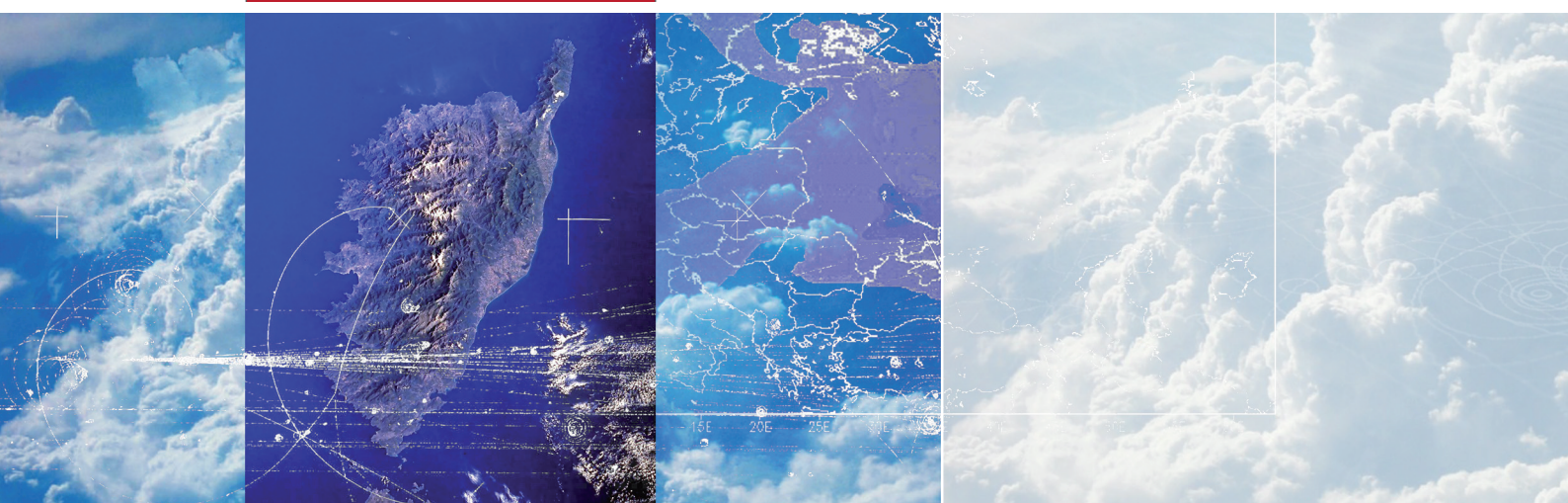

Enquête épidémiologique rétroactive concernant les conséquences du nuage de Tchernobyl sur les populations de Corse

SYNTHÈSE



Equipe de recherche du Professeur Paolo Cremonesi,
Structure Complexe de médecine et chirurgie d'acceptation et d'urgence.
Hôpital Galliera, Gênes



*E.O. Ospedali Galliera
di Genova*

Hôpital Galliera, Gênes

**ENQUETE EPIDEMIOLOGIQUE RETROACTIVE
CONCERNANT LES CONSEQUENCES
DU NUAGE DE TCHERNOBYL
SUR LES POPULATIONS DE CORSE**

**Equipe de recherche du Professeur Paolo Cremonesi,
Structure Complexe de médecine et chirurgie d'acceptation et d'urgence**

Synthèse



EQUIPE DE RECHERCHE

Professeur Paolo Cremonesi, chef de service des Urgences Médicales et Chirurgicales, de Médecine interne, Hôpital Galliera, Gênes

Docteur Alessio Pitidis, chercheur senior, département « Environnement et prévention primaire » à l'Institut Supérieur de Santé, Rome

Docteur Pascal Vignally, épidémiologiste, Hôpital Galliera, Gênes

Docteur Daniele Didero, statisticien, Hôpital Galliera, Gênes

Mademoiselle Lesia Sargentini, coordination, Hôpital Galliera, Gênes

Docteur Marina Sartini, maître de conférence universitaire en statistiques environnementales, Université de Gênes

Docteur Bianca Troilo, médecin échographiste, service des Urgences Médicales et Chirurgicales, de Médecine interne, Hôpital Galliera, Gênes

Docteur Patrizia Delmonte, chef du service d'endocrinologie, Hôpital Galliera, Gênes

Docteur Alessandra Argusti, service « projets de recherche cliniques », Hôpital Galliera, Gênes

Mademoiselle Sara Zignaigo, service des Urgences Médicales et Chirurgicales, de médecine interne, Hôpital Galliera, Gênes

REMERCIEMENTS

L'équipe de recherche tient particulièrement à remercier les personnes suivantes pour leur disponibilité et leur contribution au projet :

Le Docteur Vellutini pour sa contribution fondamentale à l'étude et son rigoureux travail d'archivage des dossiers médicaux au fil du temps

L'Agence Technique de l'information sur l'Hospitalisation,

Le Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès,

L'Association Régionale d'Etude et de Malformations et Affections Génétiques (AREDEMAG),

Le Service d'hématologie pédiatrique de l'Hôpital de la Timone, Marseille,

La Cohorte prospective multi-centrique des Leucémies de l'Enfant et Adolescent,

Le Professeur Gérard Michel,

Le Docteur Antonella Olivieri

Le Docteur Marina Vercelli,

Monsieur Alessandro Casanova,

Monsieur Adrien Mattei,

Le Docteur Marco Giustini,

Mademoiselle Mattea Vignally,

Mademoiselle Laura Maria Sargentini,

Mademoiselle Chiara D'oria,

Mademoiselle Chiara Campanella,

Madame Laetitia Giuntini,

L'ensemble de la population Corse, qui a répondu à notre appel.

PRÉFACE

En préalable, il convient de rappeler que la présente étude a été réalisée à la demande de la collectivité territoriale de Corse.

En avril 2006 en effet, l'Assemblée de Corse a adopté à l'unanimité une motion décidant d'une part, de « faire réaliser par une structure indépendante désignée après un appel d'offres européen, une enquête épidémiologique sur les retombées en Corse de la catastrophe de Tchernobyl » et, d'autre part, de charger « un groupe spécifique de travail, composé d'élus de l'Assemblée de Corse et de personnalités qualifiées professionnelles et indépendantes, de l'élaboration d'un cahier des charges et d'en déterminer les coûts».

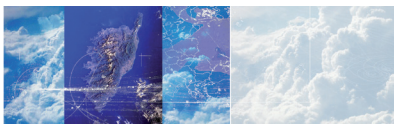
La démarche de ce groupe de travail, a comporté trois phases : dans un premier temps, procéder à un état des lieux contradictoire sur la situation dans l'île vingt ans après le passage du nuage, alors que les enquêtes déjà effectuées prêtaient à contestation ; ensuite, définir des objectifs réalistes sachant que l'on ne disposerait pas de relevés suffisamment précis quant à l'ampleur de la contamination survenue lors du passage du nuage radioactif ; et enfin, s'efforcer de traduire ces objectifs en contenus scientifiques aptes à structurer le cahier des charges de la future enquête.

Ces orientations, ainsi qu'une proposition de méthodologie, ont été approuvées, toujours à l'unanimité, par délibération le 11 février 2010.

Après le renouvellement de l'Assemblée de Corse, en avril 2010, une commission a pris le relais du groupe de travail, conservant son format associant élus et personnalités qualifiées. Elle s'est attachée à élaborer un projet de cahier des charges, adopté, toujours à l'unanimité, en juin 2011 et qui a servi de base à un appel d'offres européen engagé au second semestre; après avoir, le 9 octobre 2011, voté les crédits nécessaires au financement de l'enquête, l'Assemblée de Corse autorisait, le 21 février 2012, la signature et l'exécution du marché.

Sélectionné au terme d'un appel d'offre européen, le groupement Ospedali Galliera a donc réalisé, entre avril 2012 et juin 2013, cette étude épidémiologique dont le contenu est exposé ci-après.

Commission « Tchernobyl », Assemblée de Corse



GLOSSAIRE SCIENTIFIQUE

Significativité statistique : une mesure statistique est significative lorsque il est très peu probable que en la refusant on commette une erreur.

Intervalle de confiance : limites supérieurs et inférieurs d'une mesure statistique non refusable sinon à un niveau de probabilité très bas.

Standardisation : méthode épidémiologique de neutralisation de l'effet des différences d'âge et de sexe sur la possibilité d'observer différents taux de maladie entre différentes populations.

Puissance statistique : probabilité d'erreur tolérée en raison de la dimension minimale de l'échantillon observé nécessaire pour retenir significative la mesure statistique calculée.

Prévalence : nombre de cas de malades observés à un instant donné.

Taux de prévalence : rapport entre le nombre de cas de malades observés à un instant donné sur une population définie à cet instant.

Incidence : nouveaux cas de maladie observés lors d'une période donnée.

Taux d'incidence : rapport entre les nouveaux cas de maladie observés lors d'une période donnée sur une population définie.

Risque relatif : rapport du taux d'incidence (ou de prévalence) entre deux groupes différents de population. Mesure l'excès entre les taux de maladies des deux différents groupes.

