

# Quel mode d'emploi pour comparer 2 études épidémiologiques ? UN EXEMPLE :

Mortalité des travailleurs exposés aux rayonnements ionisants : Comparaison entre le Canada et la France

A.BEHAR

[**NDLR** : *Il s'agit ici de comparer la première étude de 1998 au Canada (1) à celle de l'IRSN en France de 2017 (2), un exercice pratique pour mieux comprendre les pièges, les difficultés mais aussi les avantages de ce type de comparaison. Autrement dit, pourquoi il faut rester critique et prudent avant d'utiliser les conclusions proposées*]

## 1-PREMIÈRE ÉTAPE : Différences et similitudes des 2 populations étudiées :

Comment apprécier le choix d'une population particulière objet de l'étude, ici de travailleurs exposés aux rayonnements ionisants *versus* la population totale du pays concerné ?

L'APPROCHE QUANTITATIVE; Il ne faut pas se laisser impressionner par le nombre de sujets recrutés mais réfléchir sur les différences : Elles concernent d'abord LES EFFECTIFS: 206.620 sujets pour le Canada, 59.004 pour la France. Attention l'effectif Canadien est comparé à une population globale canadienne de 39 millions alors que la population française est de 67 millions, ce qui rend encore plus efficace l'étude canadienne.

L'APPROCHE QUALITATIVE : Elle permet de répondre aux interrogations soulevées par la disparité des effectifs. Derrière la disproportion des chiffres il y a surtout une différence qualitative ; L'étude canadienne comprend **tous** les travailleurs soumis aux rayonnements ionisants, ceux de l'industrie et des centres d'études, centrales comprises , avec les travailleurs de la maintenance, mais aussi les dentistes et collaborateurs, 43 240, et les utilisateurs en médecine : 73.060. Il ne reste que 38% des effectifs pour leur CEA, et 6% pour les centrales. L'étude française ne concerne que le CEA, AREVA et EDF sans *les travailleurs de la maintenance*, les plus exposés **et sans les établissements militaires**. Il faut en tenir compte avant même la lecture des résultats.

## 2<sup>ème</sup> ÉTAPE : Quel est le critère de référence pour l'étude ?

Les enquêtes de ce type se font obligatoirement en fonction d'un seul paramètre mesuré ; la taille et le poids, le taux de cholestérol, Il s'agit ici de la dose de rayonnements externes exprimée en Sievert (Sv) c'est à dire en mesure du détriment causé par le dépôt dans chaque corps humain, de l'énergie absorbée après la traversée des rayons ionisants. Une première approche pour avoir une idée des similitudes ou des différences entre les deux études reste l'appréciation de *la dose moyenne cumulée* sur un délai comparable, par exemple 40 ans dans les 2 études exprimée en mSv.

LES DOSES MOYENNES : dans les 2 séries, elles ne concernent QUE l'irradiation externe et rien pour la contamination interne (Sauf une petite tentative pour le tritium pour les canadiens). Même la part des

neutrons, avec un détriment biologique très élevé, est écartée. Il y a une grande différence entre le Canada et la France: la dose moyenne est : 5.69 mSv versus 18.4 mSv pour la France. Mais ce grand écart s'explique par la nature des populations étudiées : la preuve, la dose moyenne dans les centrales nucléaires au Canada est de 20.3 mSv, comparable à celle de la France. Il y a donc un effet de dilution dans la série canadienne, ce qui confirme l'importance préalable des données qualitatives ci dessus.

### **3<sup>ème</sup> ÉTAPE : MORTALITÉ OU MORBIDITÉ ?**

Le choix est ici la mortalité d'où une première objection sur la prise en compte des différences chiffrées entre les deux études : en 1998 la mortalité globale de tous les cancers par exemple est nettement plus élevée dans ces 2 pays développés qu'en 2017 eu égard aux progrès thérapeutiques. Il faudra garder en tête cette notion dans l'examen des résultats : LA MORTALITÉ GLOBALE : est égale à 5.426/206.620 au Canada versus 6.510/59.004 pour la France. Soit 2.6% au Canada contre 11% en France, malgré l'amélioration globale de la survie ! Il y a bien un effet de dilution au Canada

### **4<sup>ème</sup> ÉTAPE, L'EXAMEN DÉTAILLÉ DES RÉSULTATS, quel point de repère ?**

L'idée de base de ces études avec des effectifs importants est de dégager plus précisément les similitudes avec la population du pays ou les différences statistiquement significatives. On utilise pour cela le risque relatif\* et, pour faciliter la lecture des résultats, l'excès de risque relatif \* qui répond tout de suite à la question : existe-il un effet des rayonnements ionisants sur l'augmentation de fréquence de telle ou telle pathologie ? Il suffit que l'ERR soit supérieur à 1.

L'EXCES DE RISQUE RELATIF GLOBAL : Les canadiens, eu égard à leur dose moyenne très faible, ont calculé les différents indices "ERR pour 10 mSv" alors que les français en sont restés pour 1 Sv. Résultat : pour l'ERR il est = à 2.5 pour les hommes et de 5.5 pour les femmes au Canada, ce qui confirme une mortalité plus forte pour la cohorte canadienne vs / la population totale du Canada. A noter l'EER des centrales à 3,3 **et pour le nucléaire militaire : 8.1 pour 10 mSv**. Ces résultats contrastent avec le SMRs des hommes : 0,586 et des femmes : 0.618, en accord avec "l'effet bonne santé". Nous allons revenir sur ces 2 questions ci dessous. Malheureusement l'étude française ne mentionne pas l'ERR global, mais uniquement le SMRs tous sexes confondus : 0,60, comparable au SMRs global canadien, malgré les différences d'effectifs et de caractéristiques des 2 cohortes. Or le SMRs pose question.

LA QUESTION DU SMRs. Le "standardized mortality ratios" compare le nombre observé en pourcentage des décès dans la cohorte et le nombre attendu en pourcentage des décès de la population témoin (différenciée en sexe, tranche d'âge et éventuellement en incluant le temps de latence, par exemple 2 ans pour les leucémies, 10 ans pour les cancers solides).

**Première conséquence**, l'effet "bonne santé" d'une population plutôt jeune (entre 25 et 55 ans pour l'essentiel) qui a une mortalité inférieure à celle calculée-de la population de référence, (même si la comparaison se fait par tranche d'âge, ici 5 ans) : c'est l'effet de distribution, vertement critiqué par de nombreux auteurs comme un biais majeur. Tombé dans ce

piège sans tenir compte de son origine, uniquement liée au mode de calcul statistique, c'est prendre le risque d'une conclusion erronée. Non, travailler dans le nucléaire n'est pas un brevet de bonne santé !

**Deuxième conséquence** : Même si, maladie par maladie, le SMR EST TRÈS LARGEMENT AU DESSUS de 1, la faiblesse du nombre des cas comparés retire toute signification aux résultats. Ainsi la faiblesse des effectifs mesurés devient la raison première de la non prise en compte des excès de mortalité : exemple, dans la série canadienne le cancer des os a un SMR de 1.14 pour 10 mSv, mais l'effectif mesuré est de 4, donc trop faible pour être pris en compte. Idem pour le cancer de l'utérus où le SMR est de 1,11 alors que l'effectif mesuré est de 21. Plus on découpe la recherche de maladies radio induites en cas cliniques comparables, plus on augmente la non significativité des résultats !

LE JUGE DE PAIX : l'ERR. Pour cet index les choses changent drastiquement même si la question des effectifs mesurés reste entière : dans la série canadienne, pour 10 mSv, l'ERR pour la totalité des cancers est de 3 versus 0,676 pour les SMRs, de 3,6 pour le cancer du poumon, de 44,9 pour le mélanome et de 4 pour le cancer du sein. Il y a une grande différence avec la cohorte française où l'ERR est de 0,36 par Sv pour la totalité des cancers, de 0,81 pour le cancer du poumon (0,21 pour les autres cancers) et de 3,52 pour les leucémies (14,95 pour les myéloïdes chroniques). Pour expliquer cette grande différence il y a 2 hypothèses : le choix du Sievert comme référence (très éloigné de la dose moyenne) et la progression du nombre des survivants liée à l'époque respective des 2 études, plus ancienne pour le Canada que pour la France (1998/2017). Mais nous avons vu que ce biais ne se traduisait pas dans les chiffres globaux de mortalité...

LE PROBLÈME DES MALADIES CARDIO VASCULAIRES. Pour le Canada, elles constituent une unique catégorie : l'ERR pour 10 mSv est de 2,3 pour les hommes et de 12,1 pour les femmes, résultats amplement commentés par les auteurs. Dans la série française on a découpé la même pathologie en 3 rubriques avec des ERR par Sv de 0,31, 0,65 et 1,06 malgré des effectifs importants (de 338 à 1483). Pas de commentaires des auteurs...

## 2- CONCLUSION :

Ce type d'étude trop dispersée avec des effectifs trop faibles par catégorie pour être exploitable, et des SMRs largement biaisés par l'effet "bonne santé" est critiquable. D'où l'intérêt des études de type INWORKS (3) spécialisées dans les leucémies avec des effectifs importants (308 297 sujets) pour 3 pays (USA/UK/France) en utilisant un ERR par Gray (unité spécifique de la dose sans traduction en terme de détriment), simple reflet du dépôt d'énergie *calculé pour la moelle osseuse*, facilement convertible en Sievert, et donc au plus près de ce type de maladie radio induite. Les résultats sont sans appel : ERR/ Gy= 2,96 pour les leucémies et ERR/Gy = 10,45 pour les myéloïdes chroniques. Espérons une étude similaire pour les cancers solides !

Un cas particulier, l'excès de cancer de la plèvre dans la série française, déjà signalé dans l'étude britannique de 2009 (4). Si la causalité est l'intoxication par l'amiante, il faut aussi discuter le décalage de l'âge de

survenue (très nettement après 50 ans pour les mésothéliomes de l'Asbest, nettement avant 50 ans dans la série française). S'agit il d'une Co-exposition ?

Reste une grande question, le non prise en charge de la radio contamination chronique si fréquente dans cette population, faute d'un suivi exploitable. Exemple, l'étude spécifique sur les mineurs de l'uranium de 2013 (5) où l'ERR est calculé pour 100 µg d'uranium incorporé. Les résultats ne montrent dans ce cas aucun effet bonne santé, mais une augmentation significative de cancers du poumon, de l'intestin et des leucémies. À méditer.

Au terme de ces réflexions, difficiles à suivre pour un non spécialiste, et où l'esprit critique est particulièrement nécessaire et la prudence de mise, il ne faut pas minimiser pour autant les enseignements de ces études épidémiologiques. La conclusion, étude après étude, est concordante : il y a indiscutablement un effet nuisible des rayonnements ionisants sur la santé, les maladies radio induites ne sont pas un mythe d'écologiste atterré mais une triste réalité. D'où l'importance en premier lieu de la radioprotection, mais surtout de la prévention des risques, en particulier celui de l'existence même des armes atomiques.

## RAPPELS

- 1- Le **risque relatif** s'interprète de la manière suivante : – Un  $RR=1$  signifie qu'il n'existe pas de différence d'incidence entre les sujets exposés et ceux qui ne le sont pas. ... – Un  $RR<1$  signifie que le facteur d'exposition est un facteur protecteur. *Si le  $RR$  est plus grand que 1* il y a significativement une exposition plus grande dans le groupe étudié.
- 2- Un autre indicateur très utilisé dans le domaine des rayonnements ionisants est **l'excès de risque relatif (ERR)** qui se calcule simplement comme :  $ERR = RR - 1$ . Un ERR de 0 indique une absence de risque, un ERR de 0,2 un risque augmenté de 20 %.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1– JP ASHMORE *et al*, First analysis of mortality and occupational radiation exposure based on the national dose registry of Canada, *Am J Epidemiol.* 148(6) p564-574, 1998
- 2– K. LEURAUD *et al* Mortality in the French cohort of nuclear workers, *Radioprotection*, 52 (3) p199-210, 2017-10-03
- 3– K. LEURAUD, *et al*, Ionizing radiation and risk of death from leukaemia and lymphoma in INWORKS, *Lancet Haematol.* 2(7) p276-281, 2015
- 4– CR. MUIRHEAD *et al*, Mortality and cancer incidence following occupational radiation exposure; third analysis of the national registry for radiation workers, *Br. J. Cancer*, 100, p206-212, 2009

5—Jeri L Anderson *et al*, Mortality and ionising radiation exposures among workers employed at the Fernald Feed Materials Production Centre (1951-1985), *Occup Environ Med.* 70(7): p453-463, 2013