

**Rapport de la commission mixte**  
**Académie nationale de Médecine - Académie des Sciences**  
**chargée de l'évaluation des résultats des travaux de M. Florent de Vathaire**  
**concernant l'impact éventuel des essais nucléaires français sur l'incidence du**  
**cancer de la thyroïde dans les populations civiles de Polynésie**  
**exposées aux retombées radioactives.**

12 mars 2007

## Résumé

Le Ministre de la Défense a saisi l'Académie nationale de Médecine et l'Académie des sciences au sujet des travaux récemment annoncés par un chercheur de l'INSERM, Florent de Vathaire, concernant les effets éventuels des retombées des essais nucléaires en Polynésie sur l'incidence des cancers de la thyroïde dans les populations exposées. Les deux Académies ont constitué une commission mixte, présidée par le Professeur Maurice Tubiana pour l'Académie nationale de médecine et le professeur Alain-Jacques Valleron pour l'Académie des sciences. M. de Vathaire a été invité à présenter les résultats de son étude épidémiologique et dosimétrique qui n'étaient pas connus de la communauté scientifique. Il a participé à plusieurs réunions de la commission en acceptant une discussion approfondie de ses résultats.

M. de Vathaire s'était fixé, comme objectif la recherche d'un risque accru éventuel d'incidence des cancers de la thyroïde en Polynésie, lié à la dose de rayonnements ionisants à la thyroïde résultant des retombées des essais nucléaires. Son travail fut réalisé en utilisant une méthodologie épidémiologique consacrée par la communauté internationale et dont il a une bonne expérience personnelle. M. de Vathaire a déclaré que les résultats qu'il a obtenus montrent l'existence d'un risque augmenté de développer un cancer de la thyroïde pour les doses les plus élevées, même si en termes absolus le nombre de malades concernés reste faible (quelques cas).

La commission a validé la méthodologie utilisée mais a émis plusieurs réserves.

La dosimétrie présentée n'est pas convaincante du fait de son imprécision et des nombreuses hypothèses non validées sur lesquelles elle repose. Par ailleurs, on ne peut exclure que les personnes ayant présenté un cancer de la thyroïde aient déclaré leur consommation d'aliments potentiellement contaminés de façon différente des témoins, d'autant plus que l'interrogatoire portait sur une période déjà ancienne. En outre, par l'observation directe de la cicatrice de l'intervention chirurgicale réalisée pour traiter le cancer, les enquêteurs pouvaient éventuellement

avoir été en mesure d'identifier les cas par rapport aux témoins.

Ces réserves, ainsi que d'autres présentées dans le rapport concernant notamment des imprécisions dans les effectifs considérés, rendent difficile l'interprétation des résultats présentés par M. de Vathaire qui, en tout état de cause, ne concernent qu'un petit nombre de cas.

Si on peut regretter la démarche de communication inusuelle de M. de Vathaire qui ne s'est pas primitivement tournée vers la communauté scientifique, toutes les réserves qui viennent d'être mentionnées ne lui sont pas pour autant imputables. Il y a eu un défaut de transparence et peut-être des erreurs de collectes des données d'exposition des populations de la région.

La Commission recommande que tous les efforts soient faits pour que l'ensemble des données dosimétriques existantes soient désormais mis à la disposition de l'équipe de M. de Vathaire et qu'un soutien technique lui soit apporté sans délai par des services compétents, par exemple la DAM du CEA.

La Commission n'avait pas à se prononcer sur la réalité ou non d'une augmentation du risque de cancer thyroïdien due aux retombées des essais nucléaires (elle ne dispose d'ailleurs pas des données suffisantes pour le faire) mais seulement sur le travail de l'équipe de M de Vathaire.

Elle considère que, compte tenu de la faible significativité des résultats, de ses fortes réserves sur la reconstruction dosimétrique et sur certains points méthodologiques, les résultats présentés par l'équipe de M de Vathaire concernant une augmentation du risque de cancer thyroïdien liée aux essais nucléaires ne peuvent pas être considérés comme établis.

## **Introduction**

Le Ministre de la Défense a saisi l'Académie nationale de Médecine et l'Académie des sciences pour leur demander une évaluation des résultats d'un travail épidémiologique de M. Florent de Vathaire, annonçant avoir mis en évidence une relation entre l'exposition passée des populations civiles de Polynésie aux retombées des essais nucléaires français entre 1966 et 1974 et l'incidence du cancer de la thyroïde. Ses travaux avaient été annoncés et diffusés, de façon inusuelle, en dehors de la voie habituelle des publications scientifiques.

Une Commission mixte fut formée entre les deux Académies, présidée par le Professeur Maurice Tubiana pour l'Académie nationale de Médecine et par le Professeur Alain-Jacques Valleron pour l'Académie des sciences. La composition de la Commission était la suivante : pour l'Académie nationale de Médecine : le Professeur André Aurengo, le Professeur Hélène Sancho-Garnier et le Docteur Roland Masse ; pour l'Académie des sciences : le Professeur Roger Monier et le Professeur Robert Guillaumont. Deux experts extérieurs, le Docteur Jérôme Clerc et le Professeur Sylvia Richardson n'ont pu assister aux réunions, mais ont reçu l'ensemble des documents.

Ce rapport s'appuie sur les projets de publications de l'équipe de Florent de Vathaire, relatifs à l'impact des retombées des essais nucléaires en Polynésie sur l'incidence du cancer thyroïdien : étude dosimétrique et étude épidémiologique. S'agissant des données épidémiologiques, la Commission a pu examiner le manuscrit initial et une nouvelle version, communiquée le 18/02/2007, révisée à la suite des premières remarques de la Commission.

Les conclusions et recommandations de la Commission pourraient éventuellement être revues et complétées en fonction de nouveaux développements sur lesquels elle serait invitée à se prononcer.

## **Evaluation du contexte de travail de M. de Vathaire**

*Le chercheur responsable de la recherche en cause* : Florent de Vathaire est un épidémiologiste du cancer spécialisé dans le domaine des conséquences des expositions aux radiations ionisantes. Sa compétence est internationalement reconnue ainsi qu'en atteste son excellente liste de publications et le fait que, à l'issue d'une sélection compétitive il a été nommé Directeur d'une des rares unités de recherche de l'INSERM spécialisée dans l'épidémiologie du cancer. Il a notamment obtenu des résultats originaux montrant un risque accru de second cancer chez des personnes irradiées dans un but thérapeutique. Il est régulièrement invité à participer à des expertises dans son domaine, en particulier à la demande de l'Académie nationale de Médecine et/ou de l'Académie des sciences (par exemple à l'occasion du rapport récent sur l'effet des faibles

doses de radiations ionisantes sur la santé). Ses auditions par la Commission ont confirmé son excellente connaissance générale des problèmes posés par les relations entre les cancers et les effets des rayonnements. Il s'est montré très bien informé de la littérature concernant les effets des retombées secondaires aux essais nucléaires, notamment américains.

*Le financement du programme de recherche de M. de Vathaire* : M Florent de Vathaire travaille sur ce sujet depuis de nombreuses années (1995) date où il avait passé contrat avec la DIRCEN pour une étude d'épidémiologie géographique (dans laquelle il ne trouva pas d'incidence augmentée de l'ensemble des cancers), puis en 1997 dans un travail sur les leucémies de l'enfant qui fut financé par le Ministère de la Santé (étude qui fut également négative).

C'est en 1999 qu'il centra son intérêt sur le cancer de la thyroïde. Son idée était d'utiliser une méthodologie classique en épidémiologie (l'étude cas-témoins : voir plus bas), de réaliser un interrogatoire comparable chez les cas et chez les témoins portant sur leur lieu de séjour et leur consommation alimentaire au moment des essais, puis grâce à un modèle mathématique s'appuyant sur les données disponibles, de reconstruire les doses d'irradiation des cas et des témoins. Pour ce faire, il disposa à cette époque des données de l'UNSCEAR telles qu'elles avaient été transmises à cet organisme par le côté français. M. de Vathaire a déclaré à la Commission avoir écrit à l'époque au Cabinet du Ministère de la Défense en demandant si d'autres données que celles de l'UNSCEAR étaient disponibles pour son étude, mais n'avoir pas reçu de réponse alors que, d'après lui, ces données existaient.

Il est important de noter que ce programme de recherche, et donc sa méthodologie, ont été présentés pour financement à plusieurs organismes qui ont alors procédé à une évaluation scientifique indépendante : l'ARC (Association pour la recherche sur le cancer) en 2000; l'AFSSET (Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail) et le Comité de Radioprotection d'Electricité de France en 2004-2005. Tous ces organismes fonctionnent avec un Comité scientifique d'experts. Cela indique que la méthodologie utilisée par M. de Vathaire, notamment l'interrogatoire sur les consommations alimentaires rétrospectives qui soulève beaucoup d'objections de la Commission (cf. infra) n'a pas fait à l'époque l'objet de sérieuses réserves.

## **Résumé des discussions de la Commission**

La Commission s'est réunie une première fois le 23 novembre 2006. Par la suite, plusieurs réunions de travail ont eu lieu associant M. de Vathaire. Un travail en sous-commission a également été effectué plus spécifiquement sur le problème de la dosimétrie. Une dernière

réunion a eu lieu le 7 février 2007 où Monsieur R. Chiappini (DAM, CEA) et M. de Vathaire ont été conviés. Les réunions ont fait l'objet de comptes rendus et les conversations avec M de Vathaire ont été confirmées par courrier. L'ensemble des documents a été communiqué à tous les intéressés, membres de la Commission d'une part et M de Vathaire d'autre part. On peut donc considérer que les informations présentées dans ce rapport sont validées.

#### *Première présentation des résultats le 23 novembre 2006*

A la date de la première réunion, M de Vathaire a indiqué à la Commission qu'il avait d'une part adressé un article présentant les méthodes d'évaluation de doses (dosimétrie reconstructive) à un journal scientifique et d'autre part qu'il comptait envoyer le manuscrit de son travail épidémiologique à un journal clinique de grandes retombées internationales le Lancet. Une discussion approfondie eut lieu sur ce projet de publication et la Commission conseilla à M. de Vathaire de compléter et/ou d'améliorer plusieurs points, notamment en ce qui concernait la comparabilité des cas et des témoins, la prise en compte des décès et la dosimétrie (cf Annexe 1).

#### *Réunions intermédiaires*

Répondant à la demande de M. de Vathaire, la Commission a admis qu'il serait opportun de tenter de ne pas retarder exagérément la publication de ce travail compte tenu de l'investissement en crédits et en temps de M. de Vathaire et de son équipe.

#### *Réunion du 7 février 2007*

Les réunions tenues au cours de ces deux derniers mois ont fait ressortir les points suivants :

- 1) L'article de M. de Vathaire relatif à la dosimétrie n'a pas été accepté pour publication par la revue à laquelle il l'avait soumis. Il a indiqué que il souhaitait l'améliorer mais a fait remarquer qu'en pratique il n'avait plus le budget, ni la personne pour le faire (celle-ci est retournée aux Etats-Unis à l'issue de son contrat).
- 2) Répondant aux critiques de la Commission sur son étude dosimétrique, M de Vathaire a indiqué qu'il ne considérait pas que son travail permettrait de caractériser avec précision les doses reçues (qu'il pense être sous estimées d'un facteur qui pouvait aller jusqu'à 2 ou 3) et, par conséquent, de désigner à partir de quelle dose apparaît un risque accru de survenue d'un cancer de la thyroïde. Il jugea cependant que ce n'était pas l'objet de son travail. La Commission n'est pas d'accord sur ce point parce que le manuscrit indique implicitement une dose "à risque", alors que celle-ci –selon M. de Vathaire lui-même– peut-être sous estimée d'un facteur pouvant aller jusqu'à 3. Ce point est important car

L'affirmation d'une relation entre la dosimétrie et la survenue des cancers de la thyroïde pourrait susciter des craintes injustifiées dans d'autres populations dans des contextes apparentés. Le point de vue de la Commission est donc qu'une dosimétrie de qualité doit être impérativement réalisée (voir Annexe 2). Cette recommandation a été communiquée à M. de Vathaire.

- 3) M. de Vathaire considère que le but de son travail était de rechercher s'il y avait un excès significatif de cancers de la thyroïde lié à la dose reçue par la thyroïde dans la population exposée aux retombées des essais nucléaires et non pas de chercher à partir de quelle dose cet excès éventuel avait pu se manifester. Il a déclaré à la Commission qu'il considère avoir démontré cet excès qui correspondrait à quelques cas.
- 4) La Commission a considéré que la méthodologie d'études cas-témoins employée par M de Vathaire dans ce travail était conforme, sur le plan épidémiologique, à la méthodologie couramment utilisée pour évaluer l'effet de nombreuses expositions sur la santé. Il en a été de même pour les méthodes d'analyse des résultats.
- 5) La Commission a été, en revanche, très réservée sur les possibilités de reconstruire, à des années d'écart, un régime alimentaire passé, puis par un calcul fondé sur des modèles, à en inférer une dose reçue. Elle a noté, par exemple, que les feuilles de résultats détaillées que M de Vathaire lui a communiquées, montraient une consommation de légumes supérieure chez les malades à celle des témoins, consommation qui se traduit ensuite mathématiquement par une plus forte dose reçue. Cette affirmation a suscité deux réserves au sein de la commission. En premier lieu, on ne peut exclure que les « cas » (c'est-à-dire les sujets ayant développé un cancer de la thyroïde) aient déclaré des consommations beaucoup plus élevées que les « témoins, » parce qu'ils se savaient être des « cas ». Ce type de biais est redouté dans les études cas-témoins. Il faut aussi noter que les personnes ayant procédé aux interrogatoires savaient probablement qui étaient les « cas » et qui les témoins, au simple vu des traces de l'intervention chirurgicale. La seconde réserve tient au fait que sur la liste d'exposition communiquée par M de Vathaire, la Commission a été frappée par l'importance de la dose liée à la consommation de légumes, souvent de l'ordre de 90 % de l'exposition totale recalculée. Cette observation accroît la crainte du biais cité ci-dessus, ce qui n'aurait pas été le cas si la majeure partie de l'irradiation avait été environnementale.
- 6) La Commission a insisté sur le fait qui était bien établi, que l'incidence de cancer de la thyroïde était anormalement élevée en Polynésie, en dehors de toute irradiation, de façon

d'ailleurs encore inexpliquée. Le risque accru éventuel dû à une exposition ne peut se discuter en dehors de ce contexte. M. de Vathaire s'en est montré d'accord.

- 7) Si le problème, fondamentalement abordé par M de Vathaire, concerne les conséquences des observations qu'il a réalisées, il conviendra qu'il évalue l'ensemble du problème, et pas seulement ce qui a été observé jusqu'à aujourd'hui : combien prévoit-il dans l'avenir de nouveaux cancers de la thyroïde attribuables aux irradiations, en extrapolant à partir de ses résultats actuels supposés exacts ? M. de Vathaire a indiqué un chiffre d'une quinzaine de cas qui n'a pas convaincu la Commission compte tenu du raisonnement présenté (encore préliminaire). Une future extrapolation devra, pour être crédible, tenir compte des connaissances sur la latence entre exposition et cancer, de ce qu'on sait de la probabilité de cancer de la thyroïde après irradiation et d'une estimation précise des effectifs des populations réellement exposées à un tel risque.
- 8) La Commission a également identifié un grave problème lié au manque de transparence dans l'accès aux données qui est vraisemblablement à l'origine de certaines des difficultés actuelles d'interprétation des résultats et qu'il est sans doute encore possible de réparer. L'UNSCEAR ne disposait pas de l'ensemble des données d'irradiation (puisque des données classées dans le passé secret défense ne lui ont pas été communiquées). M de Vathaire a déclaré avoir réclamé, sans succès, l'accès à ces données (alors que, pourtant, il y eut un créneau de temps où elles étaient publiques). On peut regretter que plusieurs organismes en charge de données extrêmement sensibles n'aient pas mieux collaboré pour constituer une base de données indiscutable ouverte aux chercheurs. Actuellement, l'ensemble des données semble disponible mais le problème de la reconstruction de la dosimétrie à partir de ces données ne peut être abordé par M. de Vathaire seul, car il n'a plus les financements nécessaires pour un tel travail et le chercheur ayant effectué la précédente étude dosimétrique est reparti pour les Etats-Unis. Aussi la Commission recommande-t-elle que l'accès aux données soit permis à M. de Vathaire et que la reconstruction de la dosimétrie à partir de ces données puisse être réalisée par un organisme compétent, par exemple la DAM du CEA.

*Dernière version du manuscrit de M de Vathaire*

Celle-ci a été très récemment communiquée, à sa demande, à A.J. Valleron (le 18/02/2007) qui l'a transmise à l'ensemble de la Commission. Ce manuscrit ne diffère pas de façon importante du premier texte (celui discuté le 23 novembre). En particulier, il n'apporte pas d'éléments nouveaux concernant les critiques méthodologiques qui avaient été faites dès le 23

novembre, notamment sur la différence significative des taux de réponses entre des cas et des témoins (voir Annexe 1).

## Conclusions et recommandations

- 1- La Commission considère que l'option de M. de Vathaire, de traiter le problème de l'évaluation du risque éventuel de cancer de la thyroïde induit par l'exposition aux retombées radioactives lors des essais nucléaires réalisés en Polynésie par une étude cas-témoins était adéquate. Ce type d'étude est le plus couramment utilisé pour des problèmes comparables.
- 2- La Commission juge que la dosimétrie présentée n'est pas convaincante du fait de son imprécision, de la forte possibilité d'un biais d'anamnèse (portant sur une part très importante de la dose estimée) et des nombreuses hypothèses non validées sur lesquelles elle repose. Elle n'en place pas toute la responsabilité sur M. de Vathaire car il n'a pas pu avoir accès à toutes les données. Elle juge qu'il y a une leçon à tirer pour l'avenir concernant à la fois des collaborations entre les différents organismes et la transparence dans l'accès aux données.
- 3- La Commission émet quelques réserves importantes sur l'interprétation des résultats : impacts de la différence significative des taux de réponses entre cas et témoins, arbitraire possible des limites de doses choisies dans l'analyse logistique, existence de cas et de témoins nés après la période d'exposition, incertitudes sur les effectifs des cas et des témoins dans les différentes classes de doses.
- 4- La Commission considère que, compte tenu de la faible significativité des résultats, de ses fortes réserves sur la reconstruction dosimétrique et sur les points méthodologiques précisés ci-dessus, les résultats présentés par l'équipe de M de Vathaire affirmant une augmentation du risque de cancer thyroïdien liée aux essais nucléaires, ne peuvent pas être considérés comme établis.
- 5- La Commission recommande que tous les efforts soient faits pour que l'ensemble des données dosimétriques existantes soient désormais mis à la disposition de l'équipe de M. de Vathaire et qu'un soutien technique lui soit apporté sans délai par des services compétents, par exemple la DAM du CEA.



## **Annexe 1 : le choix du schéma « cas -témoins » pour l'évaluation du risque**

Cette annexe est centrée sur l'aspect épidémiologique du travail de M. de Vathaire ; l'aspect dosimétrique – qui en est évidemment indissociable- est détaillé dans l'annexe suivante.

L'évaluation ci-dessous s'appuie sur le dernier texte fourni par M. de Vathaire le 18 février 2007 mettant à jour celui qui avait été communiqué à la Commission au début de sa mission.

### **Le choix du schéma "cas-témoins" d'évaluation du risque**

Dans son travail, M. de Vathaire a choisi pour évaluer le risque de cancer de la thyroïde éventuellement associé aux retombées nucléaires d'utiliser une enquête "cas-témoins". Ce choix est raisonnable.

*Schéma de cohorte et de cas-témoins* : Pour évaluer un risque, les épidémiologistes disposent en effet de 2 schémas : l'enquête prospective (ou enquête par cohorte) dans laquelle on constitue 2 cohortes, l'une exposée et l'autre non exposée mais comparable à la première en dehors de l'exposition, et où on compare ensuite l'incidence de la maladie dans les 2 cohortes constituées. L'avantage de ce schéma est qu'il permet d'estimer séparément les risques des sujets exposés et non exposés (on parle de risques absolus) et, par conséquent, de mesurer la différence de risques entre les deux. Bien que le schéma de cohorte soit jugé le meilleur, un certain nombre d'inconvénients empêchent souvent de l'utiliser et lui font préférer le schéma cas-témoins. Le premier inconvénient est que le nombre de sujets nécessaires pour obtenir une précision statistique suffisante est souvent très grand, éventuellement plus grand que la population même qu'on peut atteindre. Par exemple, pour mettre en évidence une différence de risque de 2% chez les non exposés et 4% chez les exposés, il faudrait 2 cohortes d'environ 1600 sujets (pour une puissance de 90%). En théorie, dans un problème du type de celui qui nous occupe, la seule façon de faire serait de constituer 2 cohortes historiques de plusieurs milliers de sujets, l'une ayant résidé au moment des essais nucléaires sur des régions a priori exposées, l'autre totalement comparable sur le plan de l'âge, de l'ethnie, etc, mais ayant résidé sur des zones non exposées. Puis, si l'état civil de l'époque permettait de réaliser ces cohortes et s'il était possible maintenant de mettre les moyens suffisant pour retrouver le devenir de tous les individus ainsi définis, on pourrait en principe répondre à la question de façon optimale.

*Le schéma cas-témoin* : Comme le schéma par cohorte est en pratique impossible (nombre de sujets) ou très difficile à effectuer, l'évaluation des risques de cancer possiblement associés à des

expositions environnementales ou professionnelles est en général étudié comme l'a fait ici de M. de Vathaire, en utilisant le schéma cas-témoins. Dans ce schéma, les cas de la maladie étudiée (ici le cancer de la thyroïde) sont appariés à des témoins "comparables" et on compare l'exposition passée des cas et des témoins. L'étude cas-témoins a comme avantage, par rapport au schéma de cohorte, de permettre d'évaluer des risques concernant des maladies peu fréquentes à partir d'échantillons de taille raisonnable. Cependant, les études cas-témoins ne permettent pas d'estimer les risques absolus de maladies causées par l'exposition mais seulement le risque relatif des sujets exposés par rapport aux sujets non exposés. Quand l'exposition est une variable continue (dose d'irradiation, nombre de cigarettes fumées, quantité d'alcool bu, etc) on est en général mené (comme ici) à constituer des classes d'exposition dont l'une est la classe de référence "non exposés" (ici, les auteurs ont choisi moins de 10mGy) et de calculer des risques "relatifs" des sujets des autres classes par rapport à celui-ci. Noter que le choix de la limite de dose caractérisant les « non exposés » est arbitraire, et que par conséquent la robustesse des résultats présents face à cet arbitraire doit être testé (recommandation faite par la Commission). Si le schéma d'enquête cas-témoins est le plus utilisé pour traiter les problèmes du type de celui que l'équipe de M. de Vathaire traite, plusieurs pièges sont susceptibles de mettre en cause ces résultats et ils sont étudiés dans le paragraphe ci-après

### **Problèmes méthodologiques dans le schéma cas-témoins**

- **Défaut de puissance** : ce défaut survient quand a) il y a défaut de classement des cas ou des témoins (des cas ne sont pas des cancers de la thyroïde, ou des témoins en sont) : ceci peut être en cause ici en ce qui concerne les cas n'ont pas (encore) été vérifiés histologiquement. b) la taille de l'étude est insuffisante ici, elle est dictée par le nombre des cas (puisque tous ont été inclus) : avec environ 200 cas et 400 témoins, une étude cas et témoins peut étudier un facteur triplant le risque de cancer quand l'exposition au facteur de risque est de 5 % ; ici, il y a environ 5 % des témoins dont l'exposition. - Telle que calculée, mais vraisemblablement sous estimée – est supérieure au seuil choisi de 10mSv. Le triplement du risque de cancer de la thyroïde pour une dose aussi faible (et même toute augmentation du risque) n'a jusqu'ici jamais été démontré.
- **Une définition rigoureuse des cas et des témoins est nécessaire**. Ainsi, il faut éviter que les cas étudiés ne soient pas représentatifs de l'ensemble des cas. Ici, ce piège n'existe pas puisque l'équipe de M. de Vathaire a collationné exhaustivement tous les cas de cancers de la thyroïde. Les témoins doivent être appariés de façon à ne pas introduire de biais par rapport à la mesure de l'exposition (par exemple, si la définition des témoins avait été "un

sujet vivant à plus de 5000 km du cas et né le même jour," il aurait été par définition moins exposé que les cas...). ici, l'appariement s'est fait sur le registre de naissances grâce à un procédé aléatoire et on ne voit pas de biais possible à cette étape.

- *Une fois les cas et les témoins constitués, les informations doivent être recueillies de la même façon dans les deux groupes.* Pour commencer, ceci implique que tous les cas et tous les témoins soient étudiés, et que, si certains ne le sont pas, ils soient en même proportion chez les cas et les témoins et soient semblables pour ce qu'on peut connaître d'eux. Dans cette étude, cette condition n'est pas remplie ainsi que la Commission l'avait fait remarquer à M. de Vathaire lors de sa première audition et ainsi qu'il apparaît toujours dans son dernier manuscrit: sur 255 cas prévus de cancers de la thyroïde, 26 n'ont pas été inclus dont 5 pour refus de participation; sur les 458 témoins prévus, 85 n'ont pas été interrogé dont 29 ont refusé de participer à l'enquête. La proportion de refus de participation est donc plus forte (significativement sur le plan statistique) chez les témoins que chez les cas. Il s'agit d'une situation peu souhaitable dans une étude cas-témoins.
- *Absence de comparabilité des cas et des témoins dans les taux de réponse :* c'est le cas dans cette étude où la proportion des refus de réponse est significativement plus élevée chez les témoins que chez les cas. L'importance de ce biais avait été souligné à LM de Vathaire dès la première réunion mais son dernier manuscrit n'y apporte pas de réponse.
- *Un piège fréquent des études cas -témoins est le "biais d'anamnèse":* on désigne ainsi le fait que les malades peuvent (à cause de leur maladie) se souvenir différemment, et plus souvent, d'une exposition suspectée que les non malades (les témoins). Pour se garantir de ce biais, on recherche donc des critères objectifs, ne reposant pas sur l'interrogatoire. Il est difficile de dire si ce biais peut être exclu dans la présente étude : il est certain que les enquêteurs pouvaient immédiatement savoir s'ils avaient à faire à des cas (car les cas ont automatiquement la trace de leur intervention chirurgicale) ou s'ils avaient à faire à des témoins. La dose de radiation étant calculée indirectement à partir d'un interrogatoire diététique, on peut évidemment craindre que les cas aient déclaré plus de consommation d'aliments suspectés d'avoir contaminés que les témoins. Selon, M. de Vathaire les légumes –par exemple- dont la consommation est supérieure chez les cas à celle des témoins et qui, indirectement, expliquent une partie que la dose reçue par les cas n'étaient pas connus a priori dans la population comme un aliment susceptible d'être particulièrement contaminé. Cette opinion n'a pas été partagée dans la Commission dont plusieurs membres ont indiqué qu'au contraire des articles de journaux avaient insisté sur le risque potentiel induit par les légumes contaminés. La question de l'existence ou non

d'un biais d'anamnèse reste donc critique dans ce cas particulier.

### **L'analyse statistique des résultats**

Selon les résultats présentés par l'équipe de M. de Vathaire, les risques relatifs observés dans les différentes catégories montrent une tendance légèrement significative à augmenter avec la dose chez les personnes ayant été soumises aux retombées radioactives lorsque la dose est exprimée en répartissant des sujets dans les classes d'exposition (les tests ne sont plus significatifs si la dose est exprimée quantitativement).

- *Impact de l'erreur de mesure* : Par « erreur de mesure », on entend ici la différence entre la dosimétrie recalculée par M de Vathaire et sa vraie valeur inconnue. Des discussions approfondies ont eu lieu dans la Commission, menant à juger unanimement que la dosimétrie utilisée dans le travail de M. de Vathaire n'était pas satisfaisante pour les raisons indiquées dans l'annexe 3. Ceci pourrait-il expliquer les résultats? L'erreur de mesure est due au fait que les doses sont reconstituées à l'issu d'un processus très incertain dans lesquelles partant d'un interrogatoire diététique on extrapole dans le passé le régime de l'enfant au moment des retombées, etc. Il est donc utile de préciser que la réponse habituelle de l'épidémiologie est que l'existence de telles erreurs de mesures ne peut créer une différence significative dans la mesure où elle affecte de la même façon les cas et les témoins. Au contraire, si malgré une grande erreur de mesure on trouve une différence significative entre les expositions des deux groupes, la réponse de l'épidémiologiste est que la différence doit être vraisemblablement forte pour avoir pu être détectée malgré cette erreur de mesure.
- *Tests statistiques multiples?* Un argument susceptible de remettre en cause des différences significatives existe lorsque les auteurs d'un travail présentent un test statistique particulier (qui est significatif) mais ne présentent pas d'autres tests statistiques qu'ils ont fait et qui ne le sont pas. En effet, à répéter des tests on peut finir par en trouver un significatif. En l'occurrence, l'équipe de M. de Vathaire a employé la méthode statistique habituelle pour analyser le type de données auxquelles ils avaient à faire: la régression logistique conditionnelle. Pour mettre en œuvre cette technique, il faut définir des classes d'exposition et il y a là un arbitraire. M. de Vathaire a indiqué à la Commission qu'il avait essayé de nombreux choix de limites de classes et que, quels que soient ces choix, la différence significative existait toujours. Cependant, cette information importante ne figure pas dans le projet actuel d'article. Le critère utilisé pour mettre en évidence une différence entre les 2 groupes est celui de l'existence d'une tendance significative de

l'augmentation du risque en fonction de la dose. Il s'agit là d'une méthode classique utilisée pour obtenir plus de puissance dans la comparaison entre les cas et les témoins lorsqu'il y a de très petits effectifs, comme ici, dans chacune des classes. Notons cependant que les tests significatifs ne le sont –au mieux- que de justesse et que M. de Vathaire confirme dans son dernier manuscrit qu'il ne trouve pas de différence significative quand il utilise la dose comme une variable continue (et elle l'est) qu'il prenne un modèle linéaire, comme c'est classique ou un modèle linéaire quadratique (ce qui n'est pas aussi classique).

## **Conclusion**

Au total, le travail épidémiologique de l'équipe de M. de Vathaire utilise un schéma reconnu en épidémiologie environnemental; les résultats sont à la limite significatifs et leur force de conviction est diminuée par la non comparabilité des groupes témoins et cancers de la thyroïde ainsi que par l'hypothèse possible d'un biais d'interrogatoire. Sur le plan de la Santé Publique, la Commission n'est pas d'accord avec l'argument de M. de Vathaire selon lequel le but (et le résultat) principal est d'étudier si les populations exposées ont eu un sur risque, et non de caractériser à partir de quelle dose le sur risque éventuel existe. Au contraire, la Commission juge que c'est cette dose qui a un véritable intérêt. Aussi une réévaluation de la dosimétrie est indispensable.

## **Annexe 2 : évaluation de l'approche dosimétrique employée par M. de Vathaire**

L'étude dosimétrique, conduite par V. Drozdovitch, suit les étapes suivantes :

1. calcul du dépôt de radionucléides en Bq/m<sup>2</sup> (soit connu directement, soit estimé à partir de l'activité mesurée dans le lait ou de l'activité cumulée dans l'air) ; ce dépôt permet de remonter à l'activité cumulée dans l'air quand elle n'est pas connue ;
2. calcul de la dose à la thyroïde par inhalation (au moyen de l'activité cumulée calculée ou mesurée dans l'air) et de la dose par irradiation externe (très faible) ;
3. calcul de la dose par ingestion au moyen de coefficients de transferts dépôt => végétaux ou dépôt => lait et d'un modèle de contamination de l'eau de citerne utilisé pour les 77 personnes dont c'était la source de boisson. Les quantités ingérées sont dérivées d'un questionnaire qui porte sur l'alimentation à 15 ans, avec des coefficients pour en déduire

par proportionnalité la consommation à d'autres âges.

Les données que nous avons demandées à Florent de Vathaire le 27 novembre pour examiner en détail quelques cas précis ne nous ayant pas encore été communiquées. Nous souhaitons en particulier savoir où étaient les personnes au moment des tirs, quel âge elle avaient et ce qu'elles ont répondu au questionnaire alimentaire, pour suivre pas à pas le calcul de dose proposé par Drozdovitch et le confronter aux calculs de la DSND. Par ailleurs il conviendrait de comparer cette approche à celle utilisée par la DSND qui repose sur un modèle de retombée différent de celui de Drozdovitch. L'approche de la DSND nous paraît plus complète intégrant des données directement liées aux tirs. Toutefois elle ne prétend pas remonter aux doses individuelles. On voit donc qu'il y aurait intérêt à une confrontation des approches et des données pour mieux cerner les estimations de doses.

L'approche retenue par Drozdovitch a plusieurs faiblesses.

- Elle ne tient pas compte de la grande imprécision des données, coefficients, valeurs diverses utilisées dans les calculs et fait comme si leur valeur était parfaitement connue. Par exemple, la vitesse de dépôt sec est prise égale à  $1,76 \times 10^2$  m/s alors qu'elle varie entre 0,1 et 0,01 (facteur 10) selon des paramètres mal identifiés ; le modèle donne pour l'eau des citernes une valeur bien déterminée, mais à Tureia, après l'essai Encelade, elle a été mesurée le même jour sur des citernes différentes (traitées de la même manière par le modèle) à 70 ; 46 et 10 kBq/L, soit un facteur 7, cette eau donnant une dose à la thyroïde d'un enfant de 1 à 2 ans qui varie entre 3 et 21 mGy. L'activité dans l'air, les dépôts mesurés, l'activité dans les légumes ont des variations locales également très importantes (après le tir Aldebaran, selon qu'on consomme la base ou l'extrémité des feuilles d'une salade lavée mesurée au Gambier, l'activité varie entre 39 et 325 kBq/kg).
- Le calcul entièrement déterministe sans estimation de l'incertitude conduit par Drozdovitch pose un problème de fiabilité des résultats. Sous réserve d'un examen du détail des calculs de Drozdovitch en attente, ses estimations dosimétriques paraissent beaucoup plus faibles que celles estimées par la DSND. Les calculs de la DSND montrent également que l'imprécision des estimations dosimétrique est très importante, même en supposant une consommation alimentaire standardisée : 4 à 78 mGy au Gambier ou 4 à 27 mGy à Tureia pour la thyroïde d'un enfant de 1 an ; imprécision non quantifiée dans les estimations de Drozdovitch.

L'hypothèse sous-jacente à l'utilisation de ces estimations dans une étude cas-témoin est que leurs imprécisions, sources potentielles d'erreurs de classement entre les diverses

catégories de doses reçues, doivent se compenser les unes les autres et que, en définitive, les différences entre cas et témoins doivent apparaître statistiquement. Cette hypothèse est difficile à soutenir pour de très petits effectifs. Dans la seule classe où un risque significatif a été trouvé ( $> 20$  mGy) il y a seulement 5 cas et 3 témoins. Il est difficile d'affirmer que ces effectifs (critiques pour les résultats de l'étude épidémiologique) sont exacts avec une dosimétrie aussi imprécise.

- Certaines des hypothèses sur lesquelles reposent les estimations n'ont pas été testées alors que des données existent pour le faire. Par exemple, pour le tir Aldebaran, on dispose de données qui permettent de tester l'évolution de la contamination des végétaux ; pour le tir Encelade, les données permettent de tester le calcul croisé contamination de l'air / débit de dose / dépôts ou encore le modèle des citernes pour lesquelles on dispose de 5 à 7 mesures échelonnées pour chacune des trois citernes investiguées.
- Une part (qu'il serait important de préciser, mais la Commission n'a pas les données pour le faire) de la différence de dose entre les cas et les témoins repose sur une enquête alimentaire. Cette enquête porte sur la ration alimentaire à l'âge de 15 ans soit le plus souvent sur des faits vieux d'au moins 20 ans. L'interrogatoire n'a pas pu être fait à l'aveugle car les cas, ayant été opérés, sont immédiatement repérés par l'enquêteur polynésien. Il en résulte une forte possibilité de biais de mémorisation différentiel entre cas et témoins, piège classique des études cas-témoins.
- Le calcul de la ration alimentaire à tout âge en fonction du questionnaire sur l'alimentation à 15 ans repose sur des moyennes qui n'ont pas de valeur individuelle. Faute de disposer des données, il est impossible de savoir si cela a un impact important sur l'étude.

Tant que la Commission ne disposera pas de toutes les données et d'une dosimétrie individuelle plus robuste, il lui sera impossible de porter un jugement plus précis sur ces estimations dosimétriques. Leurs faiblesses sont cependant suffisamment importantes pour invalider les conclusions globales de l'étude cas-témoins qui ne reposent que sur elles.

Elles ont conduit la Commission à conseiller à Florent de Vathaire de ne pas soumettre le manuscrit de son étude épidémiologique à la revue Lancet comme il en avait l'intention, et à envisager une reprise complète des estimations dosimétriques, en prenant en compte l'ensemble des données (DSND, Drozodovitch) (voir recommandations).