Intake thyroïdien : dosimétrie thyroïdienne ; mesure de radioactivité au niveau de la thyroïde.

Dépôt radioactif au sol : mesure de la radioactivité de la substance étudiée au sol.

Iode 131 : isotope radioactif de l'iode, potentiellement généré par la modification atomique de l'iode, qui le rend radioactif.

Césium 137 : isotope radioactif du césium, potentiellement généré par la modification atomique du césium, qui le rend radioactif.

$\frac{1}{2}$ vie : durée de période d'élimination de la moitié du potentiel radioactif de la substance étudiée.

ETAT DE L'ART SUR LES CONSÉQUENCES SANITAIRES DE L'ACCIDENT NUCLÉAIRE DE TCHERNOBYL EN EUROPE

L'accident de Tchernobyl en Ukraine le 26 Avril 1986 a entraîné le déversement de plusieurs substances radioactives dont l'iode 131 dans l'environnement (1). Des traces des particules radioactives de Tchernobyl ont été retrouvées dans au moins 15 pays européens. Ces particules ont été retrouvées en tant que composant de particules d'air ou ont été recueillies sur différents types de surface (terre, feuilles, mousse, aiguilles, vêtements, etc...) (2). L'étude des effets de l'iode 131 est particulièrement intéressante au vu de sa désintégration rapide (durée de sa 1/2 vie 8 jours). Cette désintégration nous permet d'évaluer plus facilement par rapport à d'autres substances radioactives l'effet avant/après de l'exposition au nuage radioactif.

Dans la période qui suit immédiatement l'accident, une contamination en terme de retombées radioactives a lieu dans une grande partie de l'air, de l'eau et de la nourriture.

Le tableau 1 montre l'activité de l'iode 131 qui s'est déposée dans les différents pays européens avec une estimation de la superficie de chaque pays et de la population adulte en 1986. (3)

Table 1. Deposited activities of ^{131}I , area of each region and the adult population for each European country (data from NEA [2] and UNSCEAR [3])

Country	^{131}I (kBq m $^{-2}$) ^a	^{131}I (kBq m $^{-2}$) ^b	Area (km 2)	Adult population ($\times 10^6$)
Austria	120	120	8.6×10^4	6.1
Switzerland	—	79.4	4.1×10^4	5.4
Norway	—	85	3.2×10^5	3.5
Sweden	—	214	4.5×10^5	7.1
Finland	51	100	3.4×10^5	3.7
Belgium	3.9	5.2	3.1×10^4	6.8
Czech Republic	—	114	—	15.08 ^c
Denmark	1.7	6.1	4.3×10^4	3.8
France	7.0	30.2	5.5×10^5	34.0
Hungary	—	39.3	—	34.0
Ireland	7.0	10	7.0×10^4	1.5
Portugal	0.005	0.07	8.9×10^4	6.2
Britain	5.0	8.8	2.4×10^5	48.0
Bulgaria	—	17.2	—	8.76 ^c
Germany	16.0	245	2.5×10^5	39.0 ^c
Greece	23.0	50	1.3×10^5	6.9
Italy	32.0	40	3.0×10^5	40.0
Poland	—	38	—	36.86 ^c
Romania	—	165	—	22.34 ^c
Spain	0.01	0.47	5.0×10^5	37.2 ^c
Holland	21.0	11	4.0×10^4	10.0

^a NEA average values (1987).

^b UNSCEAR maximum deposition (1988).

^c Adults plus children.



Différentes études ont, par ailleurs, cherché à quantifier les doses d'iode 131 absorbées au niveau de la thyroïde par une évaluation du temps moyen passé à l'extérieur des habitations par les populations de chaque pays, la quantité d'I-131 reçue par personne et par le biais de l'alimentation et l'efficacité des contre-mesures de santé publique prises à l'époque de l'accident par les différents Etats. (4)

Au cours des premières semaines consécutives à l'accident de Tchernobyl, l'iode-131 était le principal produit radioactif contaminant ingéré par la population à travers, notamment, la consommation de lait et de produits lactés frais (4) ainsi que la consommation de légumes à feuilles larges. Les doses d'I-131 absorbées par la population infantile variaient de 1 à 20 mSv en Europe, 0,1-5 mSv en Asie, et environ 0,1 mSv en Amérique du Nord. Chez les adultes, la dose absorbée était inférieure. (5)

Au cours des années qui ont suivi l'accident de Tchernobyl, on a observé, en Europe, une augmentation accrue de l'incidence du nombre de tumeurs de la thyroïde (mortelles et non mortelles) arrivant même à un doublement par rapport au nombre attendu en Europe (2). Des études récentes (6,7,8) ont même enregistré une augmentation persistante de l'incidence du cancer de la thyroïde dans plusieurs pays, dont les Etats-Unis d'Amérique, la Suède, la Norvège, l'Angleterre et l'Italie (9) ; pour autant cette augmentation ne semble pas être limitée à des zones spécifiques (comme celles touchées par le passage du nuage), mais étendue à l'ensemble du monde et donc ne semble pas résulter (du moins uniquement) de l'exposition aux retombées radioactives du nuage.

De plus des augmentations en terme d'incidences ont également été signalées pour des cas de leucémie infantile dans la cohorte « enfants exposés in utero au nuage » en Ecosse (10), Biélorussie (11), Grèce (12), Allemagne (13), Pays de Galles et Ecosse. (14,15)

L'augmentation de l'incidence des cancers de la thyroïde chez les enfants reste l'effet à long terme le plus documenté lié à l'accident de Tchernobyl et le demeure encore 20 ans après l'événement.

Dans plusieurs publications scientifiques (16,17), les relations de cause à effet entre l'exposition à des radiations, les anomalies génétiques, et une incidence accrue des cancers de la thyroïde post-Tchernobyl sont considérées comme significatives.

Il a été démontré, pour les cancers de la thyroïde chez les patients exposés pendant l'enfance ou l'adolescence, une relation entre l'augmentation de l'incidence et l'exposition aux radiations de Tchernobyl. Des augmentations significatives dans les maladies de la thyroïde ont été observées déjà 4 ans après l'accident.

On a proposé plusieurs explications pour les variations de l'incidence du cancer de la thyroïde entre pays, notamment des différences en matière de surveillance, de prévention-prophylaxie, d'accès et d'offre de soins (18,19) et d'exposition aux rayonnements ionisants. (20,21)

Plusieurs études ont suggéré que la consultation accrue des services de santé aussi bien par les femmes jeunes et d'âge moyen (en raison d'événements liés à la reproduction et péri-et post-ménopause) que par les hommes du même âge a mis en évidence plus tôt et de façon plus importante la présence de nodules à risques.

Une étude publiée dans JAMA en 2006 (7) a suggéré que l'incidence accrue des cancers de la thyroïde enregistrée aux États-Unis de 1973 à 2002 est principalement due à l'amélioration des diagnostics qui ont permis l'identification de petites tumeurs papillaires avant leur évolution.

Une majorité d'études corrèle les augmentations d'incidences et les changements dans les pratiques de diagnostic, tels que des changements dans le nombre des cyto-ponctions et / ou la chirurgie de la thyroïde, la diffusion de l'échographie. L'utilisation de la cyto-ponction à partir de la fin des années 80, en combinaison avec des échographies de la thyroïde a facilité le diagnostic de tumeurs de la thyroïde de taille inférieure à celles diagnostiquées dans le passé.

Toutes ces études tendent donc à conclure que l'augmentation des taux d'incidence s'explique par l'augmentation des capacités de diagnostic de la maladie à un niveau infra-clinique et ne traduit pas une réelle augmentation de la survenue de cancer de la thyroïde.

À la lumière de ce bilan largement partagé au niveau de la communauté scientifique, nous avons pris en compte ce facteur de confusion. Nous avons cherché à évaluer l'effet que pourrait avoir l'amélioration des méthodes de diagnostic sur les cas que nous avons analysés ; Notre but étant de mettre en évidence le risque réel d'apparition de carcinome de la thyroïde et d'autres pathologies thyroïdiennes directement liées à l'exposition au nuage.



ETUDE SUR LA RELATION ENTRE LES VARIATIONS DE PREVALENCES DES PATHOLOGIES THYROÏDIENNES EN EUROPE ET LE NIVEAU D'EXPOSITION AU NUAGE DE TCHERNOBYL

MÉTHODOLOGIE ET SPÉCIFICITÉS PROPRES À CETTE ÉTUDE

Comme nous l'avons vu précédemment, différentes études ont pointé du doigt une augmentation de l'incidence de diverses pathologies thyroïdiennes, notamment en Europe, après 1986 sans pour autant affirmer ou infirmer le rôle potentiel du nuage de Tchernobyl dans cette augmentation.

Nous avons donc cherché à développer une méthodologie visant à étudier spécifiquement ce rôle (et quantifier le cas échéant sa corrélation) tout en prenant en compte les divers facteurs de confusion retrouvés dans la littérature internationale (âge, sexe, amélioration des techniques diagnostiques, pollution...).

Tout d'abord, nous avons recherché la base de données la plus complète pour réaliser l'étude ainsi qu'une cartographie validée des pays Européens exposés au passage du nuage. Notre choix s'est porté sur l'European Hospital Morbidity Database (HM-DB) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Cette base de données européenne sur la morbidité hospitalière contient des données de sortie d'hôpital par diagnostic détaillé, ainsi que l'âge et le sexe des patients. Ces données sont validées et transmises par les pays européens au Bureau régional de l'OMS pour l'Europe. Le HM-DB est un outil unique pour l'analyse et la comparaison européen de la morbidité et les modèles d'activité des hôpitaux dans les pays. En fonction des différentes versions de la Classification Internationale des Maladies (CIM) utilisées dans chacun des pays européens nous avons établi une liste de codes CIM version 9 et 10 qui correspondent aux pathologies incluses dans l'étude (la liste des codes et pathologies peut être consultée dans la version complète du rapport). Cette liste a été réalisée par un groupe d'experts en épidémiologie et en endocrinologie.

Pour la cartographie, nous avons utilisé les tables d'exposition à l'accident de Tchernobyl par mesure de radioactivité relevée soit au sol (kBq.m^{-2}) soit au niveau de la thyroïde (mSv) en fonction des pays, de l'agence « United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation » (UNSCEAR), ainsi que les données de la Nuclear Energy Agency (NEA) (voir tableau n°1).

Le HM-DB nous a permis d'approximer les taux de prévalence des pathologies thyroïdiennes étudiées par pays par les taux de recours hospitaliers calculés à partir des séjours effectués, divisés par les effectifs de populations pour les années considérées.

Le but de l'étude est de quantifier la corrélation entre la variation de prévalence des pathologies thyroïdiennes en Europe et l'exposition au nuage de Tchernobyl.

Pour cela nous devons prendre en compte l'évolution « naturelle » de la maladie (hors exposition au nuage), l'évolution et l'amélioration des techniques diagnostiques, le vieillissement de la population et les particularités en terme de répartition de ces types de pathologies dans la population (elles touchent en moyenne 3-4 femmes pour un homme).

En premier lieu, nous avons identifié à partir des données UNSCEAR et NEA le pays qui nous servira de comparaison (pays non touché par le nuage et possédant un effectif de population suffisamment grand) : l'Espagne. Ce pays nous permettra de connaître l'évolution naturelle de la maladie entre les classes d'âge.

Puis nous avons calculé les taux globaux de prévalence de pathologies thyroïdiennes par classe d'âge, en fonction du sexe, pour les années où les données étaient disponibles (entre 2000 et 2009) et pour chacun des pays.

A partir des données précédentes, nous avons calculé les deltas correspondant à la différence de prévalence pour chaque pathologie entre les classes d'âge en fonction du sexe pour chacun des pays. Les moyennes des taux de prévalence sur les différentes années disponibles ont été prises pour calculer ces deltas. La classe d'âge de référence pour le calcul des 5 deltas est celle des 0-9 ans c'est-à-dire des patients nés après le passage du nuage et donc potentiellement indemnes de toute contamination due à l'iode 131.

Le calcul du delta par classes d'âge par année permet également de prendre en compte le facteur d'amélioration des techniques diagnostiques. Standardiser l'amélioration du diagnostic est primordial pour pouvoir identifier la part du risque attribuable à l'exposition au nuage. En effet l'un des biais majeurs dans les différentes études réalisées sur l'impact du nuage de Tchernobyl a été de ne pouvoir prendre en compte l'évolution des techniques diagnostiques et leur part dans l'augmentation des incidences constatées des pathologies thyroïdiennes.

A partir du moment où les deltas pour le même pays sont calculés pour des classes d'âge lors des mêmes années de références alors l'élément « évolution des techniques diagnostiques » est sous contrôle : pour une même année il n'y a pas lieu de penser que les techniques diagnostiques changent d'une classe d'âge à une autre.

L'Espagne, pays non touché par le nuage de Tchernobyl, possède de manière implicite des deltas de taux de prévalences de pathologies thyroïdiennes, entre ses différentes classes d'âge, épurés de l'effet radioactif de Tchernobyl. Ses taux d'incidences reflètent ceux d'un pays industrialisé européen et peuvent donc servir comme taux de contrôle vis-à-vis des taux trouvés dans les autres pays européens qui ont eux été exposés.

En soustrayant les deltas de l'Espagne à ceux des autres pays on « nettoie » ainsi les deltas des pays de l'effet de fond du au développement naturel de la maladie et on obtient un excès de risque entre la classe

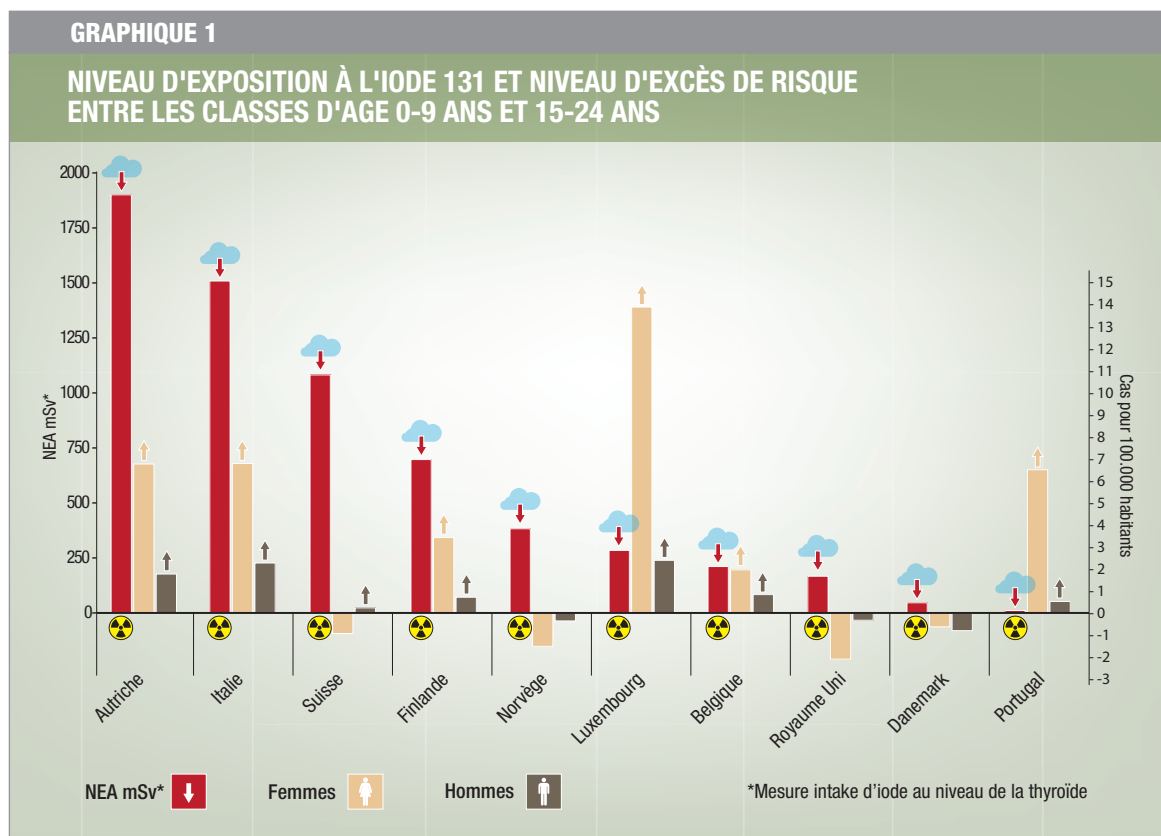


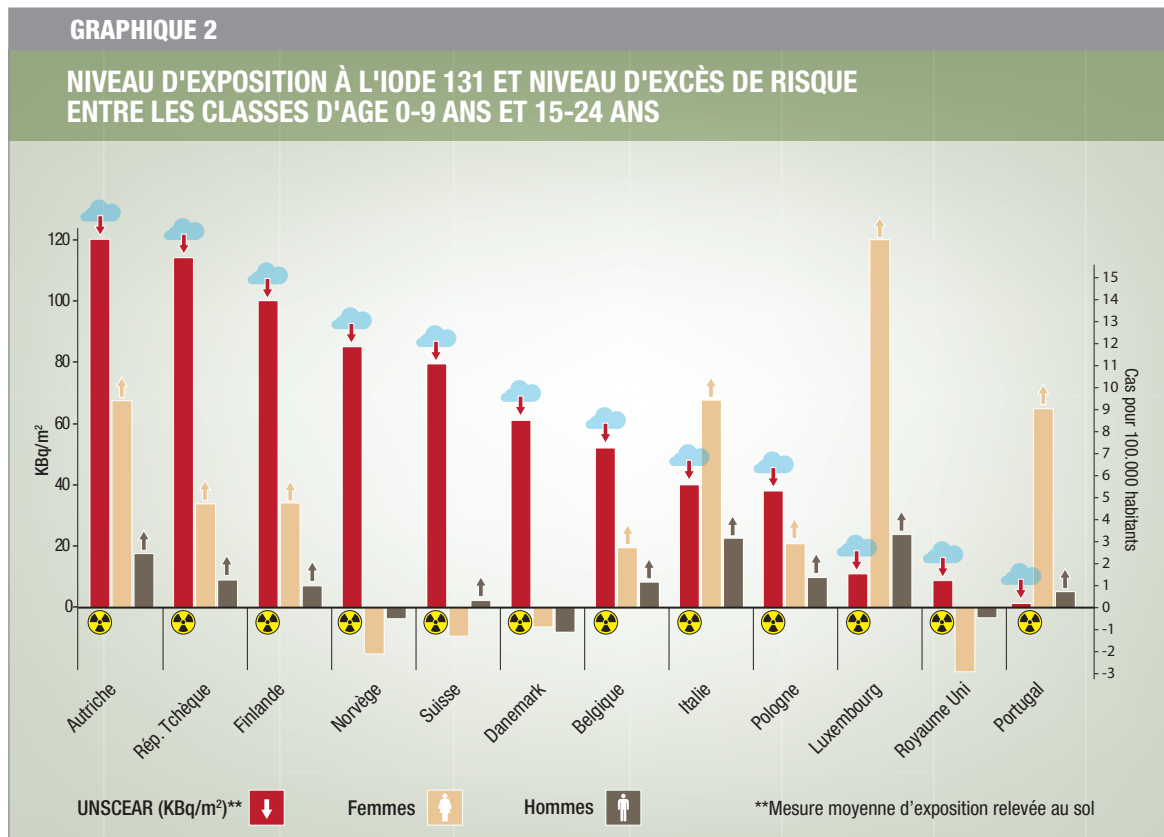
d'âge 0-9 ans (non exposée au nuage) et les autres classes d'âge exposées au nuage.

Les deltas des prévalences des différentes pathologies entre les différentes classes d'âges par pays calculés précédemment ont été, par la suite, corrélés avec les taux d'exposition de chaque pays au nuage de Tchernobyl (6 mesures provenant de l'UNSCEAR et de la NEA) en fonction du sexe. La contribution de chaque pays a été pondérée en fonction de l'effectif de sa population. Les coefficients de corrélation de Pearson ont été calculés entre chaque delta de pathologie et chaque mesure d'exposition.

Les graphiques suivants montrent les niveaux d'exposition pour chaque pays, relevés soit au sol (Graphique 1), soit au niveau de la thyroïde (Graphique 2) et les niveaux d'excès de risque entre les classes d'âge 0-9 et 15-24 ans en fonction du sexe.

Les calculs de corrélation réalisés entre les données d'exposition relevées au niveau du sol (kBq.m^{-2}) ou directement au niveau de la population au niveau de la thyroïde (mSv) montrent différents degrés de corrélation selon les classes d'âge exposées et le sexe des patients. Par convention et dans un souci de robustesse de notre étude nous avons retenu comme éléments de corrélation uniquement les coefficients de corrélation supérieurs ou égaux à 0,6 (plus le chiffre est proche de 1 plus la corrélation est forte). Ces corrélations peuvent être utilisées pour calculer le pourcentage d'excès de risques attribuable à l'exposition au nuage.





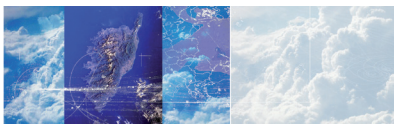
PRINCIPAUX RÉSULTATS POUR LES FEMMES

Pour l'hyperthyroïdisme : les pourcentages d'excès de prévalence entre les 15-24 ans et la classe de référence (0-9 ans) vont de 40 à 53%, ce pourcentage monte jusqu'à 57- 58% pour les classes d'âge supérieures exposées au nuage. En moyenne, en fonction de l'âge, entre 40 et 60% de l'excès de prévalence d'hyperthyroïdisme retrouvé chez les femmes est explicable par l'exposition au nuage.

Pour l'hypothyroïdisme : les pourcentages d'excès de prévalence entre les 15-24 ans et la classe de référence fluctuent de 40 à 70%, ce pourcentage est de 56- 58% pour les classes d'âge supérieures mais uniquement vis-à-vis des mesures d'exposition au sol. En moyenne, en fonction de l'âge, entre 40 et 70% de l'excès de prévalence d'hypothyroïdisme est explicable par l'exposition au nuage.

Pour les thyroïdites: les pourcentages d'excès de prévalence entre les 15-24 ans et la classe de référence vont de 40 à 49%, ce pourcentage va jusqu'à 80-87%% pour les classes d'âge supérieures en relation avec les mesures au niveau de la thyroïde et de 44 à 62% pour les mesures au sol. En moyenne, en fonction de l'âge, entre 40 et 80% de l'excès de prévalence de thyroïdites est explicable par l'exposition au nuage.

Pour les cancers de la thyroïde (tumeurs) : les pourcentages d'excès de prévalence entre les 15-24 ans et la classe de référence vont de 43 à 47%, ce pourcentage va jusqu'à 37- 47% pour les classes d'âge supérieures. L'excès de risque n'est pas lié aux mesures d'exposition au sol.



En moyenne, en fonction de l'âge, entre 37 et 47% de l'excès de prévalence des cancers de la thyroïde est explicable par l'exposition au nuage.

PRINCIPAUX RÉSULTATS POUR LES HOMMES :

Pour l'hyperthyroïdisme : les pourcentages d'excès de prévalence entre les 15-24 ans et la classe de référence vont de 46 à 49%, ce pourcentage va jusqu'à 59- 66% pour les classes d'âge supérieures. En moyenne, en fonction de l'âge, entre 46 et 66% de l'excès de prévalence d'hyperthyroïdisme est explicable par l'exposition au nuage. L'excès de risque n'est pas lié aux mesures d'exposition au sol.

Pour l'hypothyroïdisme : le pourcentage d'excès de prévalence entre les 15-24 ans et la classe de référence est de 41,5% et uniquement pour une mesure d'exposition. L'excès de prévalence dans la classe d'âge des 55-64 ans est lui lié aux mesures d'exposition au sol avec un pourcentage de 59% dû à l'exposition. Les excès de prévalence des autres classes d'âge ne sont pas liés à l'exposition qu'elle soit mesurée au niveau de la thyroïde ou au sol.

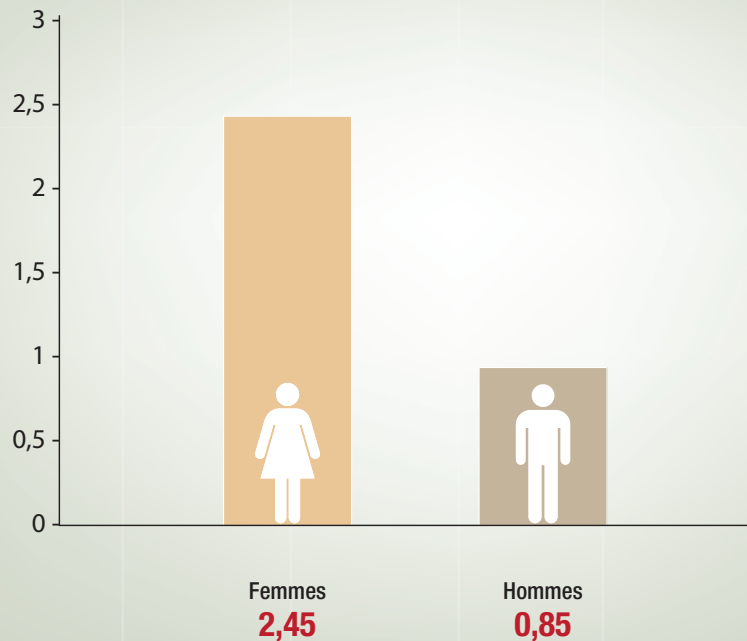
Pour les thyroïdites: les pourcentages d'excès de prévalence entre les 15-24 ans et la classe de référence vont de 67 (mesure au sol) à 84% (mesure au niveau de la thyroïde). Ce pourcentage va jusqu'à 91% pour les classes d'âge supérieures en relation avec les mesures au niveau de la thyroïde et de 53 à 69% pour les mesures au sol. En moyenne, en fonction de l'âge, entre 53 et 91% de l'excès de prévalence de thyroïdites est explicable par l'exposition au nuage.

Pour les cancers de la thyroïde (tumeurs) : les pourcentages d'excès de prévalence entre les 15-24 ans et la classe de référence vont de 44 à 59% et uniquement par rapport aux mesures faites au niveau de la thyroïde. Ce pourcentage va jusqu'à 66% pour les classes d'âge supérieures en relation avec les mesures au niveau de la thyroïde et de 37 à 58% pour les mesures au sol. En moyenne, en fonction de l'âge, entre 37 et 66% de l'excès de prévalence des cancers de la thyroïde est explicable par l'exposition au nuage.

NB : Ces résultats (en pourcentage) montrent le degré de corrélation entre l'excès de risque moyen en Europe des classes d'âge exposées au nuage de Tchernobyl vis à vis de classes d'âge non exposées. Les pourcentages n'expriment pas directement l'augmentation en valeur absolue des prévalences des maladies due à l'exposition au nuage. En référence à l'augmentation réelle des prévalences: le graphique 3 montre, comme exemple, l'excès de risque moyen européen entre les cohortes 0-9 ans et 15-24 ans de cancer à la thyroïde **pour 100000 habitants**. On note que l'augmentation est de 2,45 personnes pour 100.000 habitants chez les femmes âgées de 15-24 ans et de 0,85 personne pour 100000 habitants chez les hommes âgés e 15-24 ans.

GRAPHIQUE 3

EXCÈS DE RISQUE MOYEN EUROPEEN DE CANCER À LA THYROÏDE POUR 100.000 HABITANTS



POINTS CLÉS DE LA MÉTHODOLOGIE

- Etude cross-sectional de prévalence qui garantit un haut niveau de puissance statistique et de niveau de preuves
- Etude sur 10 ans et sur une population estimée à plus de 100 millions de personnes
- Elimination des facteurs de confusion liés à l'amélioration des techniques diagnostiques, au vieillissement de la population et aux différences locales d'exposition à d'autres facteurs de risque (carence d'iode, différences liées au sexe, facteurs hormonaux...)

POINTS CLÉS DES RÉSULTATS

- Existence d'une corrélation entre le degré d'exposition des pays européens au nuage radioactif et l'augmentation des pathologies thyroïdiennes
- Quantification de l'excès de risque par pathologie, pays, classes d'âge et sexe lié à l'exposition au nuage radioactif net de l'effet des facteurs de confusion



ETUDE SUR LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AU NUAGE DE TCHERNOBYL ET L'EVOLUTION DE L'INCIDENCE DES PATHOLOGIES THYROIDIENNES EN CORSE

MÉTHODOLOGIE ET SPÉCIFICITÉS PROPRES À CETTE ÉTUDE

L'étude européenne a mis en évidence une forte corrélation entre les niveaux d'exposition au nuage et l'excès de risque de développer une pathologie thyroïdienne, avec certaines spécificité en fonction du sexe.

En ce qui concerne la Corse, nous avons dans un premier temps envisagé de réaliser le même type d'étude à partir des données de Programme de Médicalisation des Systèmes Informatiques (PMSI) que celle réalisée sur les données hospitalières européennes du HM-DB de l'OMS.

L'étude du PMSI Corse a mis rapidement en évidence des limites structurelles et conjoncturelles de cette base de données pour la Corse :

Limites structurelles

Le fait d'étudier, sur une population de seulement 300.000 habitants, des pathologies qui sont le plus souvent prises en charge en ambulatoire nous limite à un nombre de cas annuels très réduit et ne montre qu'une infime partie du phénomène sanitaire. C'est pourquoi à l'instar d'autres études réalisées sur cette source de données un manque de puissance statistique lié à un nombre de sujets nécessaires non atteint ne permet pas de démontrer une variation significative des incidences. (22, 23)

De plus, le PMSI étant un instrument hospitalier relativement récent (1997-1998), il ne permet pas d'avoir une vision de la prévalence des pathologies thyroïdiennes avant le passage du nuage, soit avant 1986.

Limites conjoncturelles

Le PMSI étant un instrument optionnel à son début, de nombreux champs sont vides ou mal remplis (notamment le code postal qui ne nous permet pas de prendre en compte certains facteurs de confusion (alimentation, carence potentielle en iode liée à des facteurs géographiques : mer/montagne)).

Nous avons, par ailleurs, contacté les Caisses Primaires d'Assurance Maladie qui nous ont indiqué ne pas disposer de bases de données rétrospectives supérieures à 4-5 ans.

L'absence de bases de données médicales utilisables dans le cadre de notre étude nous a amené à chercher des sources de données médicales alternatives.

Nous avons décidé de faire appel aux médecins endocrinologues libéraux exerçant sur l'île depuis le début des années 80. Suite à différents courriers et rendez vous, un médecin endocrinologue de Haute-Corse a accepté de participer à l'étude. Installé depuis les années 1970, il était jusqu'à la fin des années 90 le seul endocrinologue pour un bassin de population couvrant tout le département de la Haute-Corse ainsi que l'est de l'île (jusqu'à Porto-Vecchio), soit la zone la plus exposée au nuage et concentrant des facteurs de risques spécifiques (zone très agricole, zone de montagne...). Sa couverture intégrale d'une population donnée (Haute Corse et de l'est de l'île), pour une période donnée (d'avant le passage du nuage à la fin des années 90) nous permettait d'avoir des données fortement représentatives de cette population pour la période de l'étude. La dimension de la population étudiée (soit 180000 habitants) est suffisamment grande pour générer potentiellement un nombre significatif de cas de pathologies thyroïdiennes et pouvoir évaluer de manière fiable l'évolution des cas de malades par rapport à la population de référence (évolution des taux d'incidence des pathologies thyroïdiennes).

L'état de ses dossiers médicaux était une autre particularité de cette source de données médicales. En effet, une pré-étude sur un échantillon des dossiers médicaux nous a démontré qu'au fil du temps ce médecin a maintenu un protocole d'archivage, systématique et uniforme, de tous ses dossiers patients :

- Compte rendu de consultation,
- Résultats d'examen complémentaires : échographie, examens sanguins, scintigraphie...
- Fiche de synthèse standardisée par patient.

Vu le nombre très important de dossiers médicaux disponibles (plus de 14000 dossiers sur 25 ans) et les résultats préliminaires quant à la qualité et la complétude des dossiers, cette source d'information médicale constituait une base de données très fortement exhaustive et représentative de la population du département de la Haute Corse et de l'est de l'île (et jusqu'à Porto-Vecchio) sur la période allant de 1980 à la fin des années 90 sur la problématique des pathologies endocriniennes.

Ce constat nous a orienté en faveur de l'utilisation de ces dossiers médicaux. La disponibilité directe de la documentation clinique, et pas uniquement de résumés synthétiques d'information médicale provenant de registres médicaux, nous permet d'évaluer en profondeur chaque cas clinique. En particulier ces dossiers papiers nous permettent, d'une part de vérifier l'exactitude des diagnostics établis et de l'autre de mesurer de façon précise l'effet des potentiels facteurs de confusion comme l'évolution des techniques diagnostiques (par exemple diffusion de l'échographie).

Notre étude basée directement sur des dossiers médicaux permet de prendre en considération l'effet de ces facteurs de confusion, notamment celui des progrès médicaux et celui des différentes habitudes de vie liées au type d'habitation, qui sont considérés dans la littérature scientifique comme les biais principaux.

En effet cette source de dossiers médicaux nous donnait la possibilité d'avoir des données avant /après le passage du nuage et sur une population déterminée (avec un important taux d'exhaustivité et de représentativité), c'est à



dire de réaliser une étude de cohorte prospective historique, soit le type d'étude avec le plus haut niveau de preuve et également d'avoir une puissance statistique suffisante.

L'étude de l'intégralité des informations sur les patients : âge, sexe, lieu de résidence nous a permis de calculer les taux d'incidences pour la population et de standardiser les données par classes d'âge par rapport à une population de référence.

Nous avons eu accès, à partir des données cliniques, à l'intégralité des diagnostics (en détail) ainsi qu'à l'évolution de la pathologie. Nous avons également eu pour chaque patient l'intégralité des procédures d'examens réalisés ainsi que leurs résultats, ce qui nous a permis de tenir sous contrôle les facteurs de confusion et de mesurer l'effet de l'exposition nettoyée des effets dus aux autres facteurs de confusion : âge, (âge pré-pubère, pubère, personnes âgées), sexe, différences territoriales avec des spécificités liées à la montagne comme une éventuelle carence d'iode, les habitudes alimentaires comme la consommation de produits du jardin et fromage frais, et surtout l'amélioration des diagnostics due à l'évolution des techniques diagnostiques.

Nous avons également avec l'aide logistique de la Collectivité Territoriale de Corse lancé un appel à la population afin de s'assurer de complétude de la couverture géographique de l'île. L'intégralité de la procédure d'appel à la population est consultable dans le rapport final. Après différentes mesures de vérification des diagnostics présentés par les personnes ayant répondu à l'appel (vérification de la documentation médicale sur un échantillon, visites d'endocrinologie faites à des personnes randomisées, vérification des doublons avec la base de dossiers médicaux) nous avons intégré dans l'étude 750 dossiers supplémentaires.

PRINCIPALES ÉTAPES DE LA MÉTHODOLOGIE

Tous les dossiers médicaux ont été analysés en double aveugle par une équipe composée du chef de service d'endocrinologie de l'hôpital Galliera, du chef de service de médecine interne, d'un médecin interniste, d'un médecin épidémiologiste et de 4 étudiants de l'hôpital. Les dossiers ne comportant pas de diagnostic de pathologie thyroïdienne ont été écartés à ce stade de l'analyse.

A la suite de cette première évaluation sur un total de 14.200 dossiers, 6.000 dossiers ont été retenus dont 560 qui étaient classés comme « doutes » en raison, soit d'un diagnostic non explicite, soit d'un diagnostic avec absence de documentation complémentaire, soit d'un diagnostic de pathologie thyroïdienne jugé négatif. A la suite de l'étude en commission de ces 560 dossiers, 552 dossiers ont été écartés.

Au final donc, l'étude basée sur les dossiers médicaux d'endocrinologie porte sur un total de 5448 patients. Une étude aléatoire d'un échantillon de dossiers en double aveugle par les endocrinologues de notre équipe a permis également d'effectuer un contrôle qualité des diagnostics positifs qui a révélé une totale adéquation entre les diagnostics posés par l'endocrinologue Corse par rapport à ceux posés par notre équipe.

Le nombre important de cas de malades effectivement observés (5448) rapporté à la population étudiée (180000 personnes) nous permet d'estimer de manière fiable les taux d'incidence par pathologies thyroïdiennes sur la période avant et après l'exposition au nuage de Tchernobyl.

En d'autres termes la puissance statistique de l'échantillon étudié (puissance=0,94 ; erreur de type 1 tolérée=0,05) permet d'obtenir des mesures valides (statistiquement significative) de la différence des taux d'incidence (sur-risque) après l'exposition aux retombées radioactives par rapport à la situation avant l'exposition.

La significativité des résultats obtenus provient des valeurs probantes de l'échantillon considéré en terme de puissance statistique calculée.

Pour l'analyse, les pathologies thyroïdiennes diagnostiquées ont été classées en 5 groupes (Hyperthyroïdisme, Hypothyroïdisme, Thyroïdites, Nodules simples bénins de la thyroïde normofonctionante, Carcinome thyroïdien).

Dans un premier temps, les taux d'incidences (nouveau cas par an sur la population de l'année correspondante) ont été calculés pour l'ensemble des patients, pour chacune des cohortes (en fonction de l'exposition), pour l'ensemble des pathologies, par groupe de pathologies et en fonction du sexe. Le risque relatif (RR) et l'excès de risque (ER) ont été calculés entre les taux d'incidence moyens des cohortes non exposées versus exposées. RR et ER ont été calculés pour l'ensemble des pathologies, chaque type de pathologie et en fonction du sexe.

Dans un second temps, afin de pouvoir confronter les taux d'incidences des différentes cohortes, les données ont été standardisées (par âge et sexe) en prenant comme population de référence la population des résidents en Corse en 1983.

RÉSULTATS DE L'ÉTUDE SUR LES DOSSIERS MÉDICAUX AMBULATOIRES D'ENDOCRINOLOGIE

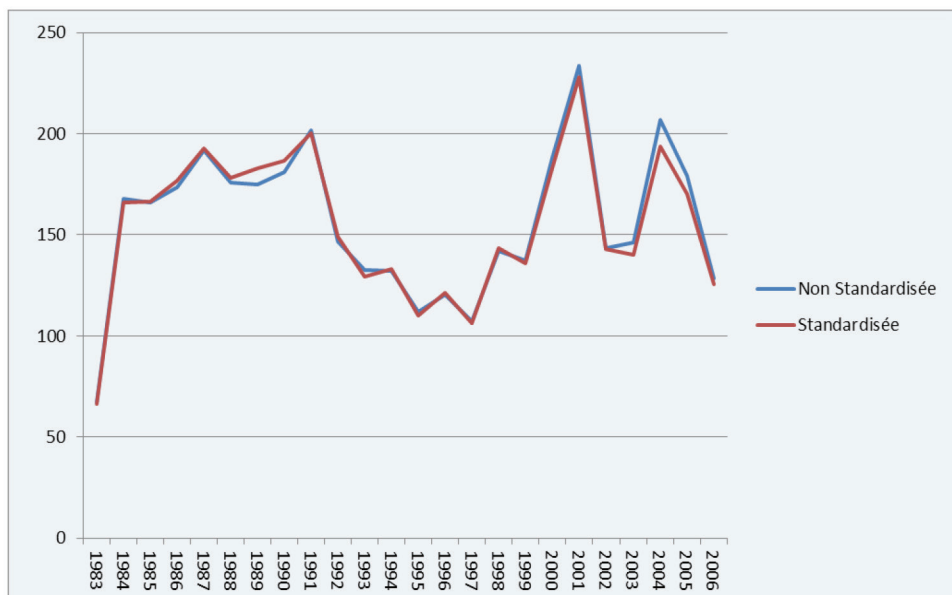
Au final, la cohorte de patients exposés porte sur 4.421 personnes (nés avant 1986 et ayant un diagnostic établi de pathologie thyroïdienne après 1987), la cohorte de patients non exposés (soit nés avant 1986 et avec un diagnostic établi avant 1986, soit nés après 1987 et avec un diagnostic établi après 1987) est composée de 783 patients.

Les taux d'incidences des différentes pathologies thyroïdiennes ont été calculés par sexe et par an pour l'ensemble des cohortes.

La standardisation a porté sur la distribution des classes d'âge dans la population et a été effectuée selon la méthode de standardisation directe en prenant comme année de référence 1983.



Les taux d'incidences non standardisés vs taux d'incidence standardisés de l'ensemble des pathologies thyroïdiennes en fonction du sexe et de la cohorte sont présentés dans le graphique suivant :



Evolution des taux d'incidences pour l'ensemble des pathologies de 1983 à 2006 (Femmes et Hommes) *pour 100.000 habitants

Les différences trouvées entre les taux d'incidences standardisés vs non standardisés nous ont amenés à standardiser les taux d'incidences par sexe pour chacune des pathologies thyroïdiennes avec l'année 1983 comme année de référence. Les calculs de Risque Relatif (RR) se basent exclusivement sur les données standardisées.

Les tableaux suivants présentent les risques relatifs des incidences entre les cohortes exposées/non exposées avec leurs intervalles de confiance pour l'ensemble de la population puis en fonction du sexe. Les risques relatifs sont calculés à partir d'un taux d'incidence moyen annuel pour chacune des cohortes.

Type de pathologies	Risque Relatif (IC _{95%})		
	Femmes	Hommes	Population totale
Total pathologies thyroïdiennes	0,95 (0,76 ; 1,15)	2,43 (1,35 ; 4,27)*	1,10 (0,92 ; 1,34)
Cancers de la thyroïde	0,77 (0,25 ; 2,72)	1,29 (1,03 ; 11,29)*	0,9 (0,30 ; 2,45)
Hyperthyroïdisme	0,87 (0,52 ; 1,53)	2,03 (1,18 ; 7,31)*	1,0 (0,68 ; 1,55)
Hypothyroïdisme	0,87 (0,44 ; 1,76)	2,62 (0,38 ; 10,92)	0,99 (0,52 ; 1,92)
Thyroïdites	2,37 (1,39 ; 4,16)*	3,61 (1,09 ; 16,75)*	2,68 (1,62 ; 4,44)*
Nodules bénins de la thyroïde	0,80 (0,59 ; 1,08)	2,19 (1,18 ; 4,06)*	0,95 (0,72 ; 1,25)

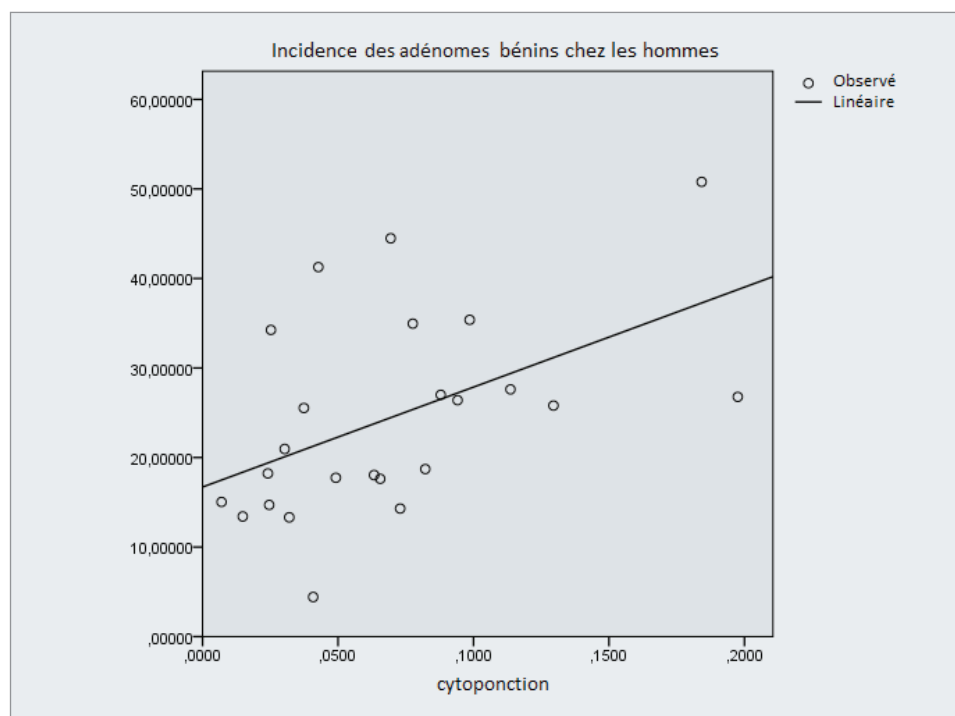
*Risque relatif statistiquement significatif $p < 0,05$

La puissance statistique de l'étude est de $1 - \beta = 0,94$, $\alpha = 0,05$

Une fois les différents risques relatifs et excès de risque calculés, il nous restait à prendre en compte le principal facteur explicatif (de confusion), qui était l'évolution des techniques diagnostiques pouvant entraîner un meilleur détection des patients au cours du temps.

A partir des données cliniques complètes en notre possession nous avons calculé le nombre d'examens réalisés par patient selon le type de pathologie au cours du temps. Ce calcul a été utilisé comme mesure proxy de la diffusion d'utilisation dans la population des nouvelles techniques diagnostiques. Afin de déterminer s'il y avait une corrélation entre l'évolution du nombre et du type d'examen par patient et l'évolution des incidences des pathologies thyroïdiennes, nous avons calculé le coefficient de corrélation de Pearson entre ces variables pour l'ensemble des pathologies dont les incidences se sont révélées significativement différentes entre les cohortes exposées/non exposées lors des calculs des risques relatifs et des excès de risque : à savoir l'hyperthyroïdisme, les thyroïdites, les cancers de la thyroïde et les nodules bénins de la thyroïde.

Exemple de corrélation entre l'évolution du nombre de cytoponction par patient et le taux d'incidence des nodules bénins chez les hommes :



RÉSULTATS FINAUX

Les thyroïdites : une fois pris en compte l'évolution des techniques diagnostiques (dont l'effet sur le taux d'incidence de la pathologie a été ôté selon la variabilité expliquée par le nombre d'examen/patient) on peut conclure que le risque de thyroïdites chez les hommes vivant en Corse ayant été exposés au nuage de Tchernobyl est augmenté (au net) de 78,28% par rapport aux hommes n'ayant pas été exposés (avant le passage du nuage en 1986).

De même pour les femmes on peut conclure que le risque de thyroïdites chez les femmes vivant en Corse ayant



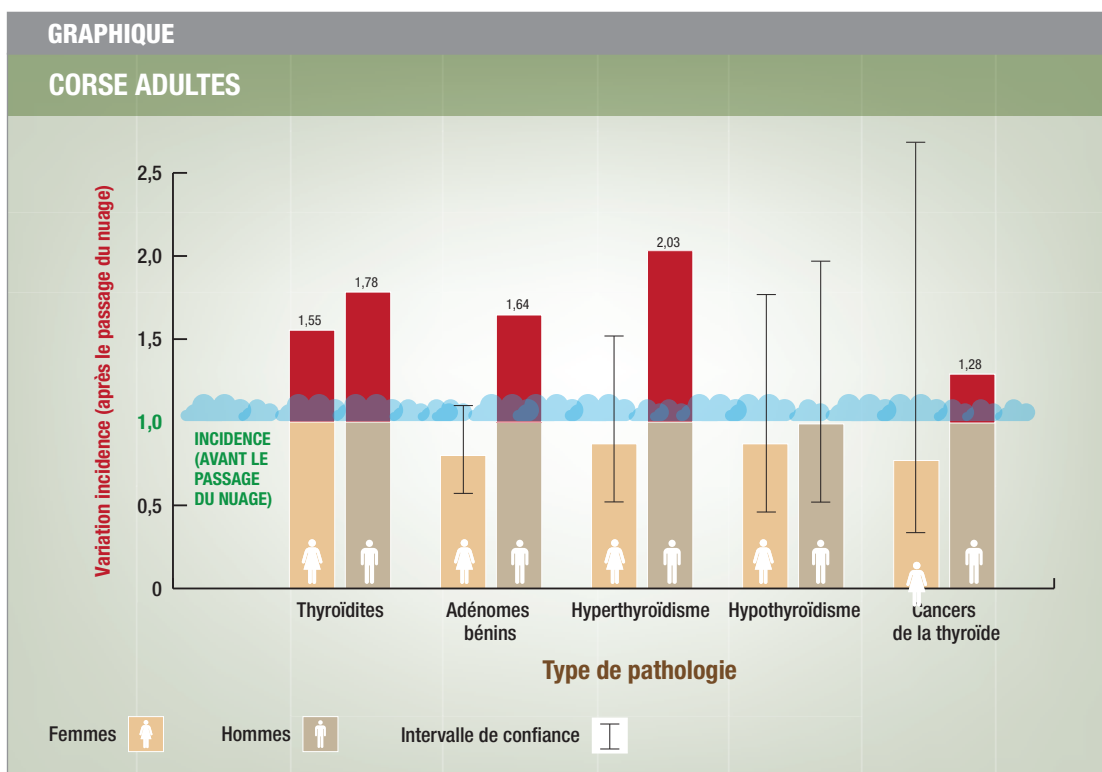
été exposées au nuage de Tchernobyl est augmenté de 55,33% par rapport aux femmes n'ayant pas été exposés (avant le passage du nuage en 1986).

Les nodules bénins de la thyroïde: une fois pris en compte l'évolution des techniques diagnostiques (dont l'effet sur le taux d'incidence de la pathologie a été ôté selon la variabilité expliquée par le nombre d'examen/patient) on peut conclure que le risque de développer des nodules bénins de la thyroïde chez les hommes vivant en Corse ayant été exposés au nuage de Tchernobyl est augmenté de 64,51% par rapport aux hommes n'ayant pas été exposés (avant le passage du nuage en 1986).

Hyperthyroïdisme : tenu compte de l'absence de significativité de l'effet de l'évolution des techniques diagnostiques, on peut conclure que le risque d'hyperthyroïdisme chez les hommes vivant en Corse ayant été exposés au nuage de Tchernobyl est augmenté de 103,21% par rapport aux hommes n'ayant pas été exposés (avant le passage du nuage en 1986)

Cancers de la thyroïde : tenu compte de l'absence de significativité de l'effet de l'évolution des techniques diagnostiques, on peut conclure que le risque de cancers de la thyroïde chez les hommes vivant en Corse ayant été exposés au nuage de Tchernobyl est augmenté de 28,29% par rapport aux hommes n'ayant pas été exposés (avant le passage du nuage en 1986).

Le graphique ci-dessous présente les principaux résultats de l'étude en fonction du sexe.



Pour visualiser l'excès d'incidence (calculé en rapport de risques) des différentes pathologies thyroïdiennes en fonction du sexe nous avons calculé la fraction d'incidence attribuable au nuage de Tchernobyl. Pour toutes les pathologies les différences ont été estimées une fois ôté l'effet de l'évolution des techniques diagnostics. Pour clarifier la compréhension nous avons standardisé à 1 malade (par convention) les valeurs d'incidences avant le passage du nuage.

Pour les thyroidites on note pour les hommes et pour les femmes une augmentation significative de l'incidence : pour les hommes pour chaque malade avant le passage du nuage on estime le nombre de malade à 1,78 après le passage du nuage ; de même pour les femmes pour chaque malade avant on estime le nombre de malade après à 1,56.

Pour les adénomes bénins on note pour les hommes une augmentation significative de l'incidence : pour chaque malade avant le passage du nuage on estime le nombre de malade à 1,64 après le passage du nuage ; pour les femmes on ne note pas d'augmentation d'incidence. Les valeurs estimées présentant une variabilité élevée ne nous permettent pas de conclure à une différence (les valeurs ne sont pas statistiquement significatives).

Pour l'hyperthyroïdisme on note pour les hommes une augmentation significative de l'incidence : pour chaque malade avant le passage du nuage on estime le nombre de malade à 2,03 après le passage du nuage ; pour les femmes on ne note pas d'augmentation d'incidence. Les valeurs estimées présentant une variabilité élevée ne nous permettent pas de conclure à une différence (les valeurs ne sont pas statistiquement significatives).

Pour l'hypothyroïdisme pour les hommes et pour les femmes on ne note pas d'augmentation d'incidence. Les valeurs estimées présentant une variabilité élevée ne nous permettent pas de conclure à une différence (les valeurs ne sont pas statistiquement significatives).

Pour les cancers de la thyroïde on note pour les hommes une augmentation significative de l'incidence : pour chaque malade avant le passage du nuage on estime le nombre de malade à 1,28 après le passage du nuage ; pour les femmes on ne note pas d'augmentation d'incidence. Les valeurs estimées présentant une variabilité élevée ne nous permettent pas de conclure à une différence (les valeurs ne sont pas statistiquement significatives).

FACTEUR MER MONTAGNE

Etudiant les facteurs de confusion ou les facteurs tendant à expliquer la plus grande exposition de certaines catégories de population à développer des pathologies thyroïdiennes nous nous sommes intéressés à la situation spécifique de la Corse. En effet bien qu'étant une île la Corse possède une zone montagneuse non négligeable. Dans la littérature la problématique des zones montagneuses ou plus spécifiquement des zones ayant des carences chroniques en iode est très clairement exposée, même si les recommandations de l'OMS suivies en France à partir de 1952 sur la prophylaxie de déficience d'iode par iodation du sel de table ont permis de réduire fortement ce phénomène. De plus la montagne Corse cumule la possible carence en iode avec des habitudes alimentaires fortement autarciques ayant pu exposer sa population de façon plus importante aux retombées du nuage de Tchernobyl (consommation de lait et produits lactés frais, de légumes à feuilles larges). Pour prendre en compte ces facteurs d'exposition supplémentaires nous avons créé des cohortes de population en fonction du lieu d'habitation des personnes. Nous avons donc divisé la population Corse de notre étude en fonction du lieu de résidence au moment du diagnostic pour les patients ayant déclaré une pathologie thyroïdienne avant 1986 et du lieu



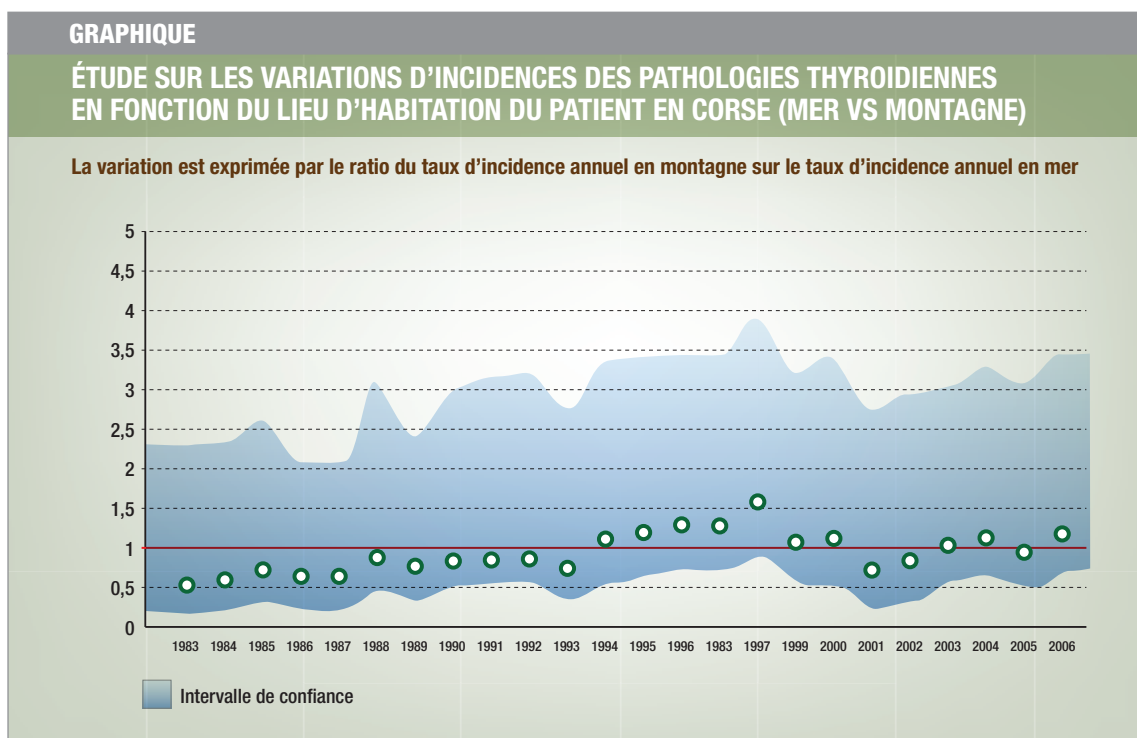
d'habitation en 1986 pour les patients ayant déclaré une pathologie thyroïdienne après 1986 (ceci bien entendu pour les patients étant nés avant 1987). Pour les patients nés en 1987 et ayant déclaré une pathologie thyroïdienne c'est leur lieu d'habitation au moment du diagnostic de la maladie qui a été retenue.

Les communes d'habitation en fonction de leur altitude ont été classées en zone montagne ou zone mer (les tableaux complets de l'évolution des pathologies par commune sont consultables in extenso dans le rapport final).

PRINCIPAUX RÉSULTATS DE L'INCIDENCE DES PATHOLOGIES THYROÏDIENNES EN ZONE MER ET ZONE MONTAGNE

Le graphique ci dessous présente l'évolution du ratio d'incidences entre la zone Montagne et la zone Mer. Lorsque la valeur du ratio se situe entre 0 et 1 cela signifie que l'on a plus de malades vivants près de la mer. Au delà de valeur 1 cela signifie que l'on a plus de malades vivants dans la zone Montagne. L'étude de l'évolution du ratio au cours des années ne montre pas de différence significative en ce qui concerne la distribution de la maladie entre les 2 zones. Ainsi on ne note pas de différence significative entre le ratio Montagne/Mer entre la période avant et la période après Tchernobyl.

De plus il n'y a pas de corrélation entre l'évolution du ratio Montagne/Mer et l'évolution du taux d'incidence de pathologies thyroïdiennes au cours de la période étudiée.



POINTS CLÉS DE LA MÉTHODOLOGIE

- Etude prospective historique d'incidence qui garantit un niveau suffisant de puissance statistique et de niveau de preuves. Nombre élevé de malades inclus (environ 5500 dossiers médicaux) par rapport à une population suffisamment importante (180000 personnes) d'un territoire précis
- Etude avant/après l'épisode d'exposition au nuage radioactif
- Etude fortement représentative pour un territoire et une population précis
- Analyse de l'évolution des taux d'incidence par pathologies thyroïdiennes sur une période cumulée de 25 ans
- Etude basée sur des dossiers médicaux papiers complets permettant des mesures directes des effets liés aux facteurs de confusion suivants : l'amélioration des techniques diagnostiques, au vieillissement de la population, sexe, carence d'iode, habitudes alimentaires

POINTS CLÉS DES RÉSULTATS

- Mise en évidence d'un sur-risque de pathologies thyroïdiennes spécifique en fonction des pathologies et du sexe associé à l'exposition au nuage de Tchernobyl
- Elimination des effets dus aux facteurs de confusion
- Existence d'un sur-risque significatif chez les hommes exposés au nuage pour les suivantes pathologies :
 - Thyroïdites +78,28%
 - Nodules bénins + 64,51%
 - Hyperthyroïdisme +103,21%
 - Cancers de la thyroïde + 28,29%
- Existence d'un sur-risque significatif chez les femmes exposées au nuage pour les suivantes pathologies :
 - Thyroïdites +55,33%
- Pour les autres pathologies thyroïdiennes, nous n'avons pas observé de sur-risques significatifs chez les femmes exposées par rapport aux femmes non exposées au nuage.



ETUDE FOCALISEE SUR LES RETOMBEEES DU NUAGE DE TCHERNOBYL AUPRES DES ENFANTS

MÉTHODOLOGIES ET SPÉCIFICITÉS PROPRES À CETTE ÉTUDE

Pour les enfants nous avons considéré différentes méthodologies d'analyse et sources de données en fonction des pathologies étudiées et des données disponibles.

Pour évaluer l'évolution du taux d'incidence pour l'ensemble des pathologies thyroïdiennes en Corse nous avons utilisé les données médicales qui ont été analysées pour l'étude prospective historique. L'analyse s'est focalisée pour chaque pathologie selon la méthodologie précédemment explicitée sur la classe d'âge 0-18 ans.

De plus à partir des mêmes données nous avons analysé avec une méthodologie d'étude avant-après : les données concernant la cohorte d'enfants nés en Corse en 1986 et celle des enfants nés en Corse en 1989. Le nombre de naissance est de l'ordre de 2400.

En étudiant les cas de patients nés en 1986 présentant une pathologie thyroïdienne entre 1986 et 2004 soit 19 ans de follow up nous avons calculé une incidence cumulée de pathologies thyroïdiennes.

La même méthodologie a été employée pour suivre la cohorte d'enfants nés en 1989 : c'est-à-dire un follow up de 19 ans soit de 1989 à 2008. L'incidence cumulée a ainsi été calculée.

Enfin nous avons calculé le risque relatif correspondant au ratio entre les incidences de chaque cohorte.

Concernant l'étude sur les leucémies aiguës de l'enfant, Nous avons obtenu de la part de l'équipe de recherche de la "Cohorte Prospective Multicentrique des Leucémies de l'Enfant et Adolescent" - [L.E.A.] les données prenant en compte chaque année l'ensemble des nouveaux cas de Leucémie Aigüe soit tous les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ou myéloïde, âgés de moins de 18 ans au moment du diagnostic, et qui ont été diagnostiqués à partir de janvier 1980 résident en Corse.

A partir des données disponibles provenant des registres de cancérologie régionaux italiens nous avons analysé l'évolution des taux d'incidence des Leucémies aiguës lymphoblastiques ou myéloïdes chez les mineurs de moins de 18 ans pour les régions Ligurie, Toscane et Sardaigne. Les taux d'incidences des leucémies et leur évolution dans le temps ont ensuite été confronté entre les différentes régