1977 (in French).

Hicks HG. *Results of calculations of external radiation exposure rates from fallout and the related radionuclides composition.* LLNL Report UCRL-53152, Parts 3-4, 6-8. Livermore, CA: Lawrence Livermore National Laboratory, 1981.

Hicks HG. Calculations of the concentration of any radionuclide deposited on the ground by offsite fallout from a nuclear detonation. *Health Phys* 1982; 42: 585-600.

IAEA (International Atomic Energy Agency). *Generic assessment procedures for determining protective actions during a reactor accident.* IAEA-TECDOC-955. Vienna: International Atomic Energy Agency, 1997.

IAEA (International Atomic Energy Agency). *Report of the International Peer Review of the Radiation Exposure of the Public in French Polynesia arising from French atmospheric nuclear weapons tests.* September 2009 – July 2010.

ICRP (International Commission on Radiological Protection). Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 2. Ingestion dose coefficients. ICRP Publication 67. *Ann ICRP* 1993; 23 (3/4).

ICRP (International Commission on Radiological Protection). Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 4 – Inhalation dose coefficients. ICRP Publication 71. *Ann ICRP* 1995; 25 (3-4).

ICRP (International Commission on Radiological Protection). Age-dependent doses to members of the public from intake of radionuclides: Part 5 – Compilation of ingestion and inhalation dose coefficients. ICRP Publication 72. *Ann ICRP* 1996a; 26 (1).

ICRP (International Commission on Radiological Protection). Conversion coefficient for use in radiological protection against external irradiation. ICRP Publication 74. *Ann ICRP* 1996b; 26 (3).

ICRP (International Commission on Radiological Protection). Basic anatomical and physiological data for use in radiological protection: Reference values. ICRP Publication 89. *Ann ICRP* 2002; 32 (3/4).

ICRP (International Commission on Radiological Protection). Doses to infants from ingestion of radionuclides in mothers' milk. ICRP Publication 95. *Ann ICRP* 2004; 34 (3-4).

ICRP (International Commission on Radiological Protection). Nuclear decay data for dosimetric calculations. ICRP Publication 107. *Ann ICRP* 2008; 38 (3).

Jacob P, Rosenbaum H, Petoussi N, Zankl M. *Calculation of organ doses from environmental gamma rays using human phantoms and Monte-Carlo methods. Part II: Radionuclides distributed in the air or deposited on the ground.* Report GSF 12/90. Neuherberg: GSF – Institut für Strahlenschutz, 1990.

Kitzinger J. Qualitative research. Introducing focus groups. *BMJ* 1995; 311: 299-302.

Land CE, Kwon K, Hoffman FO, *et al.* Accounting for shared and unshared dosimetric uncertainties in the dose-response for ultrasound-detected thyroid nodules following exposure to radioactive fallout. *Radiat Res* 2015; 183: 159-73.

Lederman S. *Niveaux de contamination radioactive du milieu ambiant et de la chaîne alimentaire. Contamination radioactive des denrées alimentaires – Détermination des niveaux admissibles.* Association EURATOM-CEA. Rapport CEA-R-2707; 1965.

Lessard ET, Miltenberger RP, Conard RA, *et al.* Thyroid absorbed dose for people at Rongelap, Utirik, and Sifo on March 1, 1954. BNL Report No. 51882. New York: Brookhaven National Laboratory, 1973.

Lessard ET, Miltenberger RP, Cohn SH, *et al.* Protracted exposure to fallout: the Rongelap and Utirik experience. *Health Phys* 1984; 46: 511-27.

Maruti SS, Feskanich D, Colditz GA, *et al.* Adult recall of adolescent diet: reproducibility and comparison with maternal reporting. *Am J Epidemiol* 2005; 161: 89-97.

McLafferty I. Focus group interviews as a data collecting strategy. *J Adv Nurs* 2004; 48: 187-94.

Maxwell RM, Anspaugh LR. An improved model for prediction of resuspension. *Health Phys* 2011; 101: 722-30.

Ministère de la Défense. *La dimension radiologique des essais nucléaires en Polynésie – À l'épreuve des faits*. République Française, 2006.

Météo France (MF). *Precipitations, speed and direction of wind in French Polynesia from 1966 through 1974*. Paris: Météo France, 2005.

Miller CW, Hoffman FO. An examination of the environmental half-time for radio-nuclides deposited on vegetation. *Health Phys* 1983; 45: 731-44.

Müller H, Pröhl G. ECOSYS-87: A dynamic model or assessing the radiological consequences of nuclear accidents. *Health Phys* 1993; 64: 232-52.

NCI (U.S. National Cancer Institute). *Estimated exposures and thyroid doses received by the American people from Iodine-131 in fallout following Nevada atmospheric nuclear bomb tests*. NIH Publication No. 97-4264. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1997.

NCI (U.S. National Cancer Institute). *Trinity nuclear weapons test: Estimates of radiation doses to the residents of New Mexico. A Technical Report*. Unpublished, 2008.

NCRP (National Council on Radiation Protection and Measurements). *Commentary No. 14. A Guide for Uncertainty Analysis in Dose and Risk Assessments Related to Environmental Contamination*. Bethesda, MD, 1996.

NCRP (National Council on Radiation Protection and Measurements). *Radiation Dose Reconstruction: Principles and Practices*. NCRP Report No. 163. Bethesda, MD, 2009.

Ng YC, Anspaugh LR, Cederwall RT. ORERP Internal Dose Estimates for Individuals. *Health Phys* 1990; 59: 693-713.

Republic of France. *Radioactive fallout after the nuclear explosions in Polynesia, June-December 1966*. Information submitted by France to UNSCEAR. UNSCEAR Report A/AC.82/G/L.1146; 1967 (in French).

Republic of France. *Radioactive fallout after the nuclear explosions in Polynesia, 1967 and 1968*. Information submitted by France to UNSCEAR. UNSCEAR Report A/AC.82/G/L.1276; 1969 (in French).

Republic of France. *Radioactive fallout after the nuclear explosions in Polynesia, May-December 1970*. Information submitted by France to UNSCEAR. UNSCEAR Report A/AC.82/G/L.1381; 1971 (in French).

Republic of France. *Radioactive fallout after the nuclear explosions in Polynesia, June-October 1971*. Information submitted by France to UNSCEAR. UNSCEAR Report A/AC.82/G/L.1407; 1972 (in French).

Republic of France. *Monitoring of radioactivity in 1972*. Information submitted by France to UNSCEAR. UNSCEAR Report A/AC.82/G/L.1444; 1973 (in French).

Republic of France. *Monitoring of radioactivity in 1973*. Information submitted by France to UNSCEAR. UNSCEAR Report A/AC.82/G/L.1485; 1974 (in French).

Republic of France. *Monitoring of radioactivity in 1974*. Information submitted by France to UNSCEAR. UNSCEAR Report A/AC.82/G/L.1521; 1975 (in French).

Rohan TE, Potter JD. Retrospective assessment of dietary intake. *Am J Epidemiol* 1984; 120: 876-87.

Royal Commission into British Nuclear Tests in Australia. *The Report of the Royal Commission into British Nuclear Tests in Australia*. Canberra: Australian Government Publishing Service, 1985.

Schwerin M, Schonfeld S, Drozdovitch V, et al. The utility of focus group interviews to capture dietary consumption data in the distant past: dairy consumption in Kazakhstan villages 50 years ago. *J Dev Orig Health Dis* 2010; 1: 192-202.

Sholom S, Desrosiers M, Bouville A, et al. EPR tooth dosimetry of Semipalatinsk area inhabitants. *Radiat Meas* 2007; 42: 1037-40.

Simon SL, Lloyd RD, Till JE, et al. Development of a method to estimate thyroid dose from fallout radioiodine in a cohort study. *Health Phys* 1990; 59: 669-91.

Simon SL, Till JE, Lloyd RD, et al. The Utah leukemia case-control study: dosimetry methodology and results. *Health Phys* 1995; 68: 460-71.

Simon SL, Bouville A. Radiation doses to local populations near nuclear weapons test sites worldwide. *Health Phys* 2002; 82: 706-25.

Simon SL, Beck H, Land C, Bouville A. Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to fallout from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests: Summary. *Health Phys* 2010a; 99: 105-23.

Simon SL, Bouville A, Melo D, et al. Acute and chronic intakes of fallout radionuclides by Marshallese from nuclear weapons testing at Bikini and Enewetak and related internal radiation doses. *Health Phys* 2010b; 99: 157-200.

Simon S, Hoffman FO, Hofer E. The two-dimensional Monte Carlo: a new methodologic paradigm for dose reconstruction for epidemiological studies. *Radiat Res* 2015; 183: 27-41.

SMCB – Joint Biological Control Service. *Fallout from 2-nd blast. Report from July 24, 1970* (in French, document N 34/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1970a.

SMCB – Joint Biological Control Service. *Fallout from 3-d blast. Report 107/CEP/SMCB from August 27, 1970* (in French, document N 32/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1970b.

SMCB – Joint Biological Control Service. *Report on tests of 1972. Report 78/CEP/SMCB/CD from July 18, 1972* (in French, document N 13/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1972.

SMCB – Joint Biological Control Service. *Report on campaign 1973. Report 96/CEP/SMCB/CD from October 22, 1973* (in French, document N 19/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1973.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Assessment of the physical measures concerning Mangareva. Report 20/SMSR/PEL/PAC/S from August 30, 1966* (in French, document N 1/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1966a.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Report on operation Rigel. Report 27/SMSR/PEL/PAC/S from October 19, 1966* (in French, document N 4/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1966b.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Report on the evaluation of radioactivity in Polynesia due to the fallout of French tests in the Pacific. Report 8/SMSR/PEL/CD from March 17, 1967* (in French, document N 7/117, declassified by Ministry of Defense on December 12, 2013, order N011992); 1967a.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Assessment of the physical measures concerning Tureia. Report 3/SMSR from July 28, 1967* (in French, document N 28/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1967b.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Polynesia 1967. Report 39/SMSR/PEL/CD from April 4, 1968* (in French, document N 83/117, declassified by Ministry of Defense on December 12, 2013, order N011992); 1968.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Fallout in Polynesia as a result of the campaign 1968. Report 39/SMSR/PEL/CD from March 24, 1969* (in French, document N 6/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1969.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Fallout in Polynesia from first tests of campaign of 1970. Report 19/SMSR/ARCHIPEL/CD from June 15, 1970* (in French, document N 51/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1970a.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Fallout in Polynesia from tests of campaign of 1970: from 15/05 through 06/07/1970. Report 34/SMSR/ARCHIPEL/CD from July 1, 1970* (in French, document N 49/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1970b.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Radiological assessment of fallout after first bursts. Report 11/SMSR/DE GRASSE/CD from July 1, 1970* (in French, document N 23/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1970c.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Campaign 1970: Fallout in Polynesia. Report 5/SMSR/PEL/CD from February 11, 1971* (in French, document N 27/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1971a.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Fallout in Polynesia following first series of tests of campaign of 1971. Report 12/SMSR/ARCHIPEL/CD from June 23, 1970* (in French, document N 49/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1971b.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Campaign 1971: Fallout in Polynesia. Report 10/SMSR/PEL/CD from March 7, 1972* (in French, document N 48/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1972.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Campaign 1972: Fallout in Polynesia. Report 38/SMSR/PEL/CD from May 7, 1973* (in French, document N 15/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1973a.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Campaign 1973: Fallout in Polynesia following second series of tests. Report 22/SMSR/PAC/CD from October 14, 1973* (in French, document N 38/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1973b.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Campaign 1973: Fallout in Polynesia. Report 25/SMSR/PEL/CD from March 20, 1974* (in French, document N 14/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1974a.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Report on campaign 1974. Report 11/SMSR/DIR/SD from November 26, 1974* (in French, document N 11/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1974b.

SMSR – Joint Radiological Safety Service. *Campaign 1974: Fallout in Polynesia. Report 11/SMSR/PEL/CD from March 7, 1975* (in French, document N 29/58, declassified by Ministry of Defense on January 8, 2013, order N000160); 1975.

Thiessen KM, Hoffman FO. *Trinity Study Dose Assessment Parameters- Final Report to the National Cancer Institute*. Oak Ridge Center for Risk Analysis, Inc.; January 19, 2018.

Till JE, Simon SL, Kerber RA, *et al.* The Utah thyroid study: Analysis of the dosimetry results. *Health Phys* 1995; 68: 472-83.

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). *Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Official Records of the General Assembly, Thirteenth Session, Supplement No. 17 (A/3838)*. New York, 1958.

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). *Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Official Records of the General Assembly, Seventeenth Session, Supplement No. 16 (A/5216)*. New York, 1962.

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). *Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Official Records of the General Assembly, Twenty-third Session, Supplement No. 14 (A/6314)*. New York, 1966.

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). *Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Official Records of the General Assembly, Twenty-fourth Session, Supplement No. 13 (A/7613)*. New York, 1969.

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). *Ionizing radiation: levels and effects. A Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly, with annexes*. United Sales Publication E.72.IX.17. United Nations, New York, 1972.

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). *Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, with Annexes. United Sales Publication E.77.IX.1*. United Nations, New York, 1977.

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). *Ionizing radiation: sources and biological effects. A Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation to the General Assembly, with annexes.* United Sales Publication E.82.IX.8. United Nations, New York, 1982.

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). *Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 1993 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes.* United Sales Publication E.94.IX.2. United Nations, New York, 1993.

UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). *Sources and effects of ionizing radiation. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly, with Scientific Annexes.* United Sales Publication E.00.IX.3. United Nations, New York, 2000.

Whicker FW, Kirchner TB. PATHWAY: a dynamic foodchain model to predict radionuclide ingestion after fallout deposition. *Health Phys* 1987; 59: 511-4.

Willett W. Recall of remote diet. In: Willett W, ed. *Nutritional epidemiology.* New York, NY: Oxford University Press, 1998: 148-56.

Zvonova IA. Dietary intake of stable I and some aspects of radioiodine dosimetry. *Health Phys* 1989; 57: 471-5.

Conséquences sanitaires des expositions aux retombées nucléaires dans l'environnement

Roland Masse
Académie des technologies

Les retombées d'explosions nucléaires mettent l'Homme en contact avec différents radionucléides résultant de la fission de l'uranium et du plutonium. Ces produits de fission provoquent une exposition externe qui est de courte durée au moment du passage aérien du panache et de longue durée après leur dépôt au sol. Ils peuvent en outre être inhalés et ingérés, la voie de transfert transcutané restant toujours minoritaire dans le cas des contaminations environnementales. L'importance relative des voies aériennes et digestive varie en fonction des radionucléides mais dès que leur période est suffisamment longue la voie digestive est largement prépondérante. La remise en suspension des retombées et l'impact possible par voie d'inhalation est à considérer dans le cas des radionucléides insolubles, en particulier émetteurs alpha, néanmoins les taux de remise en suspension se sont révélés toujours très faibles en Polynésie (CEA, 2007) et n'ont pas constitué un facteur de risque significatif dans les zones de tir du Kazakhstan (Semioshkina et coll., 2006).

Principaux produits de fission issus des essais nucléaires

Les produits de fission sont multiples ; ils couvrent une grande partie du tableau de Mendeleïev, mais seuls quelques-uns présentent un intérêt pour l'évaluation des risques sanitaires. L'impact des autres est négligeable, soit que leur abondance relative soit trop faible, soit qu'ils aient des périodes physiques trop courtes pour que leurs retombées aient un impact mesurable ; leur contribution se limite alors à l'exposition externe provoquée par le passage du panache.

Parmi les produits de fission importants, l'impact de l'iode-131 est toujours déterminant dans les retombées précoces ; pour ce radionucléide, la voie d'inhalation contribue significativement à l'exposition à côté de celle de la

chaîne alimentaire qui devient très majoritaire pour l'enfant quand la chaîne de distribution du lait n'est pas maîtrisée.

Dans le cas des retombées plus tardives, les radionucléides les plus significatifs pour l'évaluation du risque varient avec la nature du tir et le délai entre l'explosion et les retombées. Dans le cas de la Polynésie française (CEA, 2011), ils sont présentés dans le tableau I pour les îles Tuamotu et Gambier, avec leur importance relative dans l'ensemble de la radioactivité totale de l'air retrouvée sur les filtres.

Tableau I : Importance relative des radionucléides les plus significatifs pour l'évaluation du risque (ensemble de la radioactivité totale de l'air retrouvée sur les filtres ; îles Tuamotu et Gambier, Polynésie française)

^{65}Zn	^{137}Cs	^{106}Ru	^{60}Co	^{90}Sr	^{95}Zr
43 %	26,6 %	15,4 %	6,7 %	6,3 %	2,0 %

Les mêmes produits de fission sont également présents dans les autres atolls mais en proportion légèrement différente.

Ce sont les mêmes produits de fission qui sont retrouvés dans les constituants de la chaîne alimentaire terrestre. Pour les produits de la mer, d'autres radionucléides deviennent importants en raison de phénomènes de bioconcentration dans les poissons et mollusques, en particulier césium-144, cobalt-57 et cobalt-58, ruthénium-103.

Ce spectre des radionucléides est un peu différent de celui de l'accident de Tchernobyl où les iodes et les césiums sont à l'origine des doses délivrées aux populations. Néanmoins, de nombreux autres radionucléides y sont détectables, dont des isotopes du strontium, du plutonium et des transuraniens qui ne contribuent que très marginalement aux doses délivrées (UNS-CEAR, 2008).

Toxicologie des radionucléides et estimation des doses d'exposition

On ne dispose que de peu d'évaluations toxicologiques directes des radionucléides chez l'Homme, en dehors de l'uranium chez les ouvriers métallurgistes, du radon chez les mineurs d'uranium, du radium-226 chez les miniaturistes de cadrans lumineux et également, en milieu médical, du radium-224 chez les patients traités pour spondylarthrite et du thorium chez les patients traités au thorotrast, un produit de contraste radiologique qui n'est plus en usage.

Ces données permettent cependant, en matière de contamination interne alpha, de tester la cohérence du système de calcul de doses retenu à partir des mesures individuelles d'activité incorporée (Harrison et coll., 2003). Le taux de cancers observés dans les populations concernées n'est pas incompatible avec celui qu'on attendrait d'une exposition homogène du corps entier aux mêmes doses dues aux expositions de rayonnements pénétrants comme celles délivrées à Hiroshima et Nagasaki.

De même, dans le cas des contaminations internes à l'iode-131 la comparaison avec les données acquises après irradiation externe pour raisons médicales confirment la cohérence de l'approche dosimétrique en matière d'induction de cancers de la thyroïde (Veiga et coll., 2016).

