

The logo for IRSN, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, is located in the top left corner. It consists of the letters 'IRSN' in a bold, sans-serif font, with 'IR' in red and 'SN' in blue. Below the letters, the full name of the institution is written in a smaller, black, sans-serif font.

**IRSN**

INSTITUT  
DE RADIOPROTECTION  
ET DE SÛRETÉ NUCLÉAIRE

# Actualisation du bilan de la cohorte Hiroshima Nagasaki et du bilan de Tchernobyl

Dominique Laurier

Journée de formation continue des médecins du travail  
habilités nucléaire

Vendredi 13 Mai 2005

# Survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki

# Etude des survivants des bombes de Hiroshima et Nagasaki

## Hiroshima

300 000 habitants  
06/08/45 - 15 kt  
90-120 000 décès

## Nagasaki

330 000 habitants  
09/08/45 - 21 kt  
60-80 000 décès

les 2 sexes – tous les ages (+ *in utero*) – débit de dose élevé

## **La Life Span Cohort Study**

suivi de 1950 à 2000  
étude de mortalité + incidence  
86 600 individus avec dose reconstituée  
47 685 décès (55%)



cancers radio-induits  
estimation des relations dose-effet  
période de latence entre l'exposition et l'apparition du risque  
effet de l'âge

# Etude des survivants des bombes de Hiroshima et Nagasaki : résultats récents

Preston DL *et al.* Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. Radiat Res. 2003

Preston DL *et al.* Dose response and temporal patterns of radiation-associated solid cancer risks. Health Phys. 2003

Yamada M *et al.* Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. Radiat Res. 2004

Preston DL *et al.* Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. Radiat Res. 2004

# Life Span Study : impact de la nouvelle dosimétrie

## Dosimétrie DS02 (RERF 2003, Preston 2004)

- Groupe international – 30 Physiciens – 5 ans de travail
- Améliorations
  - prise en compte du relief et de la composition des bâtiments pour le calcul des doses gamma
  - correction de la puissance et du point d'explosion à Hiroshima
  - re-estimation des doses dues aux neutrons thermiques
  - révision de la dosimétrie des neutrons de forte énergie (produits d'activation Cu)  
 Répond aux critiques sur la validité des doses neutron
- Impact
  - ↗ de 10% de la dose gamma
  - ↘ des doses dues aux neutrons surtout pour les distances > à 1 km de l'hypocentre (-30%)

## Prise en compte dans les estimations de risque

- à partir de 2004
- réduction des différences de risque / unité de dose entre les 2 villes
- ↘ ERR/Sv de l'ordre de 8% pour les cancers solides et pour les leucémies (Preston 2004)  
 Pas de remise en cause des estimations de risque antérieures

# Life Span Study : nouvelle dosimétrie

## Dosimétrie DS02

Dose colon	Effectifs	%
<0.005	38507	44,5
0.005 - 0.1	29960	34,6
0.1 - 0.2	5949	6,9
0.2 - 0.5	6380	7,4
0.5 - 1	3426	4,0
1 - 2	1764	2,0
2 +	625	0,7
Total	86611	

(d'après Preston 2004)

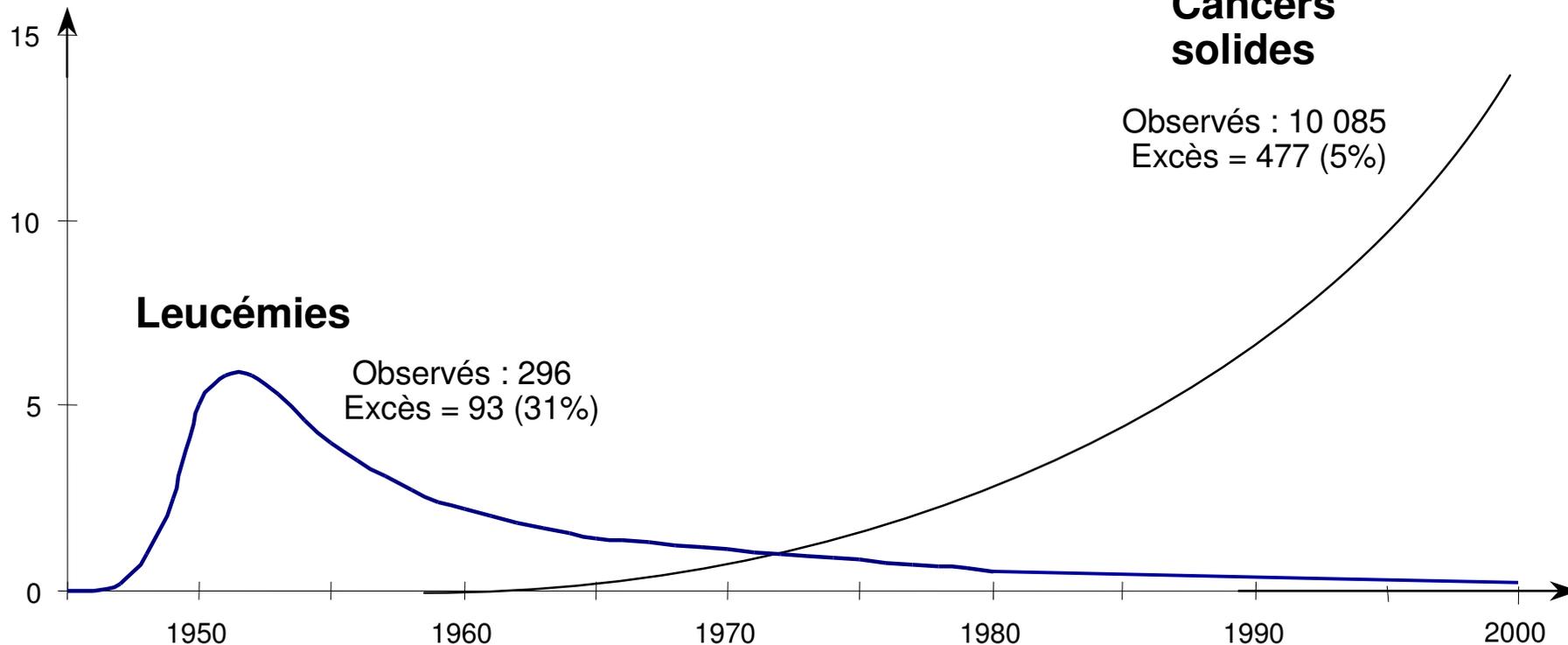
 80% avec dose inférieure à 100 mSv

# Mortalité par cancer chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Prolongation du suivi jusqu'en 2000 (Preston *et al.* Radiat Res 2004)

## Excès de risque

/10 000



mortalité 1950-2000, Preston 2004

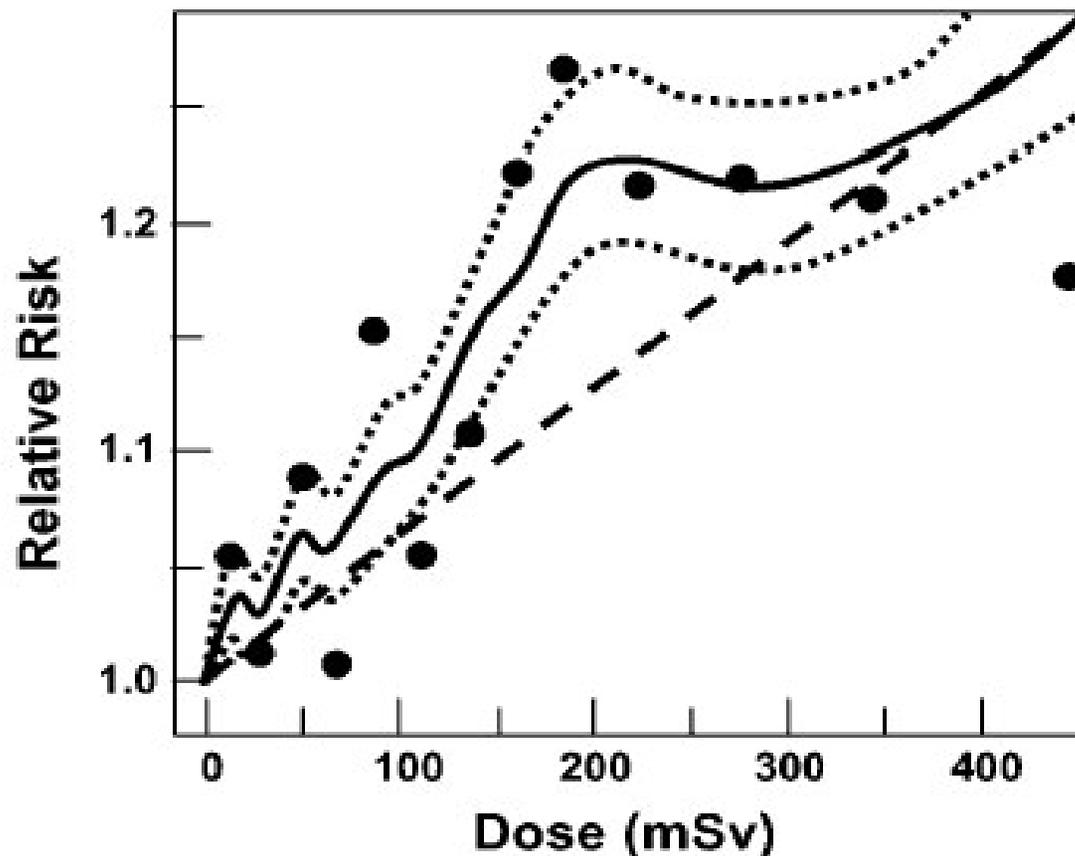
# Life Span Study

## Résultats - cancers solides (1950-2000)

- 10 085 décès dont 477 en excès (4,7 %)
- excès de risque persiste 50 ans après
- latence de 20 ans
- excès de risque proportionnel au taux de base (modèle relatif)
- relation dose-effet linéaire : excès de risque relatif de 42 % par Sievert
- excès significatif sur la zone de doses 0 - 125 mSv
- pas de diminution de la pente aux faibles doses
- décroissance du risque avec l'âge à l'exposition et avec l'âge atteint