Le calcul de dose après contamination paraît ainsi l'indicateur d'exposition-effet clé pour l'évaluation des conséquences sanitaires : « un rad reste un rad qu'il soit délivré par voie externe ou par voie interne » rappelle Newell Stannard (Stannard, 1988). Ceci met au second plan le problème de la toxicité chimique des contaminants. En fait, seuls les radionucléides à très longue vie comme l'uranium naturel ou le technétium posent ce problème et, dans ce cas, la toxicité chimique de l'élément domine souvent la radiotoxicité. Ce n'est pas le cas du plutonium, souvent considéré comme affecté d'une forte toxicité chimique alors que c'est pour l'isotope 242 de période physique de 376 000 ans qu'une toxicité chimique s'exprime, mesurable par la production d'un stress oxydant (Métivier, 2010). La toxicité chimique du plutonium-239, de période inférieure de plus d'un ordre de grandeur, est entièrement masquée par sa radiotoxicité. Plus généralement pour la très grande majorité des produits de fission, les quantités pondérales capables d'atteindre l'Homme sont de l'ordre de grandeur du nanogramme, bien au-dessous des quantités où pourrait s'exprimer une toxicité chimique¹⁴³. C'est en particulier vrai pour le césium-137 pour lequel une charge corporelle de quelques centaines de Bq correspond à des masses pondérales d'une fraction de nanogramme, diluées dans les 10 µg de césium stable du corps humain. Il est hautement improbable que ces quantités puissent avoir un effet toxique particulier sur le muscle cardiaque comme cela fut revendiqué (Bandazhevsky et Bandazhevskaya, 2003) et c'est ce que confirme l'observation épidémiologique (Jourdain et coll., 2018).

L'évaluation de la dose délivrée par les contaminations internes des populations est cependant loin d'être une démarche simple. Dans le cas des retombées environnementales de produits de fission, on ne dispose pas de mesures anthroporadiométriques, ou de mesures d'excreta suffisantes, et des scénarios

143. Voir à ce sujet le document : Delacroix D, Guerre JP, Leblanc P, Hickman C. Radionuclide and Radiation Protection Data Handbook. *Radiation Protection Dosimetry* 2002 ; 98 : 1-168.

d'exposition sont nécessaires pour passer de la concentration dans l'air, l'eau et la chaîne alimentaire aux valeurs d'incorporation. C'est une première source d'incertitudes. Pour les retombées des explosions nucléaires aériennes sur la Polynésie française, ces scénarios ont fait l'objet d'un audit international (IAEA, 2010).

Le calcul de dose fait lui-même l'objet de réévaluations constantes par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR) depuis 1959. Les dernières modifications font l'objet de la publication 137 de la CIPR (ICRP, 2017) pour le milieu professionnel. Dans cette approche sont rassemblées les données expérimentales et épidémiologiques disponibles sur le comportement biologique des radionucléides inhalés ou ingérés ou transférés par passage cutané. L'ensemble est modélisé pour décrire, sous forme de modèles simples, le transfert vers les organes, les temps de rétention et les voies d'excrétion. Les valeurs retenues sont traduites en termes de doses efficaces exprimées en Sv par Bq inhalé ou ingéré. L'influence de l'âge doit être prise en compte (ICRP, 1995), incluant le passage de la mère au fœtus (ICRP, 2001).

La complexité de la démarche de ce calcul de dose impose le recours à des simplifications : la taille, le volume et le poids des organes sont définis chez l'homme standard (ICRP, 1975). Différents paramètres de biocinétique ne sont pas personnalisés mais résultent de modèles, comme le modèle pulmonaire prenant en compte des classes de solubilité et de tailles de particules (ICRP, 1994). Enfin, l'évaluation de la dose efficace est obtenue à partir de la somme des doses absorbées dans chaque tissu et organe, pondérées par un facteur simplifié, identifiant la part du risque que représentent chaque organe et tissu dans le risque génétique et cancérigène total d'une exposition homogène du corps entier à la même dose (ICRP, 2007).

Il est bien évident que ces approximations faites pour les besoins de la radioprotection du public et des travailleurs mutualisent des valeurs individuelles qui peuvent différer nettement de celle de l'homme standard. Elles sont entachées d'incertitudes qui peuvent être réduites lorsqu'on dispose des données biocinétiques individuelles, comme le recommandent les publications de la CIPR. Néanmoins, à l'échelle individuelle, une marge d'erreur peut encore être importante. Il a pu être établi que la répartition des doses internes dues à la contamination par le strontium environnemental pouvait être décrite par une relation log normale avec un écart-type géométrique de 2 à 2,5 (UNSCEAR, 2017). En matière d'évaluation du risque, le logiciel NIH-IREP¹⁴⁴ couramment utilisé dans le monde anglo-saxon pour la

caractérisation du risque individuel de cancer attribuable, utilise le concept de « *credibility limits* » pour couvrir au mieux les biais et les sources diverses d'incertitude : la prise en compte du 99^e centile des valeurs possibles, diffère parfois d'un ordre de grandeur des valeurs moyennes au 50^e centile.

Ainsi, les risques sanitaires d'une exposition à un mélange de produits de fission pour une population peuvent être évalués à partir de la dose correspondant à l'exposition interne et externe mais il peut y avoir doute sur l'importance de l'incertitude qui lui est associée. Les possibilités de validation de l'approche dosimétrique pour un ensemble de populations exposées aux retombées des produits de fission sont limitées. Plusieurs sources cependant peuvent y contribuer par les données du suivi à long terme : des survivants de Nagasaki, des résidents de la vallée de la Techa et de ceux de la région de Semipalatinsk, comme ceux des résidents affectés par l'accident de Tchernobyl bien que le temps écoulé depuis l'accident soit plus court.

Évaluation des conséquences sanitaires des populations exposées à différentes sources de rayonnements ionisants

Cancers

Survivants de Nagasaki

Les enseignements de Nagasaki (Yokota et coll., 2018) sont importants car ils témoignent directement des conséquences possibles des retombées de la bombe avec ou sans contribution de l'exposition externe. Dans l'étude de Yokota et coll. (2018), ont été comparés pour des résidents de moins de 30 ans au moment du bombardement : un groupe non exposé de 1 443 sujets, un groupe exposé aux retombées seules (pas d'exposition au flash) de 610 sujets dont la dose est estimée entre 170 et 350 mSv, un groupe exposé au flash à proximité de l'hypocentre de 2 180 sujets dont la dose est entre 3,0 et 273,1 mSv et un groupe exposé au flash à distance de l'hypocentre de 1 014 sujets pour lesquels la dose se situe entre 1,9 et 20,9 mSv. Un excès de nodules thyroïdiens a été observé dans le groupe exposé aux retombées seules, mais seul le groupe exposé au flash à proximité de l'hypocentre montre un excès significatif ($p : 0,02$) de cancers fatals par rapport au groupe témoin. Bien que la puissance de l'étude soit faible, elle permet d'éliminer un rôle majeur de la contamination non prise en compte dans le calcul de dose pour l'induction des cancers. Cette donnée est confirmée par l'étude des conséquences des retombées de la pluie noire sur Hiroshima et Nagasaki (Sakata et coll., 2014).

Résidents de la vallée de la Techa

L'épidémiologie des résidents de la vallée de la Techa contaminés par le rejet à la rivière locale de 100 PBq de produits de fission de 1949 à 1952 auxquels se sont ajoutés 70 PBq lors de l'accident de Kysthym en 1957, a fait l'objet d'un effort significatif de caractérisation des expositions (UNSCEAR, 2017).

Un spectre représentatif des rejets est rapporté dans le tableau II pour les expositions les plus anciennes (Burmistrov et coll., 2000). Pour les périodes ultérieures, le strontium-90 devient progressivement le marqueur environnemental prépondérant.

Tableau II : Distribution des radionucléides dans les rejets dans la Techa de 1949 à 1952

⁸⁹ Sr	⁹⁰ Sr	¹³⁷ Cs	⁹⁵ Zr	¹⁰³⁻¹⁰⁶ Ru	¹⁴⁴ Ce + TR
8,8 %	11,6 %	12,2 %	13,6 %	25,9 %	26,8 %

TR : Terres Rares.

Il en résulte une exposition hétérogène due à la fixation dans l'os des éléments ostéotropes : strontium, cérium et autres Terres Rares (TR), et également zirconium, qui irradient plus spécifiquement les préostéoblastes (à l'origine d'ostéosarcomes) et la moelle osseuse (à l'origine des hémopathies malignes). Le césium contribue quant à lui à une exposition homogène, tandis que le ruthénium et les phases insolubles des précédents exposent essentiellement le tube digestif et les tissus voisins.

La reconstruction dosimétrique des expositions a fait l'objet d'une revue détaillée en 2009 (UNSCEAR, 2017). Après la révision de la dose externe et de la modélisation propre à chaque voie de contamination, les données ont été confrontées avec les mesures anthroporadiométriques (celles de milliers de données d'autopsies donnant accès à la charge osseuse en différents contaminants, celles de milliers de mesures par résonance paramagnétique électronique sur l'émail dentaire permettant une approche directe de la dose, et celles de résultats de dosimétrie biologique à partir des mesures des mutations chromosomiques stables [FISH]).

Avec ces données, mais avec une marge d'incertitude qui reste élevée, l'excès de risque relatif (ERR) pour les cancers solides (2 % de cancers attribuables) chez les 29 730 sujets retenus dans l'étude des résidents de la vallée de la Techa (UNSCEAR, 2017) se situe à 0,061 par 100 mSv en mortalité et 0,077 par 100 mSv en incidence corrigée pour le tabagisme. Ces valeurs pour l'ensemble de la population sont compatibles avec celles de l'ERR de mortalité par cancer de 0,47/Sv chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki

exposés à l'âge de plus de 30 ans atteignant 70 ans (Preston et coll., 2003) et celles d'incidence, évaluée à 0,64/Sv chez les femmes et 0,20/Sv chez les hommes (Grant et coll., 2017).

L'évaluation de risque se fonde sur la dose moyenne de 0,035 Gy à l'estomac censée représenter la dose moyenne significative pour l'induction tumorale dans les tissus (UNSCEAR, 2017). Cette moyenne cependant masque une importante hétérogénéité de répartition tissulaire (Degteva et coll., 2000) que l'on ne peut relier à l'excès de cancers par site par manque de puissance de l'étude. Les cancers les plus fréquents sont chez l'homme ceux du poumon, de l'estomac et de l'œsophage et chez la femme de l'utérus (corps et col), de l'estomac et du sein. L'ensemble des cancers croît avec l'exposition mais seuls les cancers de l'œsophage et de l'utérus répondent à une relation dose-effet (UNSCEAR, 2017).

La fixation du strontium et des éléments ostéotropes dans l'os, et le surcroît de dose délivré au côlon par les radionucléides insolubles, conduisent respectivement à un excès d'ostéosarcomes et de cancers du côlon, excès non prévisible à partir de l'expression de dose moyenne à l'estomac. Néanmoins l'exclusion de ces tumeurs ne modifie pas de manière significative la valeur de l'ERR exprimée en fonction de la dose moyenne (UNSCEAR, 2017).

L'expression de la dose moyenne ne permet pas non plus de caractériser le risque de leucémies. La dose significative est la dose moyenne à la moelle de 0,42 Gy. Elle conduit à un excès de 47 % de cas attribuables parmi les 72 leucémies hors leucémies lymphoïdes chroniques et à un ERR de 0,22/100 mGy sous l'hypothèse de linéarité. Bien que le nombre de cas recensés dans les tranches d'âge jeunes soit faible, l'intervalle de confiance laisse la valeur compatible avec un ERR de 0,79/Gy (Hsu et coll., 2013) pour l'incidence de leucémies chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki (âgés de plus de 30 ans au moment de l'explosion et atteignant l'âge de 70 ans).

En résumé, l'épidémiologie du groupe de la Techa ne remet pas en cause l'évaluation du risque global de cancer à partir des doses moyennes délivrées par la contamination interne : la dose moyenne reste un indicateur approprié du risque de cancer. Il n'y a pas d'effet délétère spécifique à la contamination en dehors des incertitudes propres à la variabilité individuelle affectant l'accumulation et la répartition des doses aux organes. Contrairement aux données des survivants d'Hiroshima et Nagasaki où l'ERR pour les cancers diminue avec le temps passé depuis l'exposition, les valeurs d'ERR semblent croître avec le temps chez les résidents riverains de la Techa. Cet effet pourrait être attribuable à la chronicité de l'exposition. Il n'apparaît pas

cependant que cette chronicité nécessite la prise en compte d'un facteur d'atténuation dû au faible débit de dose pour caractériser le risque de cancer.

Le niveau de dose moyen de 0,42 Gy à la moelle est élevé et laisse présager des effets de perturbation homéostasique chronique des différentes lignées médullaires. Dans quelle mesure cette altération modifie la réponse générale à la radio-induction de cancers est une question qui mérite d'être posée. Cependant, les données de mortalité par cancers d'une cohorte constituée dans une région voisine après l'accident de Kyshtym, cohorte exposée essentiellement aux ostéotropes cérium-144 et strontium-90, ayant accumulé une dose moyenne à l'estomac de 28 mGy et 78 mGy à la moelle osseuse, fournit une valeur très comparable d'ERR (0,057/100 mSv) malgré une exposition moyenne nettement plus faible que la cohorte de la Techa. Ceci sous l'hypothèse de linéarité, mais la relation dose-effet dans cette cohorte est bien décrite par une fonction quadratique ce qui atténue l'ERR à 100 mGy à 0,013 (Akleyev et coll., 2017).

On ne dispose pas de données précises permettant de caractériser l'influence de l'âge pour la radiosensibilité à l'exposition interne. Une valeur élevée d'ERR pour les cancers a cependant été obtenue pour l'exposition postnatale de jeunes résidents dans le cadre d'étude de l'exposition *in utero* (Krestinina et coll., 2017). Toutefois, aucun effet n'a pu être attribué à l'exposition du fœtus à une dose moyenne de 4 mGy aux tissus et de 30 mGy à la moelle. La sensibilité du fœtus est également faible dans les cas des survivants d'Hiroshima (Preston et coll., 2008). L'exposition *in utero* est cependant associée à un excès d'hémopathies malignes au-dessus de 80 mGy dans une cohorte mixte de résidents de la Techa et d'enfants des travailleurs de Mayak (Schüz et coll., 2017).

Résidents de Semipalatinsk

Moins de données validées (UNSCEAR, 2017) sont disponibles concernant le site de Semipalatinsk, au Kazakhstan, où 18 000 km² furent contaminés de 1949 à 1962 par 111 essais nucléaires dans l'atmosphère. La reconstruction dosimétrique suit un protocole assez comparable à celui conduit pour la Techa (Stepanenko et coll., 2006) et les résultats sont encore incomplets (Grosche et coll., 2015). Le niveau d'exposition externe moyen est élevé, de l'ordre de 500 mGy dans le village de Dolon, auxquels s'ajoutent les conséquences d'exposition aux iodes, césium, strontium ; la part des transuraniens est très faible, celle de l'uranium est plus élevée (Stepanenko et coll., 2006). Les premières synthèses en matière de radio-cancérogenèse (Bauer et coll., 2005) chez 19 145 résidents, suivis de 1960 à 1999, faisaient état d'une augmentation de cancers caractérisée par un ERR de 0,81 par Sv. Les cancers du

poumon, de l'estomac et du sein et de l'œsophage chez la femme apparaissent les plus dose-dépendants. Des corrélations écologiques mettaient également en évidence une augmentation de tous les cancers, dont les leucémies et cancers du cerveau, chez les enfants résidents les plus proches du site par rapport aux résidents plus éloignés (Zaridze et coll., 1994). Dans les études plus récentes (Land et coll., 2008), la reconstruction dosimétrique a été appliquée à l'évaluation de la cancérogénicité des retombées sur la thyroïde des résidents âgés de moins de 20 ans au moment des essais. Les doses externes variaient entre 0 et 0,65 Gy et les doses internes (iode-131 : 91 %, iode-133 : 9 %) de 0 à 9,6 Gy. L'OR (*Excess Odd Ratio*) a été évalué à 0,74 par Gy pour les deux sexes réunis, ce qui est faible mais compatible avec les données observées dans les groupes exposés aux rayonnements ionisants selon d'autres modalités (UNSCEAR, 2008 ; Vega et coll., 2016). L'étude suggère en outre qu'irradiation externe et interne agissent indépendamment et que l'efficacité biologique de l'irradiation interne était de 0,33 fois celle de l'irradiation externe.

Résidents proches de Tchernobyl

L'accident de Tchernobyl a contaminé de larges territoires et a eu pour conséquence rapide une augmentation des cancers de la thyroïde chez les résidents exposés aux retombées avant 18 ans. Au total en 2016, plus de 11 000 cancers de la thyroïde ont été observés¹⁴⁵ dans les groupes les plus exposés. Toutefois seule une fraction de ces cancers est désormais considérée imputable à l'irradiation subie dans une population maintenant adulte, alors que le bilan 2008, incluant 6 848 cas, était en grande partie imputable à l'exposition (UNSCEAR, 2008). Les valeurs d'ERR/Gy varient notablement selon les auteurs et les groupes témoins utilisés mais restent compatibles avec celles de l'exposition externe. Les valeurs d'EAR (*Excess Absolute Risk*) sont beaucoup plus stables et se situent au-dessous de celles déduites de l'exposition médicale (UNSCEAR, 2008). En dehors des cancers de la thyroïde chez le jeune, il n'existe pas actuellement de données validées établissant un excès de cancers attribuables aux retombées de l'accident de Tchernobyl dans les populations exposées.

Effets autres que le cancer

Le risque de transmission héréditaire d'affections radio-induites n'est pas établi chez l'homme (UNSCEAR, 2001). Cette observation a été étendue à

145. WHO 1986-2016 Chernobyl at 30. http://www.who.int/ionizing_radiation/chernobyl/Chernobyl-update.pdf?ua=1.

l'absence de mise en évidence de transmission des maladies polygéniques multifactorielles usuelles chez les enfants de survivants d'Hiroshima et Nagasaki (Tatsukawa et coll., 2013).

La possibilité de transmission héréditaire en F1 de mutations des minisatellites a été cependant retenue chez les enfants de Tchernobyl, de la vallée de la Techa et de Semipalatinsk. La reproductibilité de ces observations est cependant faible (Bouffler et coll., 2006), ce pourrait néanmoins être un marqueur inconstant de la contamination radioactive des populations bien qu'il ne soit pas avéré en F2 à Semipalatinsk (Dubrova et coll., 2002). Les conséquences sanitaires de la transmission héréditaire de ces mutations ne sont pas connues.

Il n'apparaît pas que le niveau de contamination interne ait été associé chez l'homme à un excès de malformations congénitales, ni chez les résidents de Tchernobyl (WHO, 2006) ni chez les enfants exposés dans la vallée de la Techa (Kossenکو et coll., 1994 ; Akleyev et coll., 2017). En particulier, les effets sur le système nerveux central observés à dose relativement faible chez les survivants d'Hiroshima ne sont pas retrouvés dans le cas des contaminations internes même si certains déficits cognitifs ont été rapportés chez les enfants de Tchernobyl et chez les enfants norvégiens fortement exposés aux retombées (Verreet et coll., 2016).

La prise en compte des effets non ciblés de l'irradiation (Kadhim et coll., 2013) explique le caractère récurrent d'excès de maladies cardiovasculaires dans différentes populations exposées aux rayonnements ionisants (Little et coll., 2012), notamment par une action spécifique auto entretenue de production de stress oxydant dans les cellules endothéliales (Kadhim et coll., 2013). Cet excès est présent chez les liquidateurs (Little et coll., 2012) mais non établi dans les populations de Tchernobyl exposées à plus faibles doses. Aux expositions plus élevées chez les résidents de la Techa (35 mGy au muscle en moyenne) correspond une augmentation dose-dépendante de la mortalité cardiovasculaire après un délai de 15 ans (Krestinina et coll., 2013), alors que cet excès n'est pas apparent chez les résidents de l'est Oural affectés par l'accident de Kyshtym (Akleyev et coll., 2017) ni chez ceux de Semipalatinsk (Grosche et coll., 2011). Il se peut que l'excès de maladies cardiovasculaires soit plus influencé par l'irradiation homogène des tissus que par l'exposition hétérogène due à la contamination interne, comme cela a été observé chez les travailleurs de Mayak exposés au plutonium (Azizova et coll., 2010).

L'induction de cataractes à des niveaux de doses inférieurs au Gy chez les liquidateurs de Tchernobyl (Worgul et coll., 2007) a été l'un des arguments

importants pour abaisser la limite annuelle de dose au cristallin à 150 mSv. Des observations pédiatriques d'opacités cristalliniennes sous-capsulaires localisées ont été faites chez quelques résidents de Tchernobyl (UNSCEAR, 2008), mais les niveaux de dose n'ont pu être précisés et la signification de ces observations est incertaine. Il n'a pas été observé d'induction de cataractes à faible débit de dose chez les résidents de la Techa pour les expositions inférieures à 0,3 Gy (Mikriyukova et Akleyev, 2017). Les observations faites dans les territoires contaminés ne se distinguent pas des autres sources d'information concernant l'induction de cataractes.

Le terme de « syndrome d'irradiation chronique » a été utilisé pour décrire des symptômes peu spécifiques affectant 940 résidents de la Techa exposés en général à plus d'1 Gy par an (Kossenko et coll., 1998). Il s'agissait de troubles de l'hématopoïèse associés à une défaillance immunitaire et, dans un certain nombre de cas, d'asthénie et de troubles neurologiques, cardiaques et gastriques. Il s'y ajoutait des signes plus spécifiques de l'exposition osseuse au strontium-90 : ostéalgies, troubles de l'ostéogenèse, et ostéomyélofibrose. Le nombre de victimes réelles de ce syndrome a fait l'objet de débats (Kossenko et coll., 1998). L'évolution des signes fonctionnels était réversible lorsque l'exposition diminuait au-dessous de valeurs seuils mais l'hypoplasie médullaire et les lésions du système nerveux persistaient durablement (Akleyev et coll., 2012). Cette pathologie est spécifique à la Techa, sans doute en raison des hauts niveaux d'exposition au strontium-90, au cerium-144 et au césium-137. On n'en retrouve pas trace dans la cohorte voisine affectée par l'accident de Kyshtym (Akleyev et coll., 2017) pour laquelle la morbidité et la mortalité générale ne se distinguent pas de celles de la population témoin. Une dégradation générale de l'état sanitaire a été observée dans les territoires affectés par l'accident de Tchernobyl. Ses causes ont été attribuées dans le rapport général de l'OMS de 2006 à une dégradation générale des conditions de vie, à la pauvreté, aux carences et aux pollutions diverses dont ont souffert les populations (WHO, 2006). L'absence de relation entre l'exposition aux produits de fission et les constatations sanitaires et les doses reçues élimine la possibilité d'une relation causale.

Problèmes particuliers propres à la contamination interne et conclusion

Un débat a agité le monde de la radioprotection dans les années 1970 concernant le risque particulier que pourrait représenter l'inhalation de « particules chaudes » (Tamplin et Cochran, 1974). Le problème était de savoir si les doses délivrées aux seules fractions du tissu irradiées par des émissions peu

pénétrantes, comme celles des émissions alpha, étaient des indicateurs fiables de risque de cancer. Cette hypothèse suggérait que le risque croissait avec l'hétérogénéité de la répartition de dose pour une même dose moyenne au tissu. En fait, les résultats expérimentaux ont été diamétralement opposés à cette proposition (Lafuma, 1978 ; Charles et Harrison, 2007). Il reste néanmoins qu'un risque particulier de nécrose locale (peau, voies aériennes supérieures, tube digestif) peut être associé aux « particules chaudes » les plus radioactives libérées dans l'environnement (Charles et Harrison, 2007) ; toutefois, cette éventualité demeure exceptionnelle.

Finalement, la position des autorités de régulation du risque radioactif (ICRP, NCRP)¹⁴⁶ a été de confirmer la robustesse de la démarche d'évaluation de la dose moyenne à l'organe, ou de différents tissus à risque qui le composent, comme les bronches, les bronchioles et l'interstitium dans le modèle pulmonaire et l'endoste et la moelle osseuse pour l'incorporation des ostéotropes. C'est une conclusion qui vaut pour l'ensemble des observations faites dans les territoires contaminés par les retombées des essais nucléaires.

Marginalement, le problème des expositions non uniformes pose la question de la signification de la dose à l'échelle des cibles biologiques. Exprimer la dose aux cellules et molécules à risque est une tendance rationnelle qui fait l'objet de la microdosimétrie mais il n'a pas encore été possible d'en déduire un indicateur fiable d'effets sanitaires *in vivo*. Ce constat doit être fait même lorsque que les rayonnements sont très peu pénétrants comme ceux des émetteurs Auger et bêta (IRSN, 2010). Soit qu'on manque de données soit que les effets non ciblés soient déterminants, la dose moyenne est le bon indicateur de risque. Il peut cependant être envisagé de pondérer l'efficacité d'un rayonnement peu pénétrant comme le rayonnement bêta du tritium lorsqu'une fraction importante de la charge contaminante est incorporée dans l'ADN (Muller, 2010). Cette question peut se poser pour quelques produits de fission comme le zinc 65 présent (en très faible quantité) dans l'ADN et émetteur de rayonnements Auger de faible parcours mais on manque de données pour en apprécier les conséquences.

146. ICRP : *International Commission on Radiological Protection* ; NCRP : *National Council on Radiation Protection & Measurements*.

RÉFÉRENCES

- Akleyev AV. Chronic radiation syndrome among residents of the Techa riverside villages. *Radiat Prot Dosimetry* 2012 ; 151 : 689-95.
- Akleyev AV, Krestinina L, Degteva M, *et al.* Consequences of the radiation accident at the Mayak production association in 1957 (the “Kyshtym Accident”). *J Radiol Prot* 2017 ; 37 : R19-42.
- Azizova T, Muirhead CR, Druzhinina MB, *et al.* Cardiovascular diseases in the cohort of workers first employed at Mayak PA in 1948-1958. *Radiat Res* 2010 ; 174 : 155-68.
- Bandazhevsky Y, Bandazhevskaya G. Cardiomyopathies au césium-137. *Cardinale* 2003 ; XV : 40-3.
- Bauer S, Gusev BI, Pivina LM, *et al.* Radiation exposure due to local fallout from Soviet atmospheric nuclear weapons testing in Kazakhstan: solid cancer mortality in the Semipalatinsk historical cohort, 1960-1999. *Radiat Res* 2005 ; 164 : 409-19.
- Bouffler SD, Bridges BA, Cooper DN, *et al.* Assessing radiation-associated mutational risk to the germline: repetitive DNA sequences as mutational targets and biomarkers. *Radiat Res* 2006 ; 165 : 249-68.
- Burmistrov D, Kossenko M, Wilson R. Radioactive contamination of the Techa river and its effects. *Technology* 2000 ; 7 : 553-75.
- CEA (Commissariat à l'énergie atomique). *Les expérimentations nucléaires, aspects radiologiques*. Rapport CEA-R-6136, 2007 : 102 p.
- CEA-DAM. *Bilan des doses délivrées aux populations polynésiennes pendant la période des essais nucléaires atmosphériques*. Rapport CEA/DAM/DME DR 25, 2011.
- Charles MW, Harrison JD. Hot particle dosimetry and radiobiology past and present. *J Radiol Prot* 2007 ; 27 : A97-109.
- Degteva MO, Vorobiova MI, Tolstykh EI, *et al.* Development of an improved dose reconstruction system for the general population affected by the operation of the Mayak production association. In: *Final report: US Russian joint coordinating committee on radiation effects research, Project 1.1*. Chelyabinsk, Russia: Urals Research Center for Radiation Medicine, 2000.
- Dubrova YE, Bersimbaev RI, Djansugurova LB, *et al.* Nuclear weapons tests and human germline mutation rate. *Science* 2002 ; 295 : 1037.
- Grant EJ, Brenner A, Sugiyama H, *et al.* Solid cancer incidence among LSS study of atomic bomb survivors 1958-2009. *Radiat Res* 2017 ; 187 : 513-37.
- Grosche B, Lackland DT, Land CE, *et al.* Mortality from cardiovascular diseases in the Semipalatinsk historical cohort, 1960-1999, and its relationship to radiation exposure. *Radiat Res* 2011 ; 176 : 660-9.
- Grosche B, Zhunussova A, Apsalikov K, *et al.* Studies of health effects from nuclear testing near the Semipalatinsk nuclear test site, Kazakhstan. *Central Asian J Global Health* 2015 ; 4 : 127.

Harrison JD, Muirhead CR. Quantitative comparisons of cancer induction in humans by internally deposited radionuclides and external radiation. *Int J Radiol Biol* 2003 ; 79 : 1-13.

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

IAEA (International Atomic Energy Agency), CEA. *Rapport sur l'examen par des experts internationaux de l'exposition du public aux radiations en Polynésie française suite aux essais atmosphériques nucléaires français. Septembre 2009 – Juillet 2010.* IAEA-CEA, 2010.

ICRP (International commission on radiological protection). *Report on the task group of reference man.* ICRP Publication 23. Oxford : Pergamon Press, 1975.

ICRP (International commission on radiological protection). Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP Publication 66. *Ann ICRP* 1994 ; 24 (1-3).

ICRP (International commission on radiological protection). Age-dependent doses to the members of the public from intake of radionuclides – Part 5 Compilation of ingestion and inhalation coefficients. ICRP Publication 72. *Ann ICRP* 1995 ; 26.

ICRP (International commission on radiological protection). Doses to the embryo and fetus from intakes of radionuclides by the mother. ICRP Publication 88. *Ann ICRP* 2001 ; 31 (1-3).

ICRP (International commission on radiological protection). The recommendations of the International commission on radiological protection. ICRP Publication 103. *Ann ICRP* 2007 ; 37 : 2-4.

ICRP (International commission on radiological protection). Occupational intakes of radionuclides: Part 3. ICRP Publication 137. *Ann ICRP* 2017 ; 46 (3/4).

IRSN (Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire). Évaluation de la gestion des risques associés aux expositions aux radionucléides émetteurs Auger et bêta. Rapport DS 2010-03, 2010.

Jourdain JR, Landon G, Clero E, *et al.* Is exposure to ionising radiation associated with childhood cardiac arrhythmia in the Russian territories contaminated by the Chernobyl fallout? A cross-sectional population-based study. *BMJ Open* 2018 ; 8 : e019031.

Kadhim M, Salomaa S, Wright E, *et al.* Non-targeted effects of ionising radiation- Implications for low dose risk. *Mutat Res* 2013 ; 752 : 84-98.

Kossenko MM, Izhevsky PV, Degteva MO, *et al.* Pregnancy outcome and early health status of children born to the Techa river population. *Sci Total Environ* 1994 ; 42 : 91-100.

Kossenko MM, Akleyev AA, Degteva MO, *et al.* *Chronic radiation sickness among Techa river residents.* AFRI contract report 98-1. Reeves G (ed.). Bethesda Maryland: Published Armed Forces Radiobiology Institute, 1998.

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

Krestinina L, Kharyuzov Y, Epifanova S, *et al.* Cancer incidence after in utero exposure to ionizing radiation in Techa river residents. *Radiat Res* 2017 ; 188 : 314-24.

Lafuma J. Étude expérimentale de l'évaluation des taux d'induction des cancers pulmonaires avec différents radioéléments émetteurs alpha inhalés. In : *Late effects of ionizing radiation*. Vienne : STI/PUB/489 IAEA, 1978.

Land CE, Zhumadilov Z, Gusev BI, *et al.* Ultrasound-detected thyroid nodule prevalence and radiation dose from fallout. *Radiat Res* 2008 ; 169 : 373-83.

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

Métivier H. *Plutonium – Mythes et réalités*. Les Ulis : EDP Sciences, 2010 : 186 p.

Mikryukova L, Akleyev AV. Cataract in the chronically exposed residents of the Techa riverside villages. *Radiat Environ Biophys* 2017 ; 56 : 329-35.

Muller FU. TOL et noyau de la cellule. In : *Livre blanc du tritium*. Autorité de sûreté nucléaire, juin 2010 : 245-50.

Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, *et al.* Studies of mortality of atomic bomb survivors Report 13: solid cancers and non-cancer disease mortality : 1950-1997. *Radiat Res* 2003 ; 160 : 381-407.

Preston DL, Cullings H, Suyama A, *et al.* Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 428-36.

Sakata R, Grant EJ, Furukawa K, *et al.* Long-term effects of the rain exposure shortly after the atomic bombings in Hiroshima and Nagasaki. *Radiat Res* 2014 ; 182 : 599-606.

Schüz J, Deltour I, Krestinina LY, *et al.* In utero exposure to radiation and haematological malignancies: pooled analysis of Southern Urals cohorts. *Br J Cancer* 2017 ; 116 : 126-33.

Semioshkina N, Voigt G. An overview on GSF activities at the Semipalatinsk test site, Kazakhstan. *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A95-100.

Stannard JN. *Radioactivity and health. A History*. Baalman JR, ed. Pacific Northwest Laboratory, 1988 : 1833 p.

Stepanenko VF, Hoshi M, Bailiff IK, *et al.* Around Semipalatinsk nuclear test site: progress of dose estimations relevant to the consequences of nuclear tests (a summary of 3rd Dosimetry workshop on the Semipalatinsk nuclear test site area, RIRBM, Hiroshima University, Hiroshima, 9-11 of March, 2005). *J Radiat Res* 2006 ; 47 (suppl A) : A1-13.

Tamplin A, Cochran T. *Radiation standards for hot particles*. Washington DC : National Resource Defense Council, 1974.

Tatsukawa Y, Cologne JB, Hsu WL, *et al.* Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study. *J Radiol Prot* 2013 ; 33 : 281-93.

UNSCEAR (United Nations scientific committee of the effects of atomic radiation). *Sources and effects of ionizing radiation. Report to the general assembly 2001. Annex A – Hereditary effects of radiation*. 2001.

UNSCEAR (United Nations scientific committee of the effects of atomic radiation). *Sources and effects of ionizing radiation. Report to the general assembly 2008, Annex D*. 2008.

UNSCEAR (United Nations scientific committee of the effects of atomic radiation). *Sources and effects of ionizing radiation. Report to the general assembly 2017, Annex B*. 2017.

Veiga LH, Holmberg E, Anderson H, *et al.* Thyroid cancer after childhood exposure to external radiation. An updated pooled analysis of 12 studies. *Radiat Res* 2016 ; 185 : 473-84.

Verreet T, Verslegers M, Quintens R, *et al.* Current evidence for developmental, structural, and functional brain defects following prenatal radiation exposure. *Neural Plast* 2016 ; 2016 : 1243527.

WHO. Health effects of the Chernobyl accident and special care health programmes. Report of the UN Chernobyl forum. Bennett B, Repacholi M, Carr Z, eds. Genève : WHO, 2006.

Worgul BV, Kundiye Y, Sergiyenko NM, *et al.* Cataracts among Chernobyl clean-up workers: implication regarding permissible eye exposure. *Radiat Res* 2007 ; 167 : 233-43.

Yokota K, Mine M, Kondo H, *et al.* Cancer mortality in residents of the terrain shielded area exposed to fall out from the Nagasaki bombing. *J Radiat Res* 2018 ; 59 : 1-9.

Zaridze DG, Li N, Men T, *et al.* Childhood cancer incidence in relation to distance from the former nuclear testing site in Semipalatinsk, Kazakhstan. *Int J Cancer* 1994 ; 59 : 471-5.

Études épidémiologiques dans les populations de travailleurs de l'industrie nucléaire : apports pour la caractérisation des effets d'expositions chroniques aux rayonnements ionisants

Olivier Laurent

*Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN),
Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants (LEPID)*

Les connaissances sur les effets sanitaires des rayonnements ionisants, issues du suivi épidémiologique des survivants japonais des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki (Shimizu et coll., 2010 ; Ozasa et coll., 2012 ; Grant et coll., 2017), mais aussi d'autres études, épidémiologiques et expérimentales (UNSCEAR, 2008 ; McLean et coll., 2017), ont mené à l'élaboration par la Commission Internationale de Protection Radiologique d'un système de radioprotection visant notamment à prévenir les risques de cancers et d'effets héréditaires radio-induits chez les travailleurs et en population générale (ICRP, 2007). Si ces normes de radioprotection et les réglementations nationales en ayant résulté sont primordiales, certains questionnements sur les effets des rayonnements ionisants à des doses dites faibles (typiquement, inférieures à 100 milliGray (mGy)) suscitent toujours des débats dans la communauté scientifique (HLEG, 2009 ; UNSCEAR, 2015 ; ICRP, 2017 ; Kreuzer et coll., 2018 ; NCRP, 2018). Parmi ces questionnements, figurent notamment :

- les effets des expositions chroniques (par comparaison aux expositions très brèves, à haut débit de dose, telles que celles subies par les survivants d'Hiroshima et Nagasaki) ;
- les possibles risques de pathologies radio-induites non cancéreuses (Kreuzer et coll., 2015) ;
- les effets des différentes natures de rayonnements (photons, particules alpha, neutrons) ;

- les effets des contaminations internes par différents radionucléides (Laurier et coll., 2012) ;
- la forme de la relation dose-risque aux faibles doses, qui est susceptible de varier en fonction des pathologies considérées (NCRP, 2018).

Les études épidémiologiques réalisées dans des populations de travailleurs de l'industrie nucléaire, au-delà de leur intérêt direct pour la santé au travail, visent à apporter des éléments de réponse à plusieurs questionnements de recherche en radioprotection, parmi ceux évoqués ci-dessus. De par les conditions d'exposition des travailleurs et leurs modalités de suivi dosimétrique, ces études permettent de documenter les effets sanitaires d'expositions chroniques à des doses généralement faibles de rayonnements ionisants, qu'il s'agisse d'expositions externes (Leuraud et coll., 2015 ; Richardson et coll., 2015) ou internes par différents radionucléides (Laurier et coll., 2012).

De nombreuses études de cohortes de travailleurs du nucléaire ont donc été mises en place à travers le monde (Cardis et coll., 2007). Les modalités de suivi sanitaire employées dans la plupart d'entre elles correspondent à un croisement avec des registres locaux ou nationaux de pathologies ou de mortalité. Dans de nombreux pays disposant d'une industrie nucléaire développée, aucun registre national rétrospectif d'incidence de pathologies n'est disponible pour les populations adultes. C'est pourquoi la plupart des études de travailleurs du nucléaire ont étudié la mortalité par cancers ou par autres pathologies (Cardis et coll., 2007 ; Vrijheid et coll., 2007). Dans certains pays cependant, des études d'incidence ont été rendues possibles par l'existence de registres nationaux d'incidence de cancers comme au Royaume-Uni (constituant une exception dans ce domaine) (Haylock et coll., 2018) ou grâce à d'autres efforts spécifiques plus localisés d'identification de cas incidents (par ex. : *via* la mise en place de systèmes de suivi médical spécifiques aux salariés et ex-salariés de certains sites nucléaires) (Azizova et coll., 2008).

Disposer de cohortes de larges tailles (typiquement, de plusieurs milliers à centaines de milliers d'individus) est indispensable pour disposer de la puissance statistique nécessaire pour pouvoir mettre en évidence de faibles accroissements de risque associés à de faibles niveaux d'expositions, lorsqu'ils existent (Bouyer et coll., 1992 ; Richardson et coll., 2015). Plus les doses reçues sont faibles et plus les niveaux d'exposition au sein de la cohorte sont homogènes, plus ce constat prévaut (UNSCEAR, 2008). Par ailleurs, des durées de suivi de plusieurs décennies sont également nécessaires pour que des études puissent être informatives vis-à-vis des effets tardifs d'expositions chroniques, se cumulant lentement au cours du temps (Leuraud et coll., 2015 ; Richardson et coll., 2015).

Des cohortes de travailleurs surveillés pour exposition aux rayonnements ionisants ont été mises en place depuis les années 1960. La maturité atteinte par plusieurs de ces cohortes leur permet à présent de fournir des informations pertinentes sur les effets sanitaires d'expositions chroniques aux rayonnements ionisants, que ce soit par voie externe ou par contamination interne. Ces deux aspects seront abordés séparément ci-dessous.

Effets des expositions chroniques aux rayonnements ionisants par voie externe

De nombreuses cohortes ont été mises en place chez les travailleurs de l'industrie électronucléaire surveillés pour une exposition externe aux rayonnements ionisants *via* le port de dosimètres individuels (Cardis et coll., 2007). La plupart des analyses réalisées dans des pays isolés, sauf exception (Haylock et coll., 2018), ne disposent pas de la puissance statistique nécessaire à la caractérisation d'associations entre exposition externe aux rayonnements ionisants à faibles doses et causes de décès, hormis pour quelques causes de décès fortement associées à ces expositions comme par exemple les leucémies (Leuraud et coll., 2017). Seule la réalisation d'analyses conjointes de grande ampleur, notamment au niveau international, peut alors fournir les effectifs nécessaires à ce type d'analyses.

Des analyses internationales de cette nature ont donc été réalisées à plusieurs reprises. Ainsi, une analyse conjointe de cohortes de travailleurs du nucléaire de 15 pays coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) a été réalisée et publiée dans les années 2000 (Cardis et coll., 2007). Cette analyse, intégrant plus de 400 000 travailleurs parmi lesquels 24 158 étaient décédés à la fin du suivi, a rapporté une association statistiquement significative entre expositions à des rayonnements ionisants à faibles doses et risques de cancers solides ; toutefois ces résultats ont été très discutés en raison notamment de la jeunesse de la population en fin de suivi (46 ans en moyenne), limitant fortement sa capacité à observer l'expression des risques chroniques en lien avec des doses se cumulant lentement au fil des années (la durée moyenne de suivi n'était que de 13 ans) et de questionnements sur la qualité de la reconstruction dosimétrique dans un pays participant, à savoir le Canada (Wakeford, 2014).

Plus récemment, afin de pallier ces limites, l'étude internationale INWORKS (*International Nuclear Workers Study*) rassemblant les travailleurs du nucléaire de trois pays (France, Royaume-Uni et États-Unis) avec une durée de suivi étendue jusqu'au milieu des années 2000 a été mise en place, là encore sous

la coordination du CIRC (Hamra et coll., 2016). La population étudiée dans INWORKS inclut plus de 300 000 travailleurs, hommes (87 %) et femmes (13 %) employés dans l'industrie nucléaire (préparation du combustible, recherche, production d'électricité, retraitement des combustibles irradiés) à partir du milieu des années 1940.

La robustesse de cette étude résulte du protocole mis en place, qui repose sur la combinaison des cohortes de travailleurs les plus importantes au monde, une longue durée de suivi, la standardisation des critères d'inclusion entre cohortes, la vérification de l'homogénéité et de la qualité des données et la vérification de la stabilité des résultats par la réalisation d'analyses de sensibilité¹⁴⁷. Les travailleurs inclus dans l'étude INWORKS ont fait l'objet d'un suivi épidémiologique en moyenne pendant 27 ans. La dose moyenne reçue par les travailleurs est de 25 milliSieverts (mSv) cumulés sur la durée de l'activité professionnelle, dont la moyenne est de 15 ans. Plus de 94 % des individus de cette cohorte ont reçu des doses cumulées inférieures à 100 mSv. Parmi les 6 % d'individus dont la dose cumulée a dépassé 100 mSv, 75 % ont été embauchés avant les années 1970. Au total, plus de 66 600 décès ont été enregistrés dans la cohorte. Plusieurs séries d'analyses statistiques ont été réalisées, en considérant différents groupes de causes de décès.

Analyse des risques de mortalité par cancers lympho-hématopoïétiques dans INWORKS

Les premières analyses ont porté sur 531 décès par leucémie (hors leucémie lymphoïde chronique), 814 par lymphome et 293 par myélome multiple (Leuraud et coll., 2015). Les résultats montrent que le risque de leucémie (hors leucémie lymphoïde chronique) est multiplié par un facteur d'environ 4 pour une augmentation de la dose reçue à la moelle osseuse de 1 Gy ; l'excès de risque relatif (ERR) par Gy étant de 2,96 (intervalle de confiance à 90 % : IC 90 % [1,17-5,21]), en considérant un délai de latence minimal de deux ans entre exposition et expression du risque. Cette relation reste statistiquement significative pour les travailleurs ayant reçu des doses à la moelle osseuse inférieures à 300 mGy. Lorsque l'analyse est restreinte à des gammes de doses plus faibles, les estimations d'excès de risque relatif sont moins précises et ne sont plus statistiquement significatives ; toutefois les valeurs des pentes estimées (valeur centrale de l'ERR par Gy) demeurent très proches de celles estimées sur l'ensemble de la gamme de doses observées (figure 1). Pour les

147. Ici, analyses visant à quantifier dans quelle mesure les résultats issus d'un modèle peuvent varier en fonction de la spécification de celui-ci (par ex. : variables introduites dans l'analyse) ou d'autres facteurs comme par exemple l'exclusion de certaines sous-populations, la restriction des analyses à certaines gammes de doses, etc.

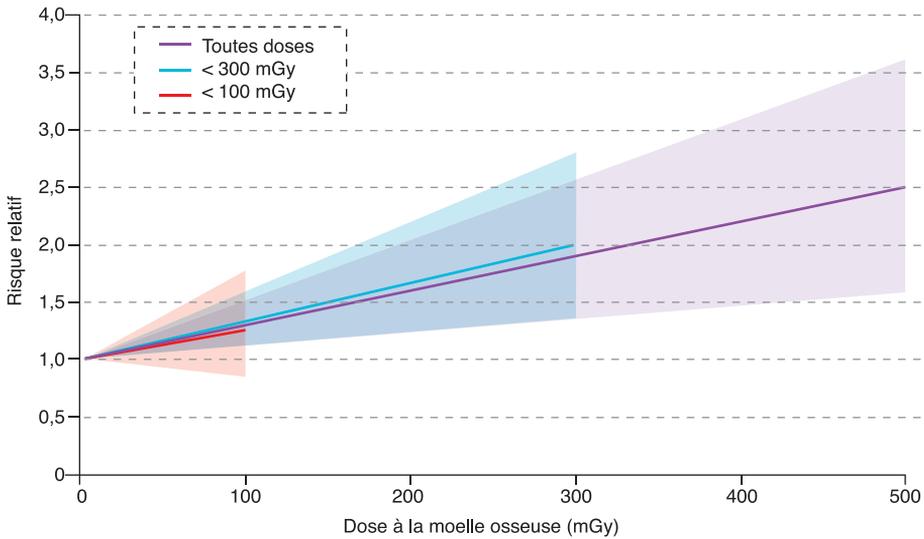


Figure 1 : Estimations de l'excès de risque relatif de leucémies (hors leucémie lymphoïde chronique) par Gy reçu à la moelle osseuse (et intervalles de confiance à 90 %, représentés sous la forme de triangles) dans la cohorte INWORKS, en considérant un délai de latence minimal de deux ans entre exposition et expression du risque (d'après Leuraud et coll., 2015). © 2015, Leuraud et coll. (2015), reproduit avec autorisation.

lymphomes et les myélomes multiples, l'étude ne montre pas d'augmentation statistiquement significative du risque de mortalité avec la dose (Leuraud et coll., 2015).

Analyse des risques de mortalité par cancers solides dans INWORKS

Les résultats de l'analyse de la mortalité par cancers solides (incluant 17 957 cas observés) montrent que l'ERR par Gy reçu au côlon est de 0,47 (IC 90 % [0,18-0,79]) en considérant un délai de latence minimal de dix ans entre exposition et expression du risque (Richardson et coll., 2015). Les résultats sont similaires lorsque la mortalité par tous cancers autres que leucémies (19 064 cas observés) est analysée : l'ERR par Gy est alors de 0,48 (IC 90 % [0,20-0,79]). En dessous de 100 mGy, l'estimation est moins précise et la relation n'est plus statistiquement significative. Toutefois la pente estimée reste compatible avec celle estimée en considérant l'ensemble de la gamme de doses (figure 2).

La relation observée est stable. Elle présente peu d'hétérogénéité entre pays, et seules des variations de faible ampleur ont été observées dans les analyses

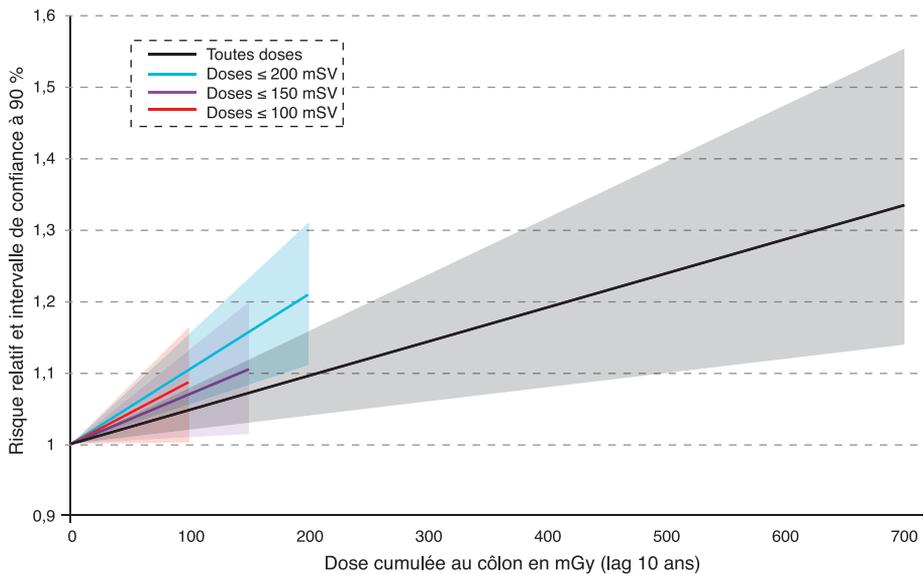


Figure 2 : Estimations de l'excès de risque relatif de cancer (hors leucémie) par Gy reçu au côlon (et intervalles de confiance à 90 %, représentés sous la forme de triangles) dans la cohorte INWORKS, en considérant un délai de latence minimal de dix ans entre exposition et expression du risque

de sensibilité considérant par exemple différents délais de latence minimale entre exposition et expression du risque (5 ou 15 ans), le test de différentes formes de relation dose-risque (linéaire, quadratique, linéaire-quadratique), ou encore l'exclusion des individus susceptibles d'avoir reçu des expositions radiologiques substantielles *via* des neutrons ou des contaminations internes (Richardson et coll., 2015). Pour évaluer l'existence d'un biais potentiel qu'aurait pu induire sur les résultats le tabagisme (non mesuré dans l'étude), les cancers du poumon ont été exclus dans le cadre d'une analyse de sensibilité ; cette exclusion a eu peu d'impact sur l'estimation du risque (l'ERR/Gy étant alors de 0,46 (IC 90 % [0,11-0,85]) en considérant un délai de latence minimal de dix ans entre exposition et expression du risque). Ce résultat n'aurait pas été observé en présence d'un biais important dû au tabagisme.

Plus récemment, une analyse sur la mortalité par sites spécifiques de cancers solides a été publiée (Richardson et coll., 2018). Parmi les 17 957 décès par cancers solides observés dans INWORKS, les localisations tumorales les plus fréquentes étaient le poumon (5 802 décès), la prostate (1 685 décès) et le côlon (1 570 décès). Même pour ces cancers les plus fréquents, les effectifs demeurent limités pour permettre une quantification précise des associations avec de faibles doses de rayonnements ionisants par site de cancer spécifique :

globalement, les estimations obtenues demeurent très imprécises. Pour la mortalité par cancer du poumon, des estimations de risque similaires ont été obtenues en utilisant deux méthodes d'analyse (respectivement, pour une régression de Poisson basée sur la méthode du maximum de vraisemblance : ERR/Gy = 0,51 ; IC 90 % [0-1,09] ; et pour une régression de Poisson hiérarchique utilisant une méthode de Monte Carlo par chaîne de Markov : ERR/Gy = 0,56 ; IC 90 % [0,08-1,02]). Pour les cancers moins fréquents, les estimations pouvaient différer notablement selon la méthode utilisée. Ces résultats suggèrent qu'une augmentation du suivi des cohortes incluses sera nécessaire pour qu'elles puissent exprimer tout leur potentiel d'information et notamment pour caractériser les associations entre expositions aux rayonnements ionisants et risques de cancers solides par sites spécifiques.

En résumé, pour les cancers solides considérés conjointement et pour les leucémies, sur l'ensemble de la population d'INWORKS, la relation dose-réponse suite à une exposition externe chronique aux rayonnements ionisants est statistiquement significative. Aux très faibles doses, c'est-à-dire en dessous de quelques dizaines de mSv, l'incertitude statistique devient importante, et la relation dose-réponse n'est plus statistiquement significative, sans que l'on puisse écarter l'existence d'une association. Les associations doses-risques observées dans l'étude INWORKS sont cohérentes avec celles observées dans d'autres études, en particulier chez les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki, exposés à des forts débits de doses. Les résultats d'INWORKS montrent ainsi que la relation entre le risque de décès par cancers solides ou par leucémie et une exposition chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants est similaire à celle déjà connue pour des doses délivrées à fort débit. Ces résultats sont compatibles avec l'une des hypothèses sous-jacentes au système de radioprotection actuel qui est la transposition du modèle dérivé des survivants des bombardement d'Hiroshima et Nagasaki aux populations exposées de façon répétée à de faibles doses (ICRP, 2007).

À partir des relations dose-risque estimées, sous l'hypothèse que les relations observées sont causales, il apparaît que la proportion de décès attribuable à l'exposition externe aux rayonnements au sein de la population d'INWORKS est de l'ordre de :

- 1 % de l'ensemble des 19 064 décès par cancer hors leucémie observés ;
- 5 % de l'ensemble des 531 décès par leucémie observés.

Analyse des risques de mortalité par pathologies non cancéreuses dans INWORKS

Parmi les 46 029 décès survenus pour d'autres causes que le cancer, une analyse spécifique a été réalisée sur les risques de pathologies non cancéreuses (Gillies et coll., 2017b). Une association positive, statistiquement significative, a été observée entre la dose externe cumulée et le risque de décès par maladies du système circulatoire (27 848 cas observés), l'ERR/Sv étant de 0,22 (IC 90 % [0,08-0,37]). Cette association est principalement due à une augmentation du risque de décès par infarctus du myocarde (ERR/Sv = 0,26 (IC 90 % [0,03-0,51]) et par pathologies cérébrovasculaires (ERR/Sv = 0,50 (IC 90 % [0,12-0,94])). L'association avec les décès par pathologies du système circulatoire reste statistiquement significative lorsqu'elle est estimée sur une gamme de doses restreinte à moins de 300 mSv (ERR/Sv = 0,28 ; IC 90 % [0,03-0,53]). Cependant lorsque la relation est étudiée sur une gamme de doses restreinte à moins de 200 mSv, l'association n'est plus statistiquement significative. Pour la mortalité par cardiopathie ischémique, l'ERR par Sv estimé à des doses inférieures à 300 mSv n'est pas statistiquement significatif mais est très proche de celui estimé pour l'ensemble de la gamme de doses observées. Pour la mortalité par pathologies cérébrovasculaires, la relation dose-réponse est non linéaire, avec un risque qui augmente avec la dose pour des doses inférieures à 200 mSv, puis demeure stable à des doses plus élevées. L'association est positive et statistiquement significative pour des doses inférieures à 100 mSv (ERR/Sv = 2,07 (IC 90 % [0,43-3,80])).

Parmi les autres causes de décès étudiées, une association significative est observée entre la dose cumulée et le risque de décès par pathologies mentales (ERR/Sv = 1,30 (IC 90 % [0,23-2,72]), sur la base de 705 décès principalement par démence). Des associations positives, mais non statistiquement significatives, sont également rapportées pour les décès par pathologies respiratoires (ERR/Sv = 0,13 (IC 90 % [-0,17-0,47])) et digestives (ERR/Sv = 0,11 (IC 90 % [-0,36-0,69])).

Concernant le risque de décès par bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO, une pathologie très fortement associée au tabagisme), aucune association avec la dose de rayonnements ionisants n'est observée (ERR/Sv = -0,07 (IC 90 % [-0,45-0,38])), suggérant à nouveau que le tabagisme, bien que non directement pris en compte par ajustement statistique dans le cadre de l'étude en raison d'un manque de données individuelles, ne peut fortement biaiser les résultats de la relation entre exposition aux rayonnements et autres pathologies (cancers, maladies de l'appareil circulatoire). Les autres facteurs de risque individuels (également non mesurés, par exemple : obésité, diabète) pourraient néanmoins potentiellement impacter les résultats observés pour les

pathologies du système circulatoire. Par ailleurs, les auteurs soulignent que les résultats observés dans INWORKS pour les pathologies de l'appareil circulatoire sont moins robustes que ceux observés pour les cancers. En effet, pour les pathologies de l'appareil circulatoire, on observe une hétérogénéité des estimations de risque entre les différents pays et sites industriels (Gillies et coll., 2017b). Ils appellent par conséquent à la prudence quant à la conclusion de liens de causalité pour les pathologies non cancéreuses dans INWORKS.

Autres études récentes

Très récemment, une analyse de mortalité et d'incidence de cancers au Royaume-Uni a été publiée, sur la base d'une mise à jour jusqu'à la fin de l'année 2011 d'une cohorte de 167 003 travailleurs surveillés pour exposition aux rayonnements ionisants, avec un suivi sur une moyenne de 32 années, à l'aide d'un registre national dédié, le *National Registry of Radiation Workers* (NRRW) (Haylock et coll., 2018). Une large proportion des travailleurs de cette cohorte a également été incluse dans INWORKS (avec une durée de suivi qui était alors moins longue). Les résultats de l'analyse de mortalité montrent une bonne cohérence avec ceux de l'étude INWORKS et de l'étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Par ailleurs, une comparaison des estimations de risque observées pour la mortalité par cancers (toutes localisations confondues) à l'exception des leucémies, et l'incidence des cancers montre des estimations de risques très proches : ERR/Sv pour la mortalité = 0,28 (IC 90 % [0,06-0,53]) ; ERR/Sv pour l'incidence = 0,28 (IC 90 % [0,10-0,48]) (Haylock et coll., 2018).

De nombreuses analyses ont également été menées dans la cohorte des travailleurs du complexe militaro-industriel de Mayak (Russie) dédié à la production de plutonium (*Mayak Production Association*). Cette cohorte présente une taille moins importante que celles précédemment évoquées puisqu'elle inclut environ 20 000 travailleurs, mais ceux-ci ont été exposés à une très large gamme de doses et à des niveaux en moyenne plus élevés que dans les autres cohortes de travailleurs du nucléaire (en particulier durant les années 1948 à 1958, en raison notamment d'un manque d'expérience vis-à-vis des opérations réalisées ; Azizova et coll., 2017) : la dose moyenne externe cumulée était ainsi de 0,54 Sv pour les hommes et de 0,44 Sv pour les femmes (Azizova et coll., 2018a). Si les contaminations internes par le plutonium constituent également un aspect important de l'exposition dans cette cohorte (ces aspects seront détaillés dans une autre section ci-dessous), de nombreuses analyses portant plus spécifiquement sur les effets de l'exposition externe aux rayonnements ionisants y ont été réalisées.

À Mayak, sur la base d'un suivi de population sur la période 1948-2004, l'association entre dose externe reçue à la moelle osseuse et incidence de leucémies (hors leucémie lymphoïde chronique) était statistiquement significative, y compris après ajustement sur les doses internes dues au plutonium ($ERR/Gy = 3,57$ (IC 90 % [1,55-8,22]) (Kuznetsova et coll., 2016). D'autres analyses menées dans cette cohorte sur la période 1948-2008 ont également mis en évidence des associations entre dose externe et mortalité par cancers solides (Sokolnikov et coll., 2015). Les cancers du poumon, du foie et de l'os ont toutefois été exclus de cette analyse en raison de fortes associations entre ces cancers et les expositions internes au plutonium (voir paragraphe dédié plus loin). Après ajustement sur les expositions au plutonium, l'ERR par Gy (dose externe reçue au côlon) était de 0,12 (IC 95 % [0,03-0,21]) (Sokolnikov et coll., 2015). Lorsque cette analyse était restreinte aux travailleurs non exposés au plutonium par voie interne, l'ERR par Gy était de 0,19 (IC 95 % [0,02-0,39]) (Sokolnikov et coll., 2017).

Une étude d'incidence utilisant le même regroupement de cancers (tous cancers solides sauf poumon, foie et os), basée sur un suivi jusqu'en 2004, a rapporté une association avec les rayonnements externes plus faible ($ERR/Gy = 0,07$; IC 95 % [0,01-0,15]), devenue non significative après ajustement sur les expositions internes au plutonium (Hunter et coll., 2013). Une association significative a toutefois été mise en évidence avec le cancer de la lèvre ($ERR/Gy = 1,74$; IC 95 % [0,37-6,71]). Plus récemment, une analyse basée sur un suivi jusqu'à la fin de l'année 2013 a mis en évidence des associations entre l'exposition externe aux rayonnements ionisants et l'incidence de cancers de la peau, à l'exclusion des mélanomes (Azizova et coll., 2018a). L'ERR/Sv correspondant était de 0,51 (IC 95 % [0,22-0,93]).

Pour ce qui concerne les pathologies de l'appareil circulatoire chez les travailleurs de Mayak, sur la base d'un suivi jusqu'à la fin de l'année 2008, une association entre dose externe et mortalité par pathologies de l'appareil circulatoire a été observée, y compris après ajustement sur les doses internes au foie dues aux expositions au plutonium ($ERR/Gy = 0,10$; IC 95 % [0,02-0,21]) (Azizova et coll., 2015a). Des analyses plus détaillées de ces résultats par sous-groupe de pathologies circulatoires font apparaître des résultats complexes. Ainsi, l'association avec la dose externe n'est pas statistiquement significative pour la mortalité par maladies cardiaques ischémiques ($ERR/Gy = 0,06$ (IC 95 % [$< 0,0,15$]) (Azizova et coll., 2015b) ou par maladies cérébrovasculaires ($ERR/Gy = 0,05$ (IC 95 % [-0,03-0,16]) (Azizova et coll., 2014). En revanche, des associations statistiquement significatives sont observées entre exposition externe aux radiations et incidence de ces pathologies (maladies cardiaques ischémiques $ERR/Gy = 0,10$ (IC 95 % [0,04-0,17]) (Azizova et

coll., 2015b) et maladies cérébrovasculaires $ERR/Gy = 0,49$ (IC 95 % [0,39-0,60]) (Azizova et coll., 2014). Récemment, une analyse portant sur l'incidence de maladies artérielles périphériques des membres inférieurs a mis en évidence une association avec l'exposition externe aux rayonnements ionisants (Azizova et coll., 2016) après ajustement sur les doses dues aux contaminations internes par le plutonium ($ERR/Gy = 0,19$ (IC 95 % [0,05-0,39])).

Dans le cadre d'une analyse conjointe des cohortes de travailleurs de Mayak et de Sellafield (site situé au Royaume-Uni et également inclus dans l'étude INWORKS), l'analyse de la relation entre la dose externe et la mortalité par maladies de l'appareil circulatoire a mis en évidence une forte hétérogénéité des associations observées dans les deux cohortes, l'association observée à Sellafield étant plus forte que celle observée à Mayak. Cette hétérogénéité, dont les raisons demeurent difficiles à identifier, était toutefois moins marquée lorsque l'analyse a été restreinte aux périodes les plus récentes (Azizova et coll., 2018b).

Récemment, une étude réalisée chez les travailleurs de Mayak a mis en évidence des associations entre exposition chronique externe aux rayonnements ionisants et des augmentations de risques de cataractes sous-capsulaires postérieures ($ERR/Sv = 0,91$ (IC 95 % [0,67-1,20])), corticales ($ERR/Sv = 0,63$ (IC 95 % [0,49-0,76])) et nucléaires ($ERR/Sv = 0,47$ (IC 95 % [0,35-0,60])) (Azizova et coll., 2018c). Une autre étude réalisée à Mayak a également mis en évidence une association entre dose externe reçue au poumon et incidence de bronchites chroniques (après ajustement notamment sur le tabagisme et sur les expositions internes au plutonium) $ERR/Gy = 0,14$ (IC 95 % [0,02-0,28]). Cependant, à ce jour, ce résultat apparaît isolé dans la littérature (Azizova et coll., 2017).

En résumé, la cohorte des travailleurs de Mayak apporte également une grande richesse d'information sur les effets d'expositions externes aux rayonnements, notamment grâce au suivi de l'incidence de nombreuses pathologies. Cependant, les niveaux de doses externes rencontrés dans cette cohorte pouvant être très élevés (en moyenne 20 fois plus élevés que ceux rencontrés dans INWORKS), d'importantes incertitudes existent quant à la transposabilité des résultats issus de cette cohorte (ex. : valeurs des ERR/Gy ou ERR/Sv) à des populations exposées à des niveaux de doses faibles.

Études sur les risques de cancer chez les descendants de travailleurs du nucléaire

Plusieurs études ont porté sur l'incidence de cancers chez les enfants de travailleurs du nucléaire, notamment en lien avec les expositions

professionnelles des pères aux rayonnements ionisants préalablement à la conception. En 1990, une étude cas-témoins menée chez des enfants et jeunes adultes âgés de 0 à 25 ans dans l'ouest du comté de Cumbria (Royaume-Uni), où se situe le site de Sellafield, a rapporté des associations entre risques de leucémies (n = 52) ou regroupement de leucémies et lymphomes non hodgkiniens (LNH, n = 22) et doses de rayonnements externes reçues par les pères préalablement à la conception dans le cadre de leur activité professionnelle (Gardner et coll., 1990a et b, 1992). L'interprétation de ces résultats a fait l'objet de controverses scientifiques, sur la base d'arguments biologiques, mais aussi en raison d'un manque de cohérence de ces résultats avec ceux d'autres études épidémiologiques (Kinlen, 1993 ; Doll et coll., 1994 ; Little et coll., 1994). Ainsi dans l'Ontario (Canada), une autre étude cas-témoins n'a pas mis en évidence d'association entre leucémies chez des enfants et jeunes adultes âgés de 0 à 25 ans (n = 112 cas) et expositions professionnelles des pères avant la conception (McLaughlin et coll., 1993). De même en Ecosse, une autre étude cas-témoins incluant 1 024 cas de leucémies et 237 cas de LNH chez des enfants et jeunes adultes âgés de 0 à 25 ans n'a pas rapporté d'association (Kinlen et coll., 1993). Le manque de cohérence des résultats de ces études entre elles, mais aussi avec les résultats de l'étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki, a conduit certains auteurs (Doll et coll., 1994 ; Little et coll., 1994) à écarter un jugement de causalité concernant les associations observées avec l'exposition professionnelle des pères dans l'ouest du comté de Cumbria (Gardner et coll., 1990a et b, 1992). Par la suite, dans une étude de cohorte incluant 266 710 enfants et jeunes adultes nés à Cumbria et suivis jusqu'à l'âge de 25 ans entre 1950 à 1991, aucune association n'a été observée entre risques de cancers solides (n = 18 cas) et exposition professionnelle des pères aux rayonnements externes (Dickinson et coll., 2002).

En 1999, une enquête portant sur 39 557 enfants et jeunes adultes (âgés de 0 à 25 ans) dont les pères ont été employés dans trois entreprises de l'industrie nucléaire britannique (*Atomic Energy Authority*, *Atomic Weapons Establishment* et *British Nuclear Fuels*) a montré que les taux de tous cancers (n = 111 cas, identifiés par déclarations des parents) et de leucémies (n = 28 cas) chez ces enfants étaient similaires à ceux observés dans la population générale de même âge. Un risque plus élevé de leucémies a été estimé chez les enfants de pères exposés à plus de 100 mSv avant la conception (RR = 5,8 (IC 95 % [1,3-24,8])). Cette estimation était basée sur 3 cas observés chez les enfants de pères exposés à des niveaux de dose supérieurs à 100 mSv. Des augmentations de risques de cancers ont également été observées chez les enfants de pères ayant reçu des doses supérieures à 10 mSv durant les 6 mois précédant la conception (RR = 2,5 (IC 95 % [1-5,5])), estimation basée sur

5 cas). Cette association était principalement influencée par une association avec les leucémies (RR = 7,7 (IC 95 % [1,9-31]), estimation basée sur 3 cas) mais non significative pour les cancers hors leucémies et lymphomes. Cependant, lorsque l'ensemble de la gamme de doses reçues par les pères (que ce soit durant les 6 mois ou durant toute la période professionnelle précédant la conception) a été considérée, aucune tendance significative n'a été mise en évidence (Roman et coll., 1999).

En 2003, une analyse basée sur l'étude *United Kingdom Childhood Cancer Study* (3 838 cas de cancers de l'enfant et 7 629 témoins, âgés de 0 à 14 ans), considérant tous types d'expositions professionnelles, n'a mis en évidence aucune association entre cancers chez les enfants (quel qu'en soit le type) et statut d'exposition professionnelle des pères aux rayonnements ionisants durant l'année précédant la naissance (McKinney et coll., 2003).

Une étude basée sur un croisement entre le registre britannique NRRW (mentionné plus haut) et le Registre national des cancers de l'enfant (n = 35 949 cas, diagnostiqués entre 0 et 15 ans), a en revanche montré que sur la période 1950-1985, les pères d'enfants atteints de leucémies ou de LNH (mais pas d'autres cancers) étaient plus fréquemment surveillés pour exposition professionnelle aux rayonnements ionisants que les pères des témoins (RR = 1,77 (IC 95 % [1,05-3,03])). Cependant, aucune association entre le risque et la dose reçue par les pères préalablement à la conception n'a été observée (Draper et coll., 1997 ; Sorahan et coll., 2003).

Pour ce qui concerne l'exposition des mères, dans la première étude basée sur le NRRW sur la période 1950-1985 (Draper et coll., 1997), le statut de surveillance pour exposition aux radiations de celles-ci était significativement associé au risque de cancer de l'enfant (RR = 5 (IC 95 % [1,42-26,94]) ; l'estimation était basée sur 15 cas et 3 témoins). Cependant, aucune association significative n'a été observée avec la dose reçue ni avant ni pendant la grossesse (Draper et coll., 1997). La réplication de cette étude sur la période 1987-1999 (inclusion de 16 964 nouveaux cas et autant de nouveaux témoins) n'a pas permis de mettre en évidence d'association sur cette période plus récente (Bunch et coll., 2009). Sur la période totale 1950-1999, une association positive mais non statistiquement significative a été observée entre le risque de cancer et le statut de surveillance pour exposition aux radiations des mères durant la grossesse, et aucune association significative n'a été observée avec la dose reçue, que ce soit avant la conception ou *in utero*. Cependant, les effectifs étaient probablement trop limités pour pouvoir mettre en évidence une possible association (Bunch et coll., 2009).

L'analyse basée sur l'étude *United Kingdom Childhood Cancer Study* n'a pas montré d'association entre cancer de l'enfant et statut d'exposition professionnelle des mères aux rayonnements ionisants, même si là encore les effectifs demeuraient très limités (McKinney et coll., 2003).

Deux études chez les enfants des travailleuses de Mayak ont porté respectivement sur la mortalité par cancer (Schonfeld et coll., 2012) et l'incidence de cancers (Tsareva et coll., 2016) et n'ont pas mis en évidence d'associations avec la dose externe cumulée reçue *in utero*. Une étude récente portant conjointement sur 19 536 enfants de travailleuses de Mayak et de résidentes riveraines de la rivière Techa (en aval du site de Mayak) a rapporté une augmentation de l'incidence de cancers hématologiques (n = 58 cas incidents) pour des expositions *in utero* (ERR pour 100 mGy = 0,77 (IC 95 % [0,02-2,56])). Aucune association n'a cependant été observée pour la mortalité (Schuz et coll., 2017). Aucune association entre exposition *in utero* et cancers solides n'a été observée à ce jour dans cette cohorte (Akleyev et coll., 2016). Il est à noter que si la contribution des expositions internes à la dose *in utero* dans la cohorte des travailleuses de Mayak est estimée comme étant très minoritaire par rapport celle des expositions externes (Tsareva et coll., 2016), ce n'est pas nécessairement le cas pour la population générale concernant les riveraines de la rivière Techa (Krestinina et coll., 2017). Par ailleurs, cette étude ayant considéré une population mixée (travailleurs et population générale), elle ne porte qu'en partie sur les effets d'expositions professionnelles (Akleyev et coll., 2016 ; Schuz et coll., 2017).

Effets des expositions aux rayonnements ionisants par contaminations internes

Les études épidémiologiques chez les travailleurs du nucléaire permettent également de documenter les effets d'expositions internes par différents radionucléides. Parmi ceux pouvant être émis lors d'essais nucléaires (Renaud, 2008) et pouvant également être rencontrés dans des situations d'exposition impliquant des travailleurs de l'industrie nucléaire, figurent le plutonium et le tritium. Si d'autres radioéléments pouvant se retrouver dans l'environnement suite à des essais nucléaires ont pu entraîner des expositions professionnelles dans certains contextes (ex. : strontium, césium, iode) (UNSCEAR, 2000), la quantification des doses associées dans les études épidémiologiques en milieu professionnel est relativement rare (Boice et coll., 2011). Pour ces radionucléides, des études réalisées en population générale seront plus informatives. Des reconstitutions de doses internes dues à ces radionucléides ont en effet été effectuées pour de larges populations

exposées suite notamment à des accidents (Cardis et coll., 2005 ; Davis et coll., 2015).

Plutonium

Les deux principales études de travailleurs de l'industrie nucléaire fournissant des éléments sur les effets sanitaires d'exposition au plutonium sont celles de Mayak et de Sellafield (Gilbert et coll., 2013 ; Gillies et coll., 2017a). La cohorte des travailleurs de Mayak couvre une très large gamme de niveaux d'expositions au plutonium (doses internes cumulées jusqu'à plusieurs Grays). En particulier, des doses plus élevées que celles observées dans le cadre d'opérations de même nature (à savoir, la production de plutonium) réalisées dans d'autres pays ont été reçues à Mayak. Au sein de cette cohorte, une association a été montrée entre les doses internes au poumon dues à l'inhalation de plutonium et le risque de cancer du poumon (pour les hommes à un âge moyen de 60 ans, l'ERR par Gy est de 7,4 (IC 95 % [5-11]) alors que pour les femmes il est de 24 (IC 95 % [11-56]), après ajustement sur le statut tabagique et l'exposition externe aux rayonnements ionisants. Ces estimations sont basées sur 486 cas de cancer du poumon observés dans cette population. Les résultats demeurent similaires lorsque les analyses sont restreintes à des doses dues au plutonium inférieures à 0,2 Gy (Gilbert et coll., 2013). Des associations ont également été observées entre l'exposition interne au plutonium et la mortalité par cancer du foie, sur la base de 40 cas observés (ERR/Gy au foie de 2,6 (IC 95 % [0,6-6,9]) pour les hommes et de 29 (IC 95 % [9,8-95]) pour les femmes) et de l'os (ERR/Gy de 0,76 (IC 95 % [$< 0-5,2$]) pour les hommes et de 3,4 (IC 95 % [0,4-20]) pour les femmes (Sokolnikov et coll., 2008). Cependant, ces associations ne sont à ce jour observées que pour des doses très élevées (> 3 Gy pour les cancers du foie, > 10 Gy pour les cancers de l'os). Pour la mortalité par les autres cancers, aucune preuve d'association avec l'exposition au plutonium n'a pu être mise en évidence (Sokolnikov et coll., 2015). Une étude portant sur l'incidence de cancers a en revanche rapporté une association significative entre cancer du pancréas et exposition au plutonium (ERR/Gy = 1,58 (IC 95 % [0,17-4,77]) (Hunter et coll., 2013).

Les doses cumulées rencontrées chez les travailleurs de Mayak pouvant être particulièrement élevées, d'autres études au sein de populations plus faiblement exposées étaient nécessaires afin d'évaluer la persistance ou non d'associations à plus faibles doses. Des études de ce type ont été menées aux États-Unis (Brown et coll., 2004 ; Wing et Richardson, 2005 ; Schubauer-Berigan et coll., 2007), au Royaume-Uni (Atkinson et coll., 2004 ; Gillies et Haylock, 2014) (Gillies

et coll., 2017a) ainsi que dans 3 pays européens (Royaume-Uni, Belgique et France) (Grellier et coll., 2017). Parmi toutes ces études, la plus informative sur les faibles niveaux de dose demeure une analyse combinée réalisée conjointement chez 45 817 travailleurs des cohortes de Sellafield et de Mayak (Gillies et coll., 2017a). Celle-ci a mis en évidence une relation linéaire entre dose due au plutonium et risque de cancer du poumon (que la mortalité ou l'incidence de la pathologie soit considérée) y compris, pour l'incidence de cancer du poumon, à des niveaux de doses inférieurs à 0,1 Gy (Gillies et coll., 2017a).

Une étude cas-témoins sur la mortalité par cancer du poumon menée chez des travailleurs de 3 pays européens (Royaume-Uni, Belgique et France) incluant 553 cas et 1 333 témoins (Grellier et coll., 2017), a permis d'estimer un « *Excess Odds Ratio* » (constituant une bonne approximation d'un ERR) par Gy au poumon résultant d'expositions au plutonium à 50 (IC 90 % [17-106]), après ajustement sur le statut tabagique, la catégorie socioprofessionnelle et l'exposition externe aux rayonnements ionisants.

Pour ce qui concerne les pathologies non cancéreuses, sur la base d'un suivi de population jusqu'à la fin de l'année 2008 dans la cohorte de Mayak, une association a été mise en évidence entre la dose interne au poumon due à l'inhalation de plutonium et la survenue d'une bronchite chronique, après ajustement notamment sur le tabagisme et l'exposition externe aux rayonnements ionisants (ERR/Gy = 1,19 (IC 95 % [0,32-2,53]) (Azizova et coll., 2017). Il n'a pas été observé d'association significative entre dose absorbée au foie résultant d'expositions internes par le plutonium et mortalité par toutes maladies de l'appareil circulatoire confondues, après prise en compte de l'exposition externe (Azizova et coll., 2015a). Toutefois, une tendance significative à l'augmentation de la mortalité par maladies cérébrovasculaires en fonction de la dose interne au foie a été observée, uniquement dans la sous-cohorte de travailleurs exposés à des doses inférieures à 1 Gy (ERR/Gy = 0,84 (IC 95 % [0,09-1,92])). Pour l'incidence de maladies cérébrovasculaires, une association significative a été observée dans la cohorte entière (ERR/Gy = 0,28 (IC 95 % [0,16-0,42])), et dans la sous-cohorte de travailleurs exposés à des doses inférieures à 1 Gy (ERR/Gy = 0,90 (IC 95 % [0,56-1,28])), mais la tendance n'apparaît pas clairement comme linéaire (Azizova et coll., 2014). La mortalité par maladies cardiaques ischémiques présente une tendance linéaire en fonction de la dose absorbée au foie résultant d'expositions internes par le plutonium, dans la cohorte entière (ERR/Gy = 0,21 (IC 95 % [0,01-0,58])) ainsi que dans la sous-cohorte de travailleurs exposés à des doses inférieures à 1 Gy (RR/Gy = 1,08 (IC 95 % [0,34-2,15])). Enfin, en ce qui concerne l'incidence de ces pathologies, une tendance significative n'a été observée que dans le groupe exposé à des doses

inférieures à 1 Gy (ERR/Gy = 0,44 (IC 95 % [0,09-0,85]) (Azizova et coll., 2015b). Toutefois, la dernière analyse réalisée conjointement dans les cohortes de Sellafield et de Mayak n'a pas montré d'association cohérente entre doses dues aux expositions internes par le plutonium et mortalité par pathologies de l'appareil circulatoire (Azizova et coll., 2018b).

Tritium

Les études épidémiologiques réalisées chez des travailleurs exposés au tritium demeurent rares à ce jour (Beral et coll., 1985 ; Beral et coll., 1988 ; Fraser et coll., 1993 ; McLaughlin et coll., 1993 ; Carpenter et coll., 1994 ; Hamra et coll., 2013 ; Zablotska et coll., 2014). Ces études sont peu informatives sur les effets sanitaires d'expositions au tritium, que ce soit en raison d'un manque de dosimétrie spécifique dans la plupart d'entre elles, ou en raison de leurs tailles modestes (UNSCEAR, 2016).

Conclusion

Jusqu'à présent, les études épidémiologiques réalisées dans des populations de travailleurs de l'industrie nucléaire ont été particulièrement informatives pour caractériser les risques associés à des expositions chroniques externes aux rayonnements ionisants et à des contaminations internes par le plutonium. Elles sont susceptibles d'apporter dans les années à venir des éléments sur les risques associés à d'autres catégories d'expositions, notamment des contaminations internes par d'autres types de radionucléides. Par ailleurs, ces études au long cours deviennent de plus en plus informatives sur les effets à long terme des expositions aux rayonnements ionisants, au fur et à mesure de l'augmentation de leur durée de suivi.

Ces études présentent toutefois un certain nombre de limites. Les reconstitutions rétrospectives de doses sur plusieurs décennies, réalisées à partir de données initialement collectées à des fins de surveillance dosimétrique opérationnelle ou réglementaire plutôt que d'études épidémiologiques, peuvent dans certains cas être soumises à des incertitudes non négligeables. Par ailleurs, ces études ne documentent que les effets d'expositions survenues à l'âge adulte. Enfin, pour certains radionucléides émis lors d'essais nucléaires (ex. : strontium, césium, iode), les études de cohortes de travailleurs du nucléaire disponibles ne disposent pas de suffisamment d'information pour permettre des caractérisations spécifiques de relations doses-effets. Les éléments les plus informatifs sur les effets sanitaires de ces radionucléides viendront alors d'études épidémiologiques réalisées en population générale.

RÉFÉRENCES

Akleyev A, Deltour I, Krestinina L, *et al.* Incidence and mortality of solid cancers in people exposed in utero to ionizing radiation: pooled analyses of two cohorts from the Southern Urals, Russia. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0160372.

Atkinson WD, Law DV, Bromley KJ, *et al.* Mortality of employees of the United Kingdom atomic energy authority, 1946-97. *Occup Environ Med* 2004 ; 61 : 577-85.

Azizova TV, Day RD, Wald N, *et al.* The “clinic” medical-dosimetric database of Mayak production association workers: structure, characteristics and prospects of utilization. *Health Phys* 2008 ; 94 : 449-58.

Azizova TV, Haylock RG, Moseeva MB, *et al.* Cerebrovascular diseases incidence and mortality in an extended mayak worker cohort 1948-1982. *Radiat Res* 2014 ; 182 : 529-44.

Azizova TV, Grigorieva ES, Hunter N, *et al.* Risk of mortality from circulatory diseases in Mayak workers cohort following occupational radiation exposure. *J Radiol Protect* 2015a ; 35 : 517-38.

Azizova TV, Grigoryeva ES, Haylock RG, *et al.* Ischaemic heart disease incidence and mortality in an extended cohort of Mayak workers first employed in 1948-1982. *Br J Radiol* 2015b ; 88 : 20150169.

Azizova TV, Bannikova MV, Grigorieva ES, *et al.* Risk of lower extremity arterial disease in a cohort of workers occupationally exposed to ionizing radiation over a prolonged period. *Radiat Environ Biophys* 2016 ; 55 : 147-59.

Azizova TV, Zhuntova GV, Haylock R, *et al.* Chronic bronchitis incidence in the extended cohort of Mayak workers first employed during 1948-1982. *Occup Environ Med* 2017 ; 74 : 105-13.

Azizova TV, Bannikova MV, Grigoryeva ES, *et al.* Risk of malignant skin neoplasms in a cohort of workers occupationally exposed to ionizing radiation at low dose rates. *PLoS One* 2018a ; 13 : e0205060.

Azizova TV, Batistatou E, Grigorieva ES, *et al.* An assessment of radiation-associated risks of mortality from circulatory disease in the cohorts of Mayak and Sellafield nuclear workers. *Radiat Res* 2018b ; 184 : 371-88.

Azizova TV, Hamada N, Grigoryeva ES, *et al.* Risk of various types of cataracts in a cohort of Mayak workers following chronic occupational exposure to ionizing radiation. *Eur J Epidemiol* 2018c ; 33 : 1193-204.

Beral V, Inskip H, Fraser P, *et al.* Mortality of employees of the United Kingdom atomic energy authority, 1946-1979. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985 ; 291 : 440-7.

Beral V, Fraser P, Carpenter L, *et al.* Mortality of employees of the Atomic weapons establishment, 1951-82. *BMJ* 1988 ; 297 : 757-70.

Boice JD, Jr., Cohen SS, Mumma MT, *et al.* Updated mortality analysis of radiation workers at Rocketdyne (Atomics International), 1948-2008. *Radiat Res* 2011 ; 176 : 244-58.

Bouyer J, Hémon D, Cordier S, *et al.* *Epidémiologie : principes et méthodes quantitatives*. Paris : Inserm, Lavoisier/Tec Doc : 1992.

Brown SC, Schonbeck MF, McClure D, *et al.* Lung cancer and internal lung doses among plutonium workers at the Rocky flats plant: a case-control study. *Am J Epidemiol* 2004 ; 160 : 163-72.

Bunch KJ, Muirhead CR, Draper GJ, *et al.* Cancer in the offspring of female radiation workers: a record linkage study. *Br J Cancer* 2009 ; 100 : 213-8.

Cardis E, Kesminiene A, Ivanov V, *et al.* Risk of thyroid cancer after exposure to ¹³¹I in childhood. *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 724-32.

Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, *et al.* The 15-Country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007 ; 167 : 396-416.

Carpenter L, Higgins C, Douglas A, *et al.* Combined analysis of mortality in three United Kingdom nuclear industry workforces, 1946-1988. *Radiat Res* 1994 ; 138 : 224-38.

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

Dickinson HO, Parker L, Salotti J, *et al.* Paternal preconceptional irradiation, population mixing and solid tumors in the children of radiation workers (England). *Cancer Causes Control* 2002 ; 13 : 183-9.

Doll R, Evans HJ, Darby SC. Paternal exposure not to blame. *Nature* 1994 ; 367 : 678-80.

Draper GJ, Little MP, Sorahan T, *et al.* Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ* 1997 ; 315 : 1181-8.

Fraser P, Carpenter L, Maconochie N, *et al.* Cancer mortality and morbidity in employees of the United Kingdom atomic energy authority, 1946-86. *Br J Cancer* 1993 ; 67 : 615-24.

Gardner MJ. Paternal occupations of children with leukaemia. *BMJ* 1992 ; 305 : 715.

Gardner MJ, Hall AJ, Snee MP, *et al.* Methods and basic data of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990a ; 300 : 429-34.

Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, *et al.* Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990b ; 300 : 423-9.

Gilbert ES, Sokolnikov ME, Preston DL, *et al.* Lung cancer risks from plutonium: an updated analysis of data from the Mayak worker cohort. *Radiat Res* 2013 ; 179 : 332-42.

Gillies M, Haylock R. The cancer mortality and incidence experience of workers at British Nuclear Fuels plc, 1946-2005. *J Radiol Protect* 2014 ; 34 : 595-623.

Gillies M, Kuznetsova I, Sokolnikov M, *et al.* Lung cancer risk from plutonium: a pooled analysis of the Mayak and Sellafield worker cohorts. *Radiat Res* 2017a ; 188 : 645-60.

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

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

Grellier J, Atkinson W, Berard P, *et al.* Risk of lung cancer mortality in nuclear workers from internal exposure to alpha particle-emitting radionuclides. *Epidemiology* 2017 ; 28 : 675-84.

Hamra G, Richardson D, Maclehose R, *et al.* Integrating informative priors from experimental research with Bayesian methods: an example from radiation epidemiology. *Epidemiology* 2013 ; 24 : 90-5.

Hamra GB, Richardson DB, Cardis E, *et al.* Cohort profile: the international nuclear workers study (INWORKS). *Int J Epidemiol* 2016 ; 45 : 693-9.

Haylock RGE, Gillies M, Hunter N, *et al.* Cancer mortality and incidence following external occupational radiation exposure: an update of the 3rd analysis of the UK national registry for radiation workers. *Br J Cancer* 2018 ; 119 : 631-7.

HLEG. *HLEG Report on European low dose risk research*. EUR 23884. Luxembourg, UK : Office for Official Publications of the European Communities, 2009.

Hunter N, Kuznetsova IS, Labutina EV, *et al.* Solid cancer incidence other than lung, liver and bone in Mayak workers: 1948-2004. *Br J Cancer* 2013 ; 109 : 1989-96.

ICRP. The 2007 Recommendations of the International commission on radiological protection. ICRP Publication 103. *Ann ICRP* 2007 ; 37.

ICRP. *Areas of research to support the system of radiological protection*. ICRP ref 4832-9526-9446. 2017.

Kinlen LJ. Can paternal preconceptional radiation account for the increase of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in Seascale? *BMJ* 1993 ; 306 : 1718-21.

Kinlen LJ, Clarke K, Balkwill A. Paternal preconceptional radiation exposure in the nuclear industry and leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in young people in Scotland. *BMJ* 1993 ; 306 : 1153-8.

Krestinina LY, Kharyuzov YE, Epiphanova SB, *et al.* Cancer incidence after in utero exposure to ionizing radiation in Techa river residents. *Radiat Res* 2017 ; 188 : 314-24.

Kreuzer M, Auvinen A, Cardis E, *et al.* Low-dose ionising radiation and cardiovascular diseases: strategies for molecular epidemiological studies in Europe. *Mutat Res Rev* 2015 ; 764 : 90-100.

Kreuzer M, Auvinen A, Cardis E, *et al.* Multidisciplinary European low dose initiative (MELODI): strategic research agenda for low dose radiation risk research. *Radiat Environ Biophys* 2018 ; 57 : 5-15.

Kuznetsova IS, Labutina EV, Hunter N. Radiation risks of leukemia, lymphoma and multiple myeloma incidence in the Mayak cohort: 1948-2004. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0162710.

Laurier D, Guseva Canu I, Baatout S, *et al.* DoReMi workshop on multidisciplinary approaches to evaluating cancer risks associated with low-dose internal contamination. *Radioprotection* 2012 ; 47 : 119-48.

Leuraud K, Richardson DB, Cardis E, *et al.* Ionising radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in radiation-monitored workers (INWORKS): an international cohort study. *Lancet Haematol* 2015 ; 2 : e276-81.

Leuraud K, Fournier L, Samson E, *et al.* Mortality in the French cohort of nuclear workers. *Radioprotection* 2017 ; 52 : 199-210.

Little MP, Wakeford R, Charles MW. A comparison of the risks of leukaemia in the offspring of the Sellafield workforce born in Seascale and those born elsewhere in West Cumbria with the risks in the offspring of the Ontario and Scottish workforces and the Japanese bomb survivors. *J Radiol Protect* 1994 ; 14 : 187-201.

McKinney PA, Fear NT, Stockton D. Parental occupation at periconception: findings from the United Kingdom childhood cancer study. *Occup Environ Med* 2003 ; 60 : 901-9.

McLaughlin JR, King WD, Anderson TW, *et al.* Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *BMJ* 1993 ; 307 : 959-66.

McLean AR, Adlen EK, Cardis E, *et al.* A restatement of the natural science evidence base concerning the health effects of low-level ionizing radiation. *Proc Biol Sci* 2017 ; 284.

NCRP. *NCRP commentary No. 27. Implications of recent epidemiologic studies for the linear-non threshold model and radiation protection.* Bethesda, USA : NCRP, 2018.

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

Renaud P. IRSN. *Les essais atmosphériques d'armes nucléaires : des retombées radioactives à l'échelle planétaire.* Fiche information de l'IRSN. DCOM/Direction de l'environnement et de l'intervention, 2008.

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

Richardson DB, Cardis E, Daniels RD, *et al.* Site-specific solid cancer mortality after exposure to ionizing radiation: a cohort study of workers (INWORKS). *Epidemiology* 2018 ; 29 : 31-40.

Roman E, Doyle P, Maconochie N, *et al.* Cancer in children of nuclear industry employees: report on children aged under 25 years from nuclear industry family study. *BMJ* 1999 ; 318 : 1443-50.

Schonfeld SJ, Tsareva YV, Preston DL, *et al.* Cancer mortality following in utero exposure among offspring of female Mayak worker cohort members. *Radiat Res* 2012 ; 178 : 160-5.

Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Fleming DA, *et al.* Risk of chronic myeloid and acute leukemia mortality after exposure to ionizing radiation among workers at four U.S. nuclear weapons facilities and a nuclear naval shipyard. *Radiat Res* 2007 ; 167 : 222-32.

Schuz J, Deltour I, Krestinina LY, *et al.* In utero exposure to radiation and haematological malignancies: pooled analysis of Southern Urals cohorts. *Br J Cancer* 2017 ; 116 : 126-33.

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

Sokolnikov ME, Gilbert ES, Preston DL, *et al.* Lung, liver and bone cancer mortality in Mayak workers. *Int J Cancer* 2008 ; 123 : 905-11.

Sokolnikov M, Preston D, Gilbert E, *et al.* Radiation effects on mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone cancer in the mayak worker cohort: 1948-2008. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0117784.

Sokolnikov M, Preston D, Stram DO. Mortality from solid cancers other than lung, liver, and bone in relation to external dose among plutonium and non-plutonium workers in the Mayak worker cohort. *Radiat Environ Biophys* 2017 ; 56 : 121-5.

Sorahan T, Haylock RG, Muirhead CR, *et al.* Cancer in the offspring of radiation workers: an investigation of employment timing and a reanalysis using updated dose information. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 1215-20.

Tsareva Y, Deltour I, Sokolnikov M, *et al.* Risk of solid cancer in the offspring of female workers of the Mayak nuclear facility in the Southern Urals, Russian Federation. *Radiat Environ Biophys* 2016 ; 55 : 291-7.

UNSCEAR (United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation). *UNSCEAR 2000 Report to the general assembly with scientific annexes. Sources of ionizing radiation. Annex C: exposures to the public from man-made sources of radiation.* New York : United Nations, 2000.

UNSCEAR (United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation). *UNSCEAR 2006 Report to the general assembly with scientific annexes. Effects of ionizing radiation. Vol. 1: report and annexes A and B.* New York : United Nations, 2008.

UNSCEAR (United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation). *Sources, effects and risks of ionizing radiation. UNSCEAR 2012 Report to the general assembly. Scientific annexes A and B. Annex B. Uncertainties in risk estimates for radiation-induced cancer.* New York, NY : United Nations, 2012.

UNSCEAR (United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation). *Unscear 2012 Report to the general assembly with scientific annexes, sources and effects of ionizing radiation. Vol. 2: scientific annex A. Attributing health effects to ionizing radiation exposure and inferring risks.* New York : United Nations, 2015.

UNSCEAR (United Nations scientific committee on the effects of atomic radiation). *Sources, effects and risks of ionizing radiation. Annex C. Biological effects of selected internal emitters – tritium*. New York : United Nations, 2016.

Vrijheid M, Cardis E, Ashmore P, *et al.* Mortality from diseases other than cancer following low doses of ionizing radiation: results from the 15-country study of nuclear industry workers. *Int J Epidemiol* 2007 ; 36 : 1126-35.

Wakeford R. Nuclear worker studies: promise and pitfalls. *Br J Cancer* 2014 ; 110 : 1-3.

Wing S, Richardson DB. Age at exposure to ionising radiation and cancer mortality among Hanford workers: follow up through 1994. *Occup Environ Med* 2005 ; 62 : 465-72.

Zablotska LB, Lane RS, Thompson PA. A reanalysis of cancer mortality in Canadian nuclear workers (1956-1994) based on revised exposure and cohort data. *Br J Cancer* 2014 ; 110 : 214-23.

Radiations ionisantes d'origine environnementale et leucémies de l'enfant

Denis Hémon et Jacqueline Clavel

*Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS-UMR 1153)
Inserm / Université Paris Descartes Paris*

Selon le Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant, les leucémies représentent le premier cancer pédiatrique, avec 450 à 500 nouveaux cas par an en France. Ces pathologies affectent le système sanguin et se traduisent par l'infiltration de cellules tumorales dans la moelle osseuse ainsi que dans le sang. Deux sous-types de leucémies se distinguent selon la lignée de cellules à partir de laquelle elles émergent : les leucémies aiguës lymphoblastiques, qui constituent la forme la plus répandue, et les leucémies aiguës myéloblastiques.

Parmi les facteurs environnementaux, les expositions aux rayonnements ionisants à forte dose ont été établies comme facteur de risque des hémopathies malignes de l'enfant, comme pour d'autres cancers (UNSCEAR, 2000 ; IARC, 2000). D'autres facteurs de risque sont suspectés, tels que les expositions aux champs magnétiques à extrêmement basse fréquence, la pollution atmosphérique générée par le trafic automobile, les expositions aux pesticides à usage domestique ou liés aux activités agricoles.

Dans ce contexte, différentes études épidémiologiques ont été réalisées par l'équipe et se sont intéressées à l'incidence des leucémies de l'enfant à proximité d'un site nucléaire ou en fonction du niveau local d'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle qui constituent des expositions à des doses sensiblement plus faibles.

Proximité des sites nucléaires français

L'étude de White-Koning et coll. (2004) a évalué l'incidence des leucémies chez les enfants âgés de moins de 15 ans résidant au voisinage d'une installation nucléaire, au cours de la période 1990-1998 en France métropolitaine.

Le tableau I rapporte les ratios d'incidence standardisés (SIR) observés et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %. La valeur du SIR quantifie le rapport entre le nombre de cas observés dans une population et le nombre moyen de cas attendus quand cette population présente les même taux d'incidence que la France entière prise comme référence, compte tenu de la structure d'âge de la population étudiée.

Tableau I : Taux d'incidence standardisés (SIR) des leucémies de l'enfant selon la proximité des sites nucléaires civils en France (1990-1998) (d'après White-Koning et coll., 2004)

Proximité du site nucléaire (km)	Leucémies de l'enfant SIR [IC 95 %]
0-5	0,8 [0,7-1,0]
5-10	1,0 [0,8-1,1]
10-15	1,0 [0,9-1,1]
> 15	1,0 [0,9-1,1]
Total	1,0 [0,9-1,0]

Aucune association significative n'a été observée entre le nombre de cas de leucémie recensé et la distance séparant le lieu de résidence et le site nucléaire (0-5 km, 5-10 km, 10-15 km et 15-20 km), que ce soit de manière globale ou en fonction de l'âge des enfants (0-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans), et le nombre attendu au niveau national, y compris en tenant compte des caractéristiques fonctionnelles du site.

La distance d'un point à une installation nucléaire ne prend cependant pas en compte le fait que les rejets peuvent varier quantitativement d'un site à l'autre et ne sont pas nécessairement isotropes, notamment en fonction des vents dominants et de la topographie. Une étude plus approfondie, décrivant la situation sur la période 1990-2001 (Evrard et coll., 2006a), a utilisé une procédure de zonage géographique fondée sur la modélisation par l'Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire (IRSN) de la dose à la moelle due aux rejets gazeux des installations nucléaires. Cette méthode prend en compte la composition moyenne en radionucléides, la puissance des centrales, les conditions météorologiques locales, ainsi que la voie d'exposition. Là encore, les résultats n'ont pas révélé d'augmentation de l'incidence des leucémies chez les enfants aux alentours (20 x 20 km²) des 23 sites nucléaires français sélectionnés (tableau II).

Tableau II : Taux d'incidence standardisés (SIR) des leucémies de l'enfant selon l'estimation de la dose à la moelle due aux rejets gazeux des installations nucléaires (1990-2001) (d'après Evrard et coll., 2006a)

Estimation de la dose à la moelle ($\mu\text{Sv}/\text{an}$)	Leucémies de l'enfant SIR [IC 95 %]
$\geq 1,0$	0,6 [0,3-1,3]
0,3-1,0	0,9 [0,6-1,2]
0,07-0,3	1,0 [0,8-1,1]
0,05-0,07	1,0 [0,9-1,1]
$< 0,05$	0,9 [0,8-1,1]

Pour améliorer la précision des études mettant en relation la proximité spatiale de sources d'exposition et l'incidence de cas à l'échelle de l'ensemble de la France métropolitaine, le programme GEOCAP a été mis en place à partir de 2002 avec deux améliorations méthodologiques majeures :

- recueillir et exploiter les informations disponibles sur les coordonnées spatiales (latitude, longitude) des sources d'exposition et des domiciles, plutôt que leurs seules localisations dans des portions du territoire réparti en départements, zones d'emploi ou communes ;
- porter non seulement sur les distances entre sources et domicile mais aussi sur des modélisations quantitatives des variations spatiales du niveau des expositions pour lesquelles les positions géographiques et caractéristiques particulières des sources peuvent jouer un rôle important en plus de celui des distances.

Ce programme a été mis en place pour étudier l'association de divers types d'expositions environnementales avec les risques de cancers pédiatriques, en particulier les leucémies, à partir de systèmes d'information géographique (géocodage). Il cible plus particulièrement :

- la proximité des sites nucléaires ;
- les radiations ionisantes environnementales ;
- l'exposition résidentielle aux UV ;
- la proximité des lignes à très haute tension ;
- la proximité des routes à grande circulation ;
- le voisinage d'activités agricoles.

GEOCAP est une étude cas-témoins qui couvre la France métropolitaine et utilise les informations relatives aux cas de moins de 15 ans enregistrés par le Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant (Clavel et coll., 2004). Cinq mille enfants sont échantillonnés chaque année par l'Insee de

façon aléatoire dans la population pédiatrique métropolitaine avec recueil de leurs âges et adresses, lesquelles sont ensuite traduites en coordonnées spatiales (latitude, longitude). Ces échantillons sont représentatifs de la population générale pédiatrique en termes d'âge, de nombre d'enfants vivant au foyer, de la taille et du degré d'urbanisation de la commune de résidence. La représentativité de l'échantillon est également vérifiée pour certaines variables socio-économiques des communes de résidence : revenu moyen, part d'ouvriers, part de résidents propriétaires, part de bacheliers, etc.

S'agissant de la proximité des centrales nucléaires, la géolocalisation permet de prendre en compte la position et la distance de la résidence des domiciles des sujets par rapport aux 19 centrales nucléaires concernées et les caractéristiques spécifiques des centrales. L'étude réalisée sur la période 2002-2007 a inclus 2 753 cas atteints de leucémie et 30 000 témoins de même profil (Sermage-Faure et coll., 2012). La dose à la moelle due aux rejets gazeux des installations a également été estimée. Le taux d'incidence standardisé (SIR) était de 1,9 lorsque la distance séparant la mairie de la commune à la centrale nucléaire était inférieure à 5 km (tableau III). De même, les résultats de l'étude cas-témoins ont mis en évidence un *odds ratio* (OR) de 1,9 [1,0-3,3] pour les enfants résidant à moins de 5 km de la centrale par comparaison à ceux vivant à 20 km ou au-delà (tableau IV). Les résultats étaient similaires quelle que soit la tranche d'âge des enfants. En particulier, le fait de restreindre l'analyse aux enfants de moins de 5 ans, moins susceptibles d'avoir déménagé depuis leur naissance, n'a pas modifié les résultats.

Contrairement aux observations faites dans l'étude antérieure de White-Koning et coll. (2004), on observe une possible augmentation du risque de leucémie aiguë chez les enfants résidant dans une zone située à moins de 5 km d'une centrale nucléaire. Toutefois, le zonage basé sur la dose à la moelle liée aux rejets gazeux a conduit à nouveau à des OR proches de 1 quelle que soit la dose de rejet gazeux estimée, estimations qui sont au demeurant très faibles (tableau V). De fait, la catégorisation des degrés d'exposition relatifs des sujets est modifiée quand on passe du zonage fondé sur la seule distance en cercles de 5, 10, 15 et 20 km autour de toutes les centrales au zonage basé sur l'estimation de la dose à la moelle liée aux rejets gazeux qui peut différer sensiblement en étendue d'une centrale à l'autre.

Ces observations suggèrent que l'excès d'incidence observé à proximité des centrales nucléaires (< 5 km) ne serait pas lié à un excès de la dose liée aux rejets gazeux. Ils pourraient s'expliquer par d'autres facteurs (démographiques, liés à la mobilité résidentielle ou au mode de vie) qui restent cependant à identifier et pour lesquels il faudrait pouvoir apprécier s'ils expliquent

Tableau III : Taux d'incidence standardisés (SIR) des leucémies de l'enfant selon la distance séparant la mairie de la commune de résidence d'une centrale nucléaire (2002-2007) (d'après Sermage-Faure et coll., 2012)

Proximité du site nucléaire (km)	Leucémies de l'enfant		
	Cas observés	Cas attendus	SIR [IC 95 %]
< 5	14	7,4	1,9 [1,0-3,2]
5-10	19	20,6	0,9 [0,6-1,4]
10-15	30	25,4	1,2 [0,8-1,7]
15-20	36	42,4	0,9 [0,6-1,2]

Tableau IV : Risque de leucémies de l'enfant selon la distance séparant le lieu de résidence d'une centrale nucléaire (étude cas-témoins) (d'après Sermage-Faure et coll., 2012)

Proximité du site nucléaire (km)	Risque de leucémies de l'enfant		
	Cas	Témoins	OR [IC 95 %]
< 5	14	80	1,9 [1,0-3,3]
5-10	17	213	0,9 [0,5-1,5]
10-15	27	320	0,9 [0,6-1,4]
15-20	41	447	1,0 [0,7-1,4]
≥ 20	2 654	28 940	1,0 Réf.

Tableau V : Risque de leucémies de l'enfant selon l'estimation de la dose à la moelle due aux rejets gazeux d'une centrale nucléaire (étude cas-témoins) (d'après Sermage-Faure et coll., 2012)

Estimation de la dose à la moelle (μ Sv)	Risque de leucémies de l'enfant		
	Cas	Témoins	OR [IC 95 %]
> 0,72	8	97	1,0 [0,5-2,1]
0,21-0,71	19	213	0,9 [0,5-1,5]
0,094-0,20	29	317	1,0 [0,7-1,5]
≤ 0,093	40	417	1,0 [0,7-1,4]
	2 657	28 956	1,0 Réf.

quantitativement les observations rapportées. Ils posent aussi la question de l'amélioration de l'estimation de l'exposition, notamment liée aux rejets liquides.

Exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle

En France, l'exposition annuelle aux rayonnements ionisants d'origine naturelle est de l'ordre de 2,4 mSv (Rannou et coll., 2006). Elle correspond à la moyenne mondiale. Elle inclut l'exposition au radon et aux rayonnements gamma cosmiques qui proviennent de l'espace et telluriques qui émanent du sol.

Exposition au radon

Le radon-222, gaz radioactif naturel, est produit par la désintégration du radium-226 descendant de l'uranium-238 présent dans les roches et les sols. Il est produit partout sur terre à partir de l'uranium contenu dans les formations géologiques constituant la croûte terrestre. Les facteurs contrôlant la concentration du radon dans l'air intérieur sont multiples et dépendent en particulier des caractéristiques architecturales des constructions mais également de leur ventilation. La désintégration du radon provoque l'émission de particules alpha. Différentes études ont permis des estimations du niveau d'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle, notamment des campagnes de mesure réalisées par l'IRSN sur l'ensemble du territoire français. L'exposition annuelle au radon est de l'ordre de 1,43 mSv (Rannou et coll., 2006).

Depuis la fin des années 1980, une vingtaine d'études de taille et qualité variables ont mis en relation les variations géographiques d'incidence des leucémies infantiles et adultes avec les radiations d'origine naturelle. La plupart concluent à une corrélation positive. Des revues portant spécifiquement sur les leucémies infantiles et la concentration de radon dans l'habitat dressent un constat similaire (Raaschou-Nielsen et coll., 2008 ; Tong et coll., 2012).

Sur la base des modèles de référence donnés par l'UNSCEAR, on a pu estimer qu'en France métropolitaine, 5,4 % (IC 95 % [0,01-11,3]) des cas de leucémie aiguë de la petite enfance pourraient être attribués à l'exposition au radon (Laurent et coll., 2013).

En France, les études réalisées à l'échelle métropolitaine ont été développées en deux temps différant à la fois :

- par la durée de la période considérée (une dizaine ou une vingtaine d'années) ;
- par la finesse des estimations des expositions : exposition moyenne au sein de 95 départements ou 348 zones d'emploi métropolitaines à partir des

campagnes de mesures réalisées par l'IRSN ou exposition modélisées à l'échelle des 36 626 communes par des méthodes géostatistiques à partir des données de ces campagnes en collaboration entre l'IRSN et le Centre de Géostatistique de l'École des Mines de Paris.

Deux études d'incidence portant sur une période d'une dizaine d'année (1990-1998 et 1990-2001), incluant 5 330 cas et réalisées à l'échelle des 95 départements ou 348 zones d'emploi ont évalué l'association potentielle de l'exposition résidentielle au radon avec la survenue d'une leucémie chez les enfants (Evrard et coll., 2005 ; Evrard et coll., 2006b). Il a été rapporté une association écologique modérée entre la concentration de radon et l'incidence de leucémie aiguë chez l'enfant, association statistiquement significative pour les leucémies myéloblastiques chez les enfants de moins de 10 ans ($P = 0,004$), mais sans association pour les leucémies lymphoblastiques ($P = 0,49$) (Evrard et coll., 2005).

Plus récemment, une étude d'incidence de plus grande envergure et sensiblement plus précise a été réalisée (Demoury et coll., 2017). Elle couvre une période de 20 ans (1990-2009) et porte sur 9 056 cas de leucémies de l'enfant. Elle est fondée sur une modélisation géostatistique des mesures de la concentration en radon, dans les domiciles, réalisées au niveau de finesse des 36 626 communes métropolitaines par l'IRSN en collaboration avec le Centre de Géostatistique de l'École des Mines de Paris. Cette étude ne met en évidence aucune association entre l'estimation de l'exposition résidentielle au radon et le risque de leucémie aiguë, quel que soit le sous-type de la pathologie leucémique et l'âge des enfants, avec des SIR très proches de 1 et nettement non significatifs. Les résultats de l'étude cas-témoins GEOCAP 2002-2007 sur l'association entre l'exposition au radon au domicile des 2 753 cas de leucémie aiguë et 30 000 témoins ne montrent pas non plus d'association de l'exposition au radon au diagnostic avec les leucémies de l'enfant (Demoury et coll., 2017).

Exposition aux rayonnements gamma cosmiques et telluriques

Les rayonnements gamma cosmiques proviennent de l'espace extra-terrestre et en particulier du soleil. L'exposition annuelle moyenne est de l'ordre de 0,28 mSv en France (Rannou et coll., 2006). Présents dans l'écorce terrestre, le thorium-232, l'uranium-235 et l'uranium-238 sont dotés de très longues durées de vie. Avec leurs produits de filiation, ces radionucléides sont responsables du rayonnement tellurique qui varie beaucoup selon la nature du sol et certains types de roches.

Les travaux successifs menés en France (Evrard et coll., 2006b ; Demoury et coll., 2017), couvrant de longues périodes et incluant de nombreux sujets, n'ont pas mis en évidence d'association entre l'exposition chronique aux rayonnements gamma naturels et la survenue d'une forme de leucémie infantile. Dans l'étude la plus récente et précise (Demoury et coll., 2017), les taux d'incidence standardisés (SIR) obtenus sur la période 1990-2009 pour l'ensemble des leucémies aiguës, les leucémies lymphoblastiques et les leucémies myéloblastiques, pour les différents groupes d'âge et en fonction des classes d'exposition aux rayonnements cosmiques et telluriques (nSv/h) dans les différentes municipalités, sont tous proches de l'unité. De même, l'étude cas-témoins GEOCAP sur l'association entre exposition aux rayonnements gamma d'origine cosmique et tellurique chez les 2 512 cas de leucémie aiguë et 27 263 témoins habitant dans une zone d'emploi où l'estimation de l'exposition a pu être calculée, ne montre aucun résultat significatif. Les résultats demeuraient inchangés lorsqu'étaient exclus les cas et témoins résidant à moins de 50 m d'une ligne à très haute tension ou habitant dans un périmètre de 5 km ou 20 km autour d'une centrale nucléaire.

Conclusion

Alors que l'exposition aux rayonnements ionisants à forte dose voire à dose modérée (au-dessus de 100 mSv) est reconnue comme étant un facteur de risque de survenue d'une leucémie aiguë chez l'enfant (Buffler et coll., 2005), la question demeure incertaine concernant les faibles doses, telles que l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle ou industrielle. Différentes études épidémiologiques ont analysé l'incidence des leucémies de l'enfant autour des sites nucléaires et quelques excès ont été trouvés, notamment sur le territoire britannique (Sharp et coll., 1996) et en Allemagne (Hoffmann et coll., 2007). Aucune hypothèse n'a été identifiée pour expliquer pleinement les associations observées. Parmi les études réalisées en France, celle de Sermage-Faure et coll. (2012) serait en faveur d'une possible augmentation du risque de leucémie aiguë chez les enfants résidant dans une zone proche d'une centrale nucléaire. Selon les auteurs, de telles observations pourraient être en lien avec des facteurs locaux spécifiques, mais la nature précise de ces facteurs et la réalité de leur influence sur les observations restent à établir.

S'agissant de l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle, les résultats des études réalisées en France ne semblent pas en faveur d'un rôle des expositions au radon ou aux rayonnements gamma cosmiques et telluriques dans les variations géographiques des taux d'incidence des leucémies de l'enfant.

Afin d'améliorer l'état des connaissances et affiner les conclusions, les résultats obtenus en France suggèrent, dans leur ensemble, de renforcer l'estimation des expositions de la population concernée, de rechercher des facteurs locaux pouvant expliquer l'augmentation d'incidence (facteurs démographiques dont la mobilité résidentielle, mode de vie, environnement, virus) et enfin de conduire des études collaboratives internationales à grande échelle.

RÉFÉRENCES

Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005 ; 23 : 60-75.

Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, *et al.* Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National registry of childhood leukaemia and lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004 ; 13 : 97-103.

Demoury C, Marquant F, Ielsch G, *et al.* Residential exposure to natural background radiation and risk of childhood acute leukemia in France, 1990-2009. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 714-20.

Evrard AS, Hémon D, Billon S, *et al.* Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev* 2005 ; 14 : 147-57.

Evrard AS, Hémon D, Morin A, *et al.* Childhood leukaemia incidence around French nuclear installations using geographic zoning based on gaseous discharge dose estimates. *Br J Cancer* 2006a ; 94 : 1342-47.

Evrard AS, Hémon D, Billon S, *et al.* Childhood leukemia incidence and exposure to indoor radon, terrestrial and cosmic gamma radiation. *Health Phys* 2006b ; 90 : 569-79.

Hoffmann W, Terschueren C, Richardson DB. Childhood leukemia in the vicinity of the Geesthacht nuclear establishments near Hamburg, Germany. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 947-52.

IARC. *Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans international agency for research on Cancer World Health Organization. Ionizing radiation, part 1: x- and gamma (γ)-radiation, and neutrons.* IARC, 2000.

Laurent O, Ancelet S, Richardson DB, *et al.* Potential impacts of radon, terrestrial gamma and cosmic rays on childhood leukemia in France: a quantitative risk assessment. *Radiat Environ Biophys* 2013 ; 52 : 195-209.

Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, *et al.* Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology* 2008 ; 19 : 536-43.

Rannou A, Aubert B, Scanff P. *Exposition de la population française aux rayonnements ionisants*. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, 2006.

Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S, *et al.* Childhood leukemia around French nuclear power plants: the Geocap study, 2002-2007. *Int J Cancer* 2012 ; 131 : E769-80.

Sharp L, Black RJ, Harkness EF, McKinney PA. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in the vicinity of nuclear sites in Scotland, 1968-93. *Occup Environ Med* 1996 ; 53 : 823-31.

Tong J, Qin LQ, Cao Y, *et al.* Environmental radon exposure and childhood leukemia. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2012 ; 15 : 332-47.

UNSCEAR. *Sources and effects of ionizing radiation: UNSCEAR 2000 report to the general assembly, with scientific annex*. Bernan Assoc, 2000.

White-Koning ML, Hémon D, Laurier D, *et al.* Incidence of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear sites in France, 1990-1998. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 916-22.

Annexes

Annexe 1 : Expertise collective Inserm : principes et méthode

L'Expertise collective Inserm¹⁴⁸ a pour mission d'établir un bilan des connaissances scientifiques sur un sujet donné dans le domaine de la santé à partir de l'analyse critique de la littérature scientifique internationale. Elle est réalisée à la demande d'institutions (ministères, organismes d'assurance maladie, agences sanitaires, etc.) souhaitant disposer des données récentes issues de la recherche utiles à leurs processus décisionnels en matière de politique publique.

L'expertise collective est une mission de l'Inserm depuis 1994. Près de quatre-vingts expertises collectives ont été réalisées dans de nombreux domaines de la santé. L'Inserm est garant des conditions dans lesquelles l'expertise est réalisée (pertinence des sources documentaires, qualification et indépendance des experts, transparence du processus) en accord avec sa Charte de l'expertise qui en définit la déontologie¹⁴⁹.

Le Pôle Expertise collective Inserm rattaché à l'Institut thématique Santé publique de l'Inserm assure la coordination scientifique et technique des expertises selon une procédure établie comprenant six étapes principales.

Instruction de la demande du commanditaire

La phase d'instruction permet de préciser la demande avec le commanditaire, de vérifier qu'il existe une littérature scientifique accessible sur la question posée et d'établir un cahier des charges qui définit le cadrage de l'expertise (périmètre et principales thématiques du sujet), sa durée et son budget à travers une convention signée entre le commanditaire et l'Inserm. La demande du commanditaire est traduite en questions scientifiques qui seront discutées et traitées par les experts.

148. Label déposé par l'Inserm

149. https://www.inserm.fr/sites/default/files/media/entity_documents/INSERM_CharteExpertise.pdf

Constitution d'un fonds documentaire

À partir de l'interrogation des bases de données bibliographiques internationales et du repérage de la littérature grise (rapports institutionnels, etc.), des articles et documents sont sélectionnés en fonction de leur pertinence pour répondre aux questions scientifiques du cahier des charges, puis sont remis aux experts. Ce fonds documentaire est actualisé durant l'expertise et complété par les experts selon leur champ de compétences.

Constitution du groupe multidisciplinaire d'experts

Pour chaque expertise, un groupe d'experts de 10 à 15 personnes est constitué. Sa composition tient compte d'une part des domaines scientifiques requis pour analyser la bibliographie et répondre aux questions posées, et d'autre part de la complémentarité des approches et des disciplines.

Les experts sont choisis dans l'ensemble de la communauté scientifique française et parfois internationale. Ce choix se fonde sur leurs compétences scientifiques attestées par leurs publications dans des revues à comité de lecture et la reconnaissance par leurs pairs. Les experts doivent être indépendants du partenaire commanditaire de l'expertise et de groupes de pression reconnus. Chaque expert doit compléter et signer avant le début de l'expertise une déclaration de lien d'intérêt conservée à l'Inserm.

La composition du groupe d'experts est validée par la Direction de l'Institut thématique Santé publique de l'Inserm.

Le travail des experts dure de 12 à 18 mois selon le volume de littérature à analyser et la complexité du sujet.

Analyse critique de la littérature par les experts

Au cours des réunions d'expertise, chaque expert est amené à présenter son analyse critique de la littérature qui est mise en débat dans le groupe. Cette analyse donne lieu à la rédaction des différents chapitres du rapport d'expertise dont l'articulation et la cohérence d'ensemble font l'objet d'une réflexion collective.

Des personnes extérieures au groupe d'experts peuvent être auditionnées pour apporter une approche ou un point de vue complémentaire. Selon la thématique, des rencontres avec les associations de la société civile peuvent être également organisées par le Pôle Expertise collective afin de prendre

connaissance des questions qui les préoccupent et des sources de données dont elles disposent.

Synthèse et recommandations

Une synthèse reprend les points essentiels de l'analyse de la littérature et en dégage les principaux constats et lignes de force.

La plupart des expertises collectives s'accompagnent de recommandations d'action ou de recherche destinées aux décideurs. Les recommandations, formulées par le groupe d'experts, s'appuient sur un argumentaire scientifique issu de l'analyse. L'évaluation de leur faisabilité et de leur acceptabilité sociale n'est généralement pas réalisée dans le cadre de la procédure d'expertise collective. Cette évaluation peut faire l'objet d'un autre type d'expertise.

Publication de l'expertise collective

Après remise au commanditaire, le rapport d'expertise constitué de l'analyse, de la synthèse et des recommandations est publié par l'Inserm.

En accord avec le commanditaire, plusieurs actions de communication peuvent être organisées : communiqué de presse, conférence de presse, colloque ouvert à différents acteurs concernés par le thème de l'expertise (associations de patients, professionnels, chercheurs, institutions, etc.).

Les rapports d'expertise sont disponibles en librairie et sont accessibles sur le site Internet de l'Inserm¹⁵⁰. Par ailleurs, la collection complète est disponible sur iPubli¹⁵¹, le site d'accès libre aux collections documentaires de l'Inserm.

150. <https://www.inserm.fr/information-en-sante/expertises-collectives>

151. <http://www.ipubli.inserm.fr>

Annexe 2 : Erreurs d'interprétation les plus fréquentes dans le cadre de la problématique de l'exposition aux rayonnements ionisants

D'un point de vue strictement scientifique, les questions posées par les retombées des essais nucléaires et leurs conséquences sanitaires combinent trois difficultés d'analyse majeures, inhérentes à la problématique de l'exposition aux radiations ionisantes et qui sont fréquemment la source de mésinterprétations :

- la difficulté liée à toute problématique concernant des événements radio-induits en général ;
- la difficulté liée à toute problématique concernant des événements radio-induits chez l'Homme ;
- la difficulté liée à toute problématique concernant des faibles doses de radiation.

La difficulté liée à toute problématique concernant des événements radio-induits en général

Les conséquences biologiques et cliniques d'une exposition aux radiations sont des phénomènes qui obéissent à une relation dose-effet spécifique (voir le chapitre 4 « Estimation de l'impact de l'exposition aux radiations ionisantes sur la santé des populations : approche épidémiologique générale »). Ainsi, un phénomène qui serait observé avec la même occurrence ou la même intensité quelle que soit la dose de radiation ne serait pas forcément imputable aux radiations. Une telle importance de la dose pour la survenue et la nature des phénomènes radio-induits rend la nécessité absolue d'une dosimétrie fiable. Ainsi, les exemples de cas rapportés et attribués aux radiations sans qu'aucune donnée dosimétrique ne soit associée doivent être considérés avec une grande prudence.

Un autre aspect spécifique aux phénomènes radio-induits est la nature stochastique des événements physico-chimiques précoces qui suivent une exposition aux radiations. En effet, les microdépôts d'énergie et le stress oxydatif qui leur est associé se distribuent spatialement de façon stochastique pour les irradiations externes et de façon isotropique pour les irradiations internes (voir le chapitre 11 « Mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans la réponse aux radiations ionisantes »). Ainsi, par exemple, dans les premières secondes post-irradiation, les dommages radio-induits de l'ADN se répartissent indifféremment sur tout le génome et donc les radiations ne peuvent toucher systématiquement les mêmes séquences. En conséquence, et nonobstant les spécificités des organes ou des tissus irradiés, la probabilité pour que les radiations soient responsables d'une même maladie monogénique est infime. À ce titre, l'incidence d'une maladie génétique après irradiation doit être systématiquement comparée à son incidence spontanée, en dehors de toute irradiation. En effet, il existe des cas rapportés où une maladie telle que la trisomie 21 (ou syndrome de Down) a été imputée à l'exposition aux radiations alors que les taux d'incidence pour les groupes irradiés restaient très inférieurs aux taux observés en l'absence d'irradiation.

La difficulté liée à toute problématique concernant des événements radio-induits chez l'Homme

Au cours de l'évolution, les espèces ont évolué vers des systèmes biologiques stables mais qui sont différemment armés pour faire face à des agressions physico-chimiques exogènes et relativement rares. Ainsi, les différents types de réponse aux radiations (radiosensibilité, radiosusceptibilité et radiodégénérescence) présentent une dépendance vis-à-vis de la dose et des espèces concernées. C'est pourquoi toute transposition à l'Homme des phénomènes observés chez les animaux, notamment en matière de malformations ou de cancers, est source de nombreuses erreurs. Par exemple, comme détaillé dans le chapitre 8 « Effets des radiations ionisantes sur la reproduction, le développement, et effets transgénérationnels », toutes les malformations issues de la tératogenèse observées chez certaines espèces animales, en particulier la souris, et attribuées aux radiations ne sont pas observables chez l'Homme du fait de sa grande radiosensibilité. Les arguments basés sur une tentative d'analogie simple avec les conséquences d'une exposition aux radiations pour de nombreux mammifères, voire des micro-organismes, sont très courants et cette dérive n'est fondée sur aucune documentation scientifique solide. Il faut rappeler que les relations dose-effet observées sur de très nombreux modèles animaux sont très variées et restent spécifiques à l'espèce et donc,

nonobstant les spécificités individuelles, le risque radio-induit n'obéit pas chez l'Homme aux mêmes lois liées à la dose que dans les autres espèces de mammifères.

Dans le même cadre, la notion de génération n'a pas le même sens chez l'Homme que chez les autres espèces : les aspects transgénérationnels éventuellement observés sur des animaux de laboratoire irradiés sur des dizaines de générations, le plus souvent provoquées expérimentalement, ne constituent pas la preuve de l'existence de ces mêmes effets chez l'Homme où les générations se succèdent tous les 30 ans environ. Ce point est d'autant plus important que de nombreuses interrogations concernent aujourd'hui la transmissibilité des effets radio-induits aux générations suivantes chez l'Homme et qu'un parallèle est fait trop fréquemment avec les données obtenues sur les animaux.

La difficulté liée à toute problématique concernant des faibles doses de radiation

La définition des faibles doses n'est pas très consensuelle¹⁵² car elle dépend des corps de métier (radiothérapeutes, radiologues, etc.). Mais généralement, il est considéré que des effets cliniques « notables » ou « significatifs » ou « visibles » ne sont plus observés pour des doses inférieures à 0,5 Gy. Par extension et en incluant les seuils de cancer radio-induit issus des études menées suite à l'accident nucléaire de Fukushima, cette valeur peut être fixée à 0,1 Gy (équivalent au seuil de 100 mSv pour les leucémies radio-induites) et définit schématiquement le domaine des « faibles doses ». Le tableau I rappelle quelques ordres de grandeur des expositions aux radiations ionisantes.

Les faibles doses de radiation (inférieures à 0,1 Gy) génèrent des événements spécifiques et rares dont les conséquences cliniques sont généralement le résultat de phénomènes stochastiques. Ainsi, la nature des effets des faibles doses fait qu'aucune extrapolation des phénomènes observés aux fortes doses n'est possible : l'un des exemples très représentatifs de cette assertion est celui de la radiosensibilité et de tout phénomène associé à la mort cellulaire qui ne sont observés qu'au-delà de 0,5 Gy. À l'inverse, les cancers radio-induits peuvent être observés pour des faibles doses comme pour des fortes doses mais en obéissant toujours à la relation dose-effet. Ainsi, plus la dose est faible, plus la probabilité d'occurrence des effets sera faible, ce qui pose

152. Voir par ex. : Perez AF, Devic C, Foray N. Les faibles doses de radiations : Vers une nouvelle lecture de l'évaluation du risque ? *Bulletin du cancer* 2015 ; 102 : 527-38.

Tableau I : Ordres de grandeur de dose reçue (en Gray) selon le type d'exposition

Dose reçue (ordre de grandeur)	Type d'exposition
20 Gy	Dose létale immédiate pour l'Homme (comprise entre 12 et 20 Gy)
2 Gy	Dose reçue pour une session de radiothérapie standard
0,2 Gy	Dose reçue pour une radiologie interventionnelle ou la pose de stent en cardiologie
20 mGy	Dose reçue pour un scanner thoracique
2 mGy	Dose glandulaire moyenne au sein pour un cliché de mammographie
0,2 mGy	Dose journalière reçue par un habitant de Ramsdar (Iran), l'endroit du monde ayant la plus forte radioactivité naturelle
20 µGy	Dose reçue pour un cliché de radiographie osseuse (par ex. poignet)
2 µGy	Dose journalière reçue par un habitant du Japon, l'endroit du monde ayant la plus faible radioactivité naturelle

à la fois le problème de la détectabilité des biomarqueurs utilisés et celui de la rigueur de l'analyse biostatistique et épidémiologique : aux faibles doses, la détectabilité réduite des biomarqueurs s'ajoute à la rareté des phénomènes radio-induits responsables d'une cancérisation. Concernant le premier point, comme décrit dans le chapitre 12 « Biomarqueurs de la réponse individuelle aux radiations et biomarqueurs associés aux cancers radio-induits », la connaissance des phénomènes intrinsèques et la sensibilité des biomarqueurs ne permettent pas aujourd'hui une quantification fiable des phénomènes radio-induits et donc de l'évaluation du risque. Concernant l'approche biostatistique, comme dans toute situation concernant des événements rares, la grandeur de la cohorte ou l'importance de l'échantillonnage doivent mathématiquement compenser la faible incidence des événements à identifier : une des limites majeures de la problématique concernant les faibles doses reste le nombre de cas à étudier, à identifier et à valider de façon rigoureuse.

EXPERTISE COLLECTIVE

Essais nucléaires et santé

Conséquences en Polynésie française

Les essais nucléaires atmosphériques réalisés par les États-Unis, l'ex Union soviétique, le Royaume-Uni, la Chine et la France entre 1945 et 1980 ont entraîné des retombées radioactives dans l'environnement. La question des conséquences de ces rayonnements ionisants sur la santé des populations exposées se pose depuis plusieurs décennies.

Cette expertise collective Inserm, sollicitée par le ministère de la Défense, a pour objectif d'évaluer les conséquences sanitaires des essais nucléaires atmosphériques menés par la France en Polynésie française entre 1966 et 1974. Afin d'explorer la relation éventuelle entre certaines pathologies et une exposition aux rayonnements ionisants, en particulier aux faibles doses, le groupe pluridisciplinaire d'experts spécialistes en sociologie, santé publique, épidémiologie, dosimétrie, radiobiologie et génétique, a analysé les connaissances scientifiques internationales disponibles sur les dommages sanitaires des essais nucléaires atmosphériques réalisés par les différents pays dont la France ; il s'est également intéressé aux effets sanitaires causés par d'autres types d'exposition aux rayonnements ionisants, ainsi qu'aux mécanismes biologiques sous-jacents et aux méthodes rétrospectives d'estimation des doses reçues.

À l'issue de cette analyse, le groupe d'experts propose des perspectives de recherche, de surveillance sanitaire et de veille scientifique afin d'améliorer l'évaluation et le suivi des conséquences des essais nucléaires sur la santé en Polynésie française.

Prix : 65 €
ISBN 978-2-7598-2472-4
ISSN 1264-1782

inserm.fr