# Life Span Study

## Risque relatif de cancers solides

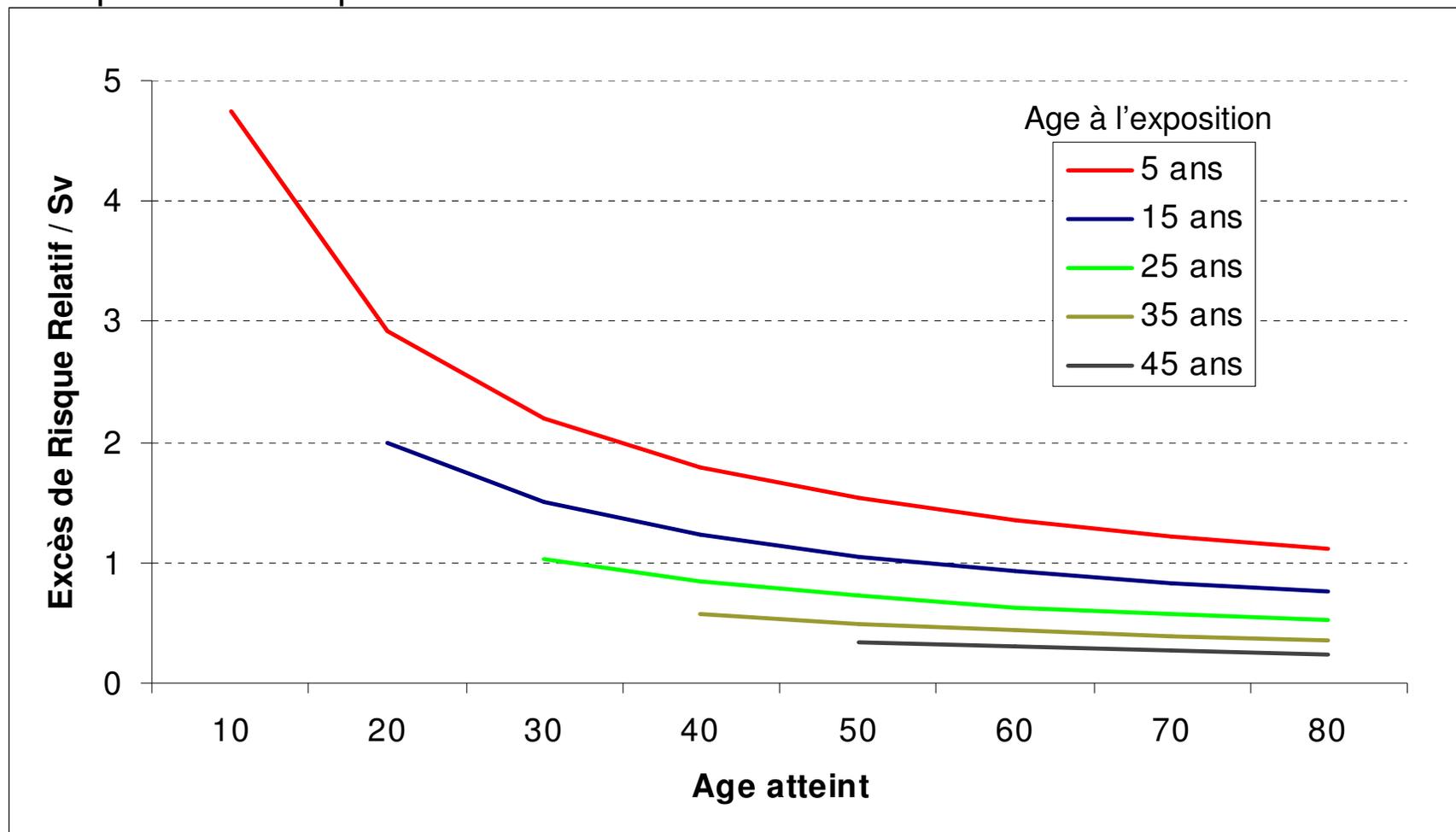


(Brenner et al. 2003)

Fig. 4. Estimated risks (relative to an unexposed individual) of solid cancer in atomic bomb survivors exposed to low radiation doses (12). Data points are placed at the mean of each dose category. The solid curve represents a weighted moving average of the points shown (dotted curves:  $\pm 1$  SE), and the dashed straight line is a linear risk estimate computed from all the data in the dose range from 0 to 2,000 mSv. Age-specific cancer rates from 1958 to 1994 are used, averaged over follow-up and gender.

# Life Span Study : Effet de l'âge à l'exposition et de l'âge atteint

Risque de décès par cancer solide



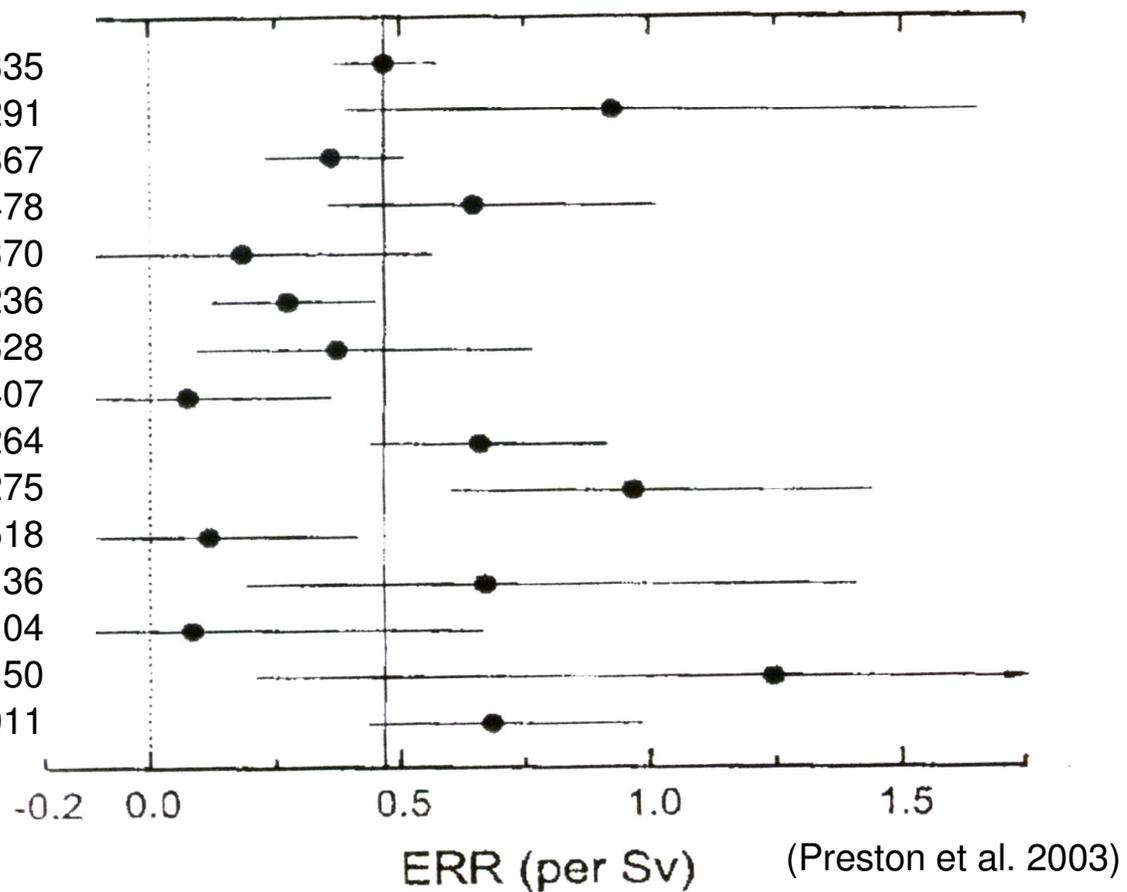
(Life Span Study, d'après Preston et al 2003)

# Life Span Study : Risque relatif par site de cancer

Excès de Risque Relatif par Sv  
et intervalle de confiance à 90%, 1950-1997

## Décès

Touts cancers solides	9 335
Oesophage	291
Estomac	2 867
Colon	478
Rectum	370
Foie	1 236
Vésicule biliaire	328
Pancréas	407
Poumon	1 264
Sein (F)	275
Utérus (F)	518
Ovaires (F)	136
Prostate (H)	104
Vessie	150
Autres cancers solides	911

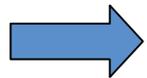


# Life Span Study :

## Modèle de risque par site de cancer

### Hétérogénéité entre les différents sites de cancer (Preston D 2003)

- Estomac : 2 867 décès observés, dont environ 100 attribuables aux radiations (3 %), faible effet de l'âge atteint
- Colon : 478 décès observés, dont environ 30 attribuables aux radiations (6 %), forte  $\searrow$  ERR/Sv avec l'âge atteint
- Foie : 1 236 décès observés, dont environ 50 attribuables aux radiations (4 %)
- Poumon : 1 264 décès observés, dont environ 100 attribuables aux radiations (8 %), faible  $\nearrow$  ERR/Sv avec l'âge à l'exposition, forte  $\nearrow$  ERR/Sv avec l'âge atteint corrigé par un ajustement sur le tabac (Pierce D 2003)
- Sein : 272 décès observés, dont environ 40 attribuables aux radiations (15 %), forte  $\searrow$  ERR/Sv avec âge à l'exposition (avant 20 ans) et avec âge atteint (>35 ans) (Preston D 2002, Land C 2003)



Il est nécessaire d'évaluer séparément les risques par sites de cancer lorsque c'est possible, plutôt que de considérer globalement les « cancers solides ».

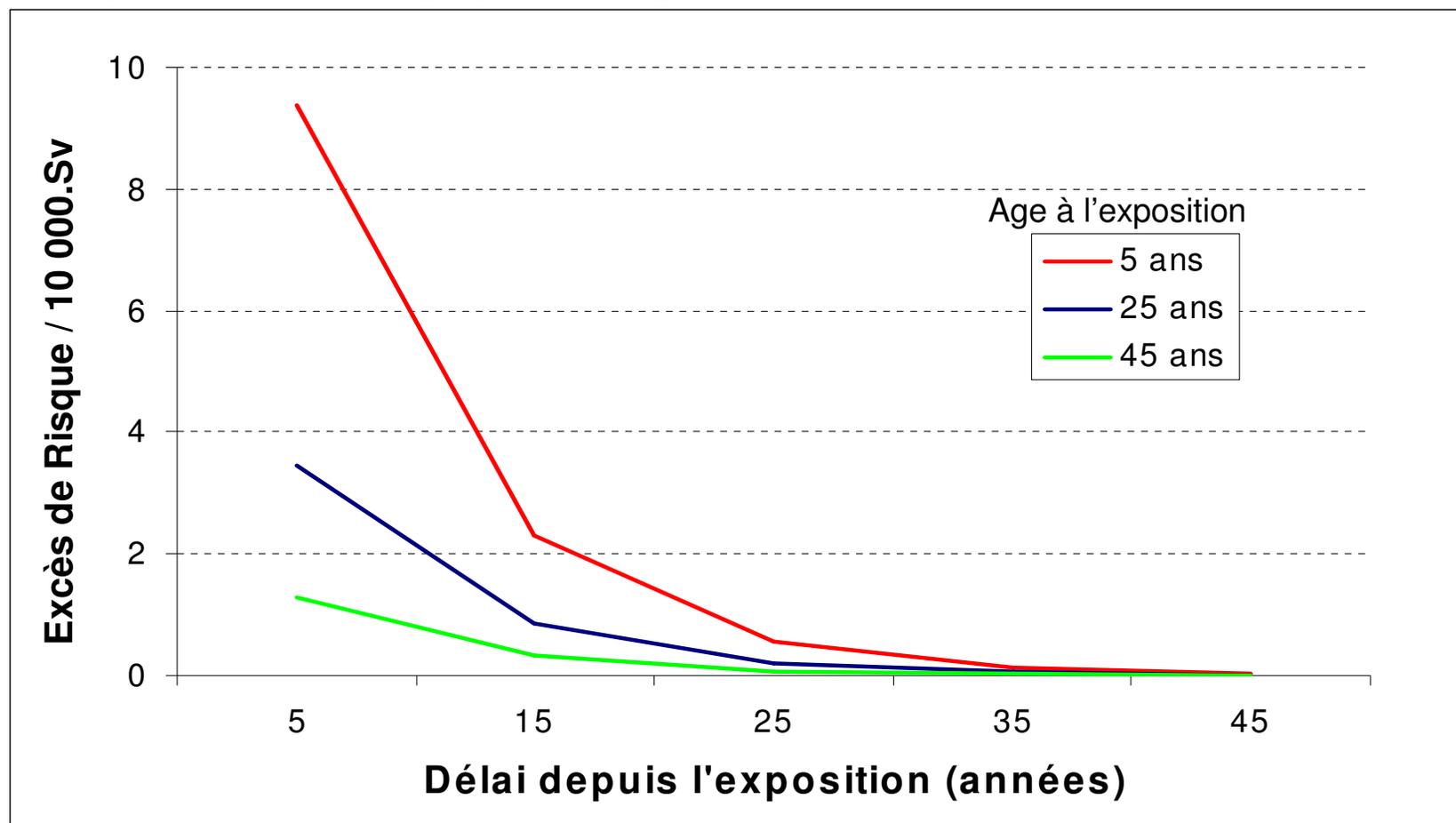
# Life Span Study

## Résultats - leucémies (1950-2000)

- 296 décès par leucémie dont 93 en excès (31,4 %)
- latence de 3 ans, pic à 6-8 ans
- 80 % des cas observés avant 1970
- excès de risque non proportionnel au taux de base (modèle additif)
- relation dose-effet linéaire quadratique (risque à 0,1 Sv 20 fois plus faible qu'à 1 Sv)
- excès de risque relatif de 400 % à 1 Sievert
- décroissance du risque avec l'âge à l'exposition et avec le délai depuis l'exposition

# Life Span Study : Effet de l'âge à l'exposition et du délai depuis l'exposition

Risque de leucémie lymphoïde aiguë



(Life Span Study, d'après Preston et al 1994)

# Life Span Study

## Résultats : Maladies non cancéreuses (1950-1997)

(Preston et al 2003)

- 31 881 décès dont 250 en excès (0,8 %)
- relation dose-effet linéaire : excès de risque relatif de 14 % par Sievert
- association significative sur la zone de doses 0-750 mSv
- ERR/Sv statistiquement significatif pour
  - **Maladies cardiaques**
  - **Accidents vasculaires-cérébraux**
  - **Maladies du système respiratoire**
  - **Maladies du système digestif**
  - **Maladies du sang et organes hématopoïétiques**

# Hiroshima - Nagasaki : mortalité non-cancer (1968-97)

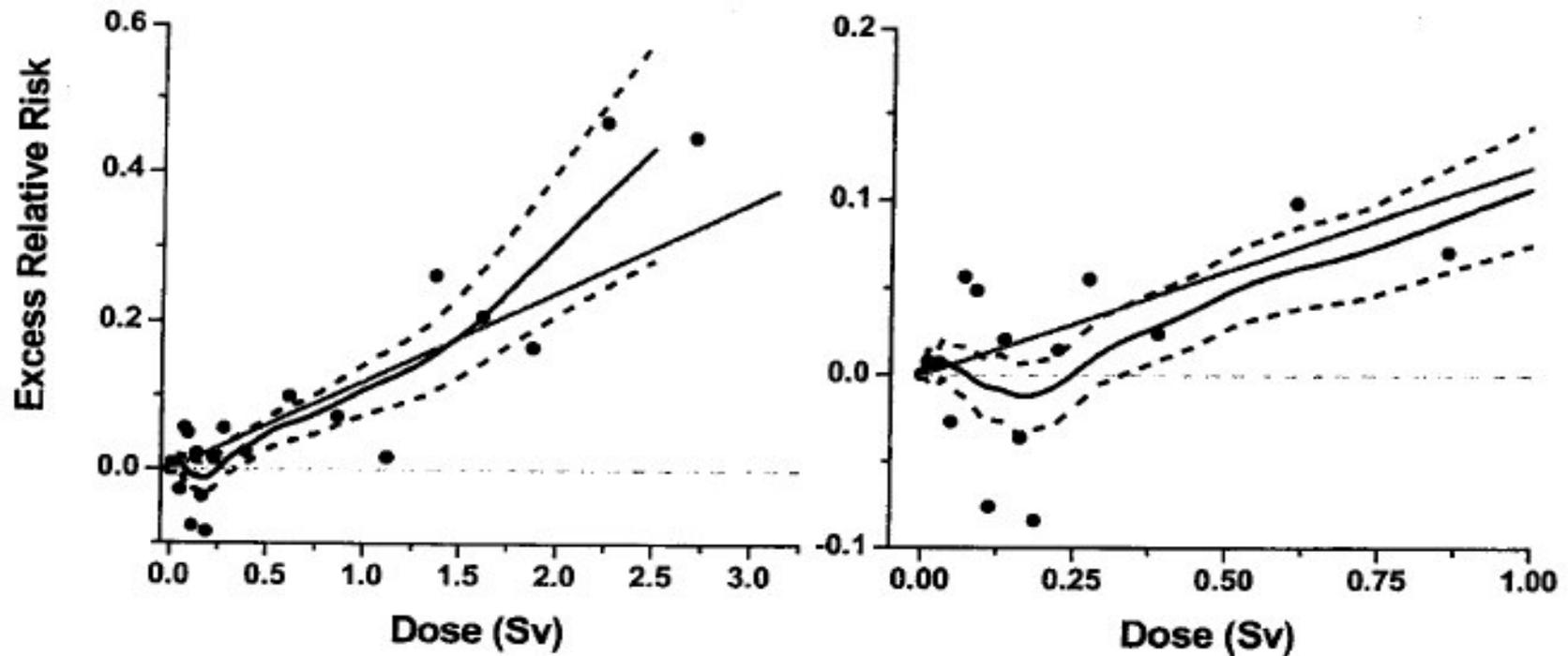


FIG. 10. Noncancer dose-response function for the period 1968–1997. The solid straight line indicates the fitted linear ERR model without any effect modification by age at exposure, sex or attained age. The points are dose category-specific ERR estimates, the solid curve is a smoothed estimate derived from the points, and the dashed lines indicate upper and lower one-standard-error bounds on the smoothed estimate. The right panel shows the low-dose portion of the dose-response function in more detail.

(Preston et al 2003)

# Adult Health Study : Incidence des pathologies non cancéreuses

## **Adult Health Study (Yamada et al. Rad Res 2004)**

1958-1998 (extension de 12 ans) - 10339 individus – DS86

Examen clinique tous les 2 ans

Enquêtes postales : historique tabagique et consommation d'alcool

## **Associations avec la dose à l'organe**

- Pathologies thyroïdiennes
- Hépatite chronique et cirrhose
- Myoma utérus (F)
- Cataracte
- Hypertension
- Infarctus du myocarde (ATB < 40 ans)
- Calculs des reins et des uretères (H)

Relations persistent après prise en compte de la consommation de tabac et d'alcool

# Etude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki : Apports des nouveaux résultats

## **Extension du suivi de mortalité de 10 ans - de l'incidence de 12 ans**

gain de puissance statistique

meilleure estimation de l'impact des facteurs dépendant du temps

 continuer le suivi

## **Cancers solides**

risque significatif à partir de la zone de doses 0-125 mSv

pas de réduction de la pente aux faibles doses

relation dose-effet compatible avec un modèle sans seuil

diminution du risque avec l'âge atteint (-20%/décade)

hétérogénéité du risque selon le site de cancer

 le risque ne se résume pas à un simple coefficient de risque constant vie entière

# Etude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki : Apports des nouveaux résultats

## **Leucémies**

confirmation d'un risque élevé par unité de dose  
effet important de l'âge à l'exposition et du délai depuis l'exposition  
pas de changement important / analyses antérieures

## **Pathologies non-cancer**

confirmation d'une augmentation du risque avec la dose  
importance de considérer les facteurs confondants  
attente de confirmation par d'autres études (McGale et Darby, radiat Res 2005)

## **Nouvelle dosimétrie**

réponse aux critiques sur les doses neutrons  
faible impact sur les estimations de risque (-8%)

# Accident de Tchernobyl

# Accident de Tchernobyl

**Accident** : 26 Avril 1986, 1 h 24

## Impact à court terme

- 600 travailleurs présents le 26 avril 1986
- 237 hospitalisations
- 134 syndromes aigus d'irradiation
- 42 décès immédiats

## Impact environnemental

- 50-150 millions de Ci
- principalement iode 131 et césium 137

## Etudes épidémiologiques

- Liquidateurs : > 500 000 travailleurs Dose  $\cong$  100 mSv
- Territoires contaminés : plusieurs millions d'individus  
Ukraine, Bélarus et Russie (zones dépôt  $^{137}\text{Cs}$  > 37.5 kBq/m<sup>2</sup>) Dose  $\cong$  10 mSv
- Hors CEI

# Conséquences de l'accident de Tchernobyl : Cancers de la thyroïde chez les enfants

- Excès de risque identifié dès 1992 en Bélarus
- Incidence mutipliée par 30 sur tout le Bélarus (x 100 à Gomel)
- incidence multipliée par 8 sur toute l'Ukraine (x 100 Nord Ukraine)
- Plus de 3000 cas observés aujourd'hui dans les territoires contaminés
- Excès plus fort chez les plus jeunes lors de l'accident (50% des cas <4 ans)
- Tumeurs invasives, essentiellement papillaires

➡ Excès réel, non explicable seulement par un biais de dépistage  
Vraisemblablement dû à l'Iode 131 (+ iodes vie courte + carence iodée ?)

# Conséquences de l'accident de Tchernobyl : Incidence des cancers de la thyroïde

## **Mahoney MC *et al.* Int J Epidemiol. 2004 (Belarus)**

augmentation toutes classes d'âge, mais surtout enfants  
augmentation des taux plus forte dans les zones d'exposition élevée

## **Heidenreich WF *et al.* J Radiol Prot. 2004 (Nord Ukraine)**

augmentation linéaire après un temps de latence de 5 ans chez les enfants

## **Davis S *et al.* Radiat res 2004 (Briansk, Russie)**

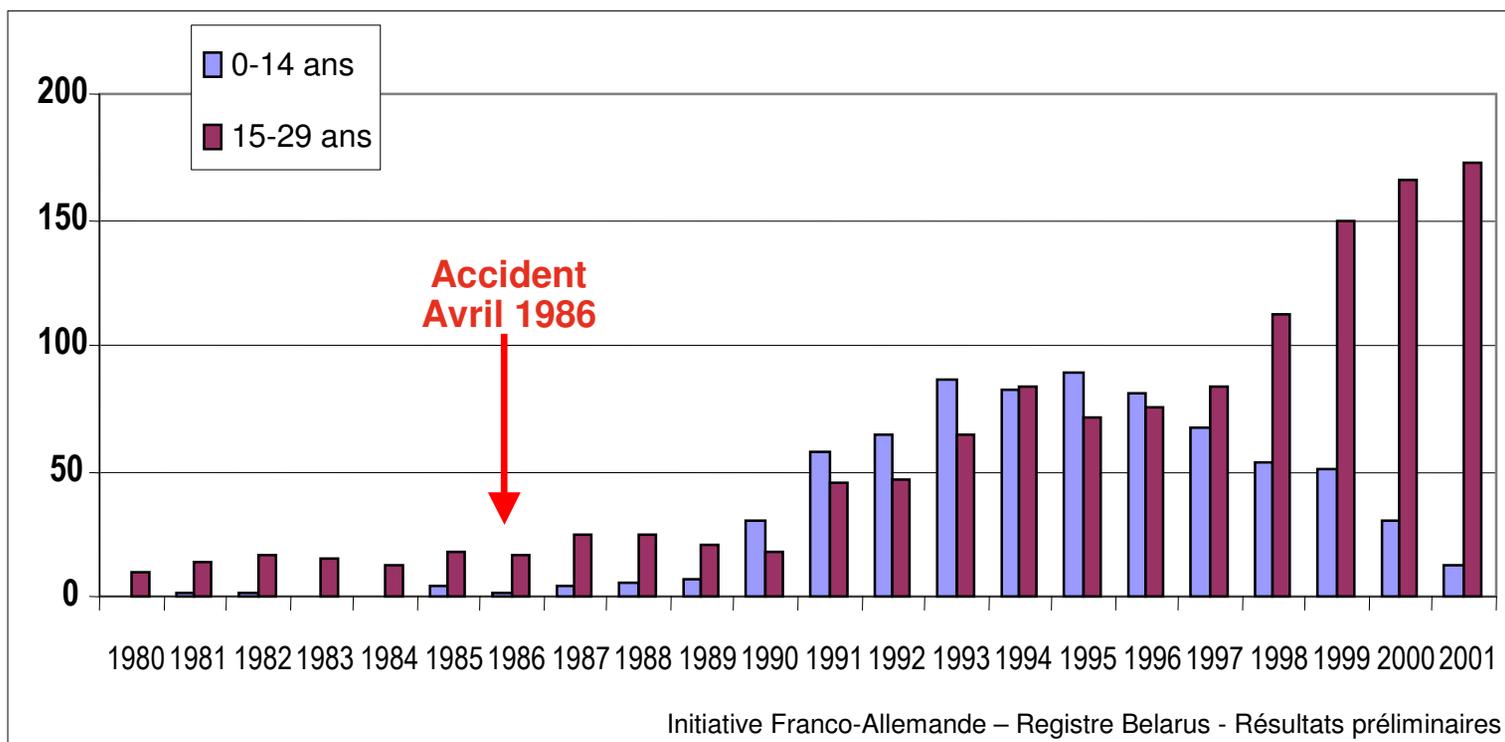
étude cas-témoins enfants (26 cas), tendance avec la dose thyroïde

## **Initiative Franco-Allemande pour Tchernobyl (Belarus, Ukraine, Russie)**

- Franc B, Valenty M, *et al.* Br J Cancer 2003 (Ukraine, Russie)  
travail de validation des diagnostics et des registres
- Ivanov VK *et al.* Health Phys. 2003 (Russie)  
augmentation temporelle mais sans lien avec l'exposition chez les adolescents et les adultes

# Conséquences de l'accident de Tchernobyl : Incidence des cancers de la thyroïde

## Initiative Franco-Allemande pour Tchernobyl (Belarus)



# Conséquences de l'accident de Tchernobyl : Autres effets

## Cancers solides

- Okeanov AE *et al.* Swiss Med Wkly 2004 (Belarus) : augmentation avec le temps et taux plus élevés à Gomel que dans zone témoin
- IFA (Belarus, Ukraine, Russie) : pas d'augmentation ni de différence avec l'exposition, sauf cancer du sein en Russie

## Leucémies

- Noshchenko AG *et al.* Int J Epidemiol. 2001 (Ukraine) : étude géographique
- Noshchenko AG *et al.* Int J Cancer 2002 (Ukraine) : étude cas-témoins enfants (98 cas) relation dose effet mais dosimétrie controversée
- Mahoney MC *et al.* Environ Health 2004 : protocole d'une étude cas-témoins internationale Russie-Ukraine-Belarus chez les enfants

## Pathologies thyroïdiennes

- Ivanov VK *et al.* Health Phys 2005 (Russie, 2500 enfants) : augmentation de la fréquence des goitres diffus (garçons) avec la dose

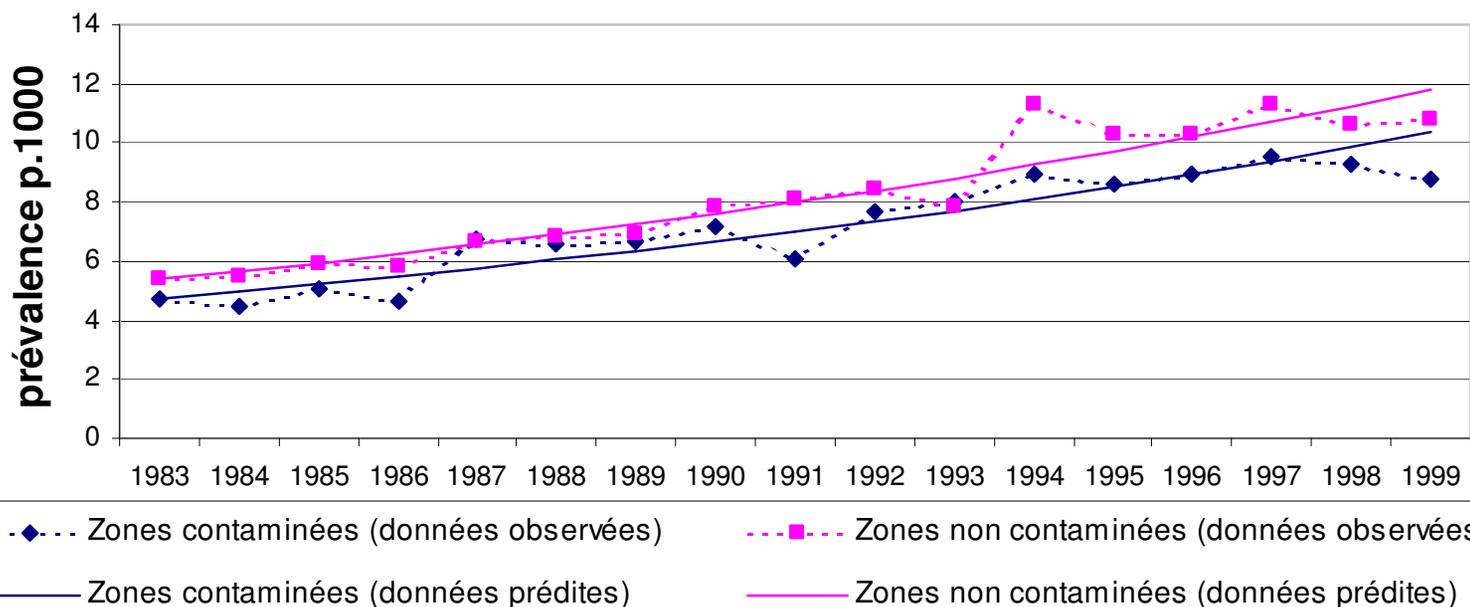
## Performances cognitives et comportementales

- Bar Joseph N *et al.* Am J Epidemiol 2004 (Israël, cohorte 1629 enfants) : pas de différence selon la région au moment de l'accident

# Conséquences de l'accident de Tchernobyl : Anomalies congénitales

Initiative Franco-Allemande pour Tchernobyl : registre national Bélarus depuis 1979

Prevalence à la naissance des 9 anomalies congénitales à déclaration obligatoire enregistrées dans 4 oblasts Belarus (Registre National Bélarus)



anomalies mutagènes (Trisomie 21, polydactylie, atrésie œsophage, atrésie anale)

anomalies tératogènes (fentes labiales, anencéphalie, Spina bifida, réduction des membres)

Lazjuk G et al. Reprod Toxicol 2003

# Etudes chez les Liquidateurs de Tchernobyl

## Cohortes de liquidateurs :

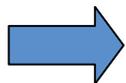
Russie, Bélarus, Ukraine, pays Baltes (Lituanie, Estonie)

## Résultats :

- Russes, Ukrainiens, Bélarusses : excès leucémies / population référence
- Estoniens (n=5000) : pas d'excès de cancers de la thyroïde ni de leucémies
- Russes (n>65000) : ↗ risque avec la dose pour les cancers solides et les maladies cardiovasculaires, pas pour les cancers de la thyroïde ni les leucémies

## Limites :

- Définition de la population (vérification des inclusions, qualité du suivi)
- Identification des cas (vérification des diagnostics, exhaustivité)
- Reconstruction des expositions (lieu et date de présence, type de travail)
- Estimation des risques (qualité des taux de référence externes, démographie)



Résultats actuels non fiables

Se tournent maintenant vers des études cas-témoins nichées

Etude internationale Baltes, Bélarusses, Russes (136 cas, 595 témoins)

# Accident de Tchernobyl : Conclusion

## **Conséquences observées**

- augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde chez les enfants, très forte et précoce
- Pas d'augmentation confirmée du risque de leucémies, de cancers solides ni de malformations congénitales
- autres problèmes de santé rapportés, liés ou non aux rayonnements ionisants

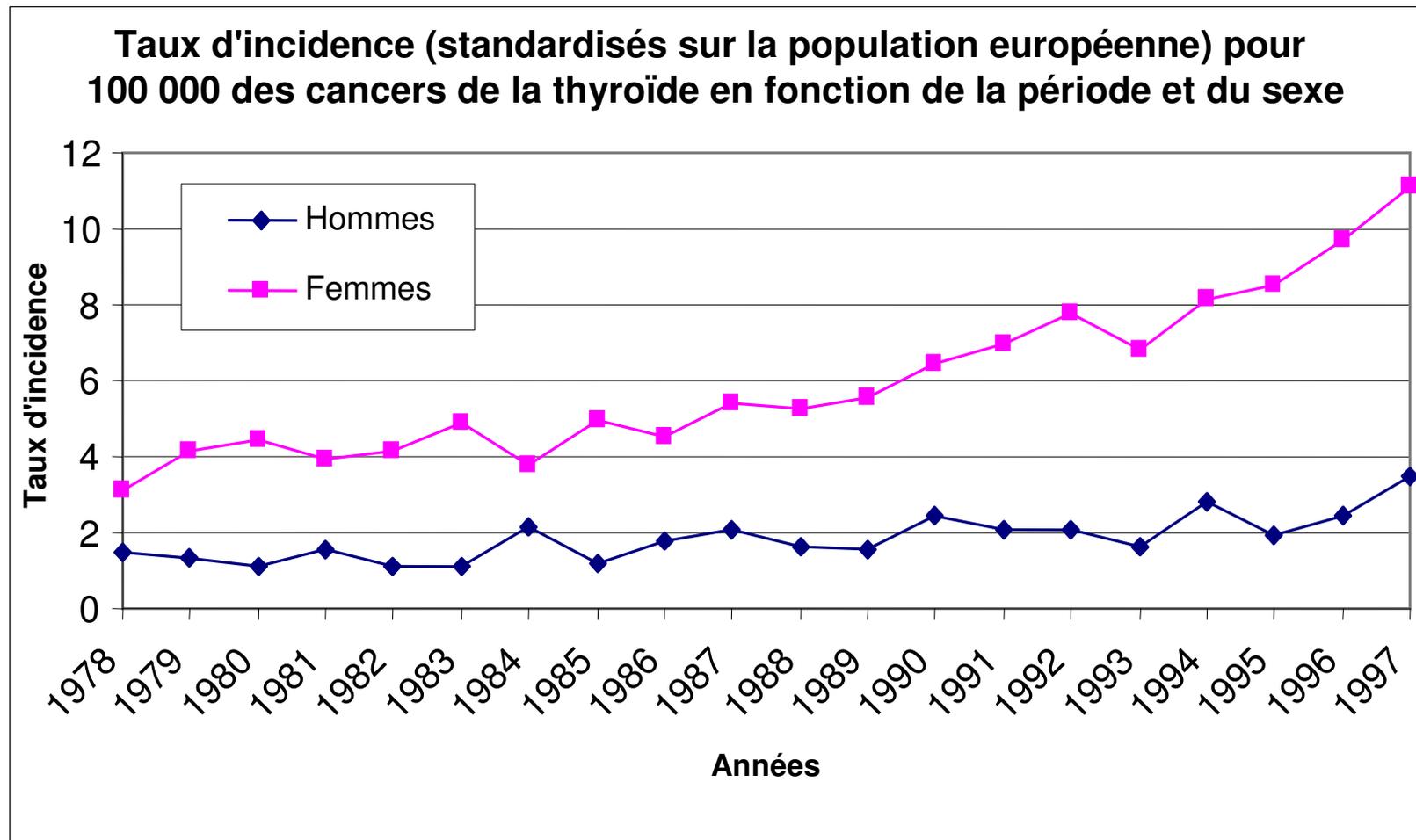
## **Conséquences sanitaires encore mal cernées**

- temps de latence des cancers
- retard des études épidémiologiques
- données perdues, doutes sur la qualité des données recueillies
- manque de données sanitaires de référence

## **Perspectives**

- déterminer les agents responsables, nécessité d'études coordonnées, continuation du suivi
- attente des études cas-témoins en cours sur leucémies et cancer de la thyroïde
- nécessité d'une préparation à la mise place d'études épidémiologiques post-accidentelles

# Risque de cancer de la thyroïde en France



# Risque de cancer de la thyroïde en France : Evaluation Quantitative des Risques Sanitaires

## Estimer le nombre de cas attribuable aux doses dues aux retombées de l'accident de Tchernobyl en France

- utiliser les connaissances acquises (coefficients de risque de la littérature)
- prendre en compte les incertitudes
- considérer l'évolution des taux de base

➡ Verger P et Cherie-Challine L. Rapport IRSN-InVS 2000  
Verger P *et al.* Health Physics 2003  
Catelinois O *et al.* Health Physics 2004  
Catelinois O *et al.* Risk Analysis 2005

- ➡
- Nombre de cas en excès faible par rapport aux nombre de cas spontanés
  - Variabilité du taux d'incidence spontanée potentiellement plus importante que le risque attribuable aux rayonnements ionisants
  - Excès faible, difficilement à mettre en évidence par une étude épidémiologique

# Risque de cancer de la thyroïde en France

## **Commission multidisciplinaire sur le cancer de la thyroïde :**

- Rapport InVS 2002 : recommandations pour l'amélioration du dispositif de surveillance nationale des cancers thyroïdiens
- Leenhardt L *et al.* Thyroid 2004
  - « augmentation réelle, due principalement à des tumeurs de types papillaires et à un accroissement des micro-carcinomes
  - « les données épidémiologiques ne sont pas en faveur d'un lien avec l'accident de Tchernobyl

## **Nov 2003 : appel à propositions de recherche**

en vue de la réalisation d'une étude épidémiologique sur les facteurs de risque des cancers différenciés de la thyroïde



5 projets en cours : résultats en 2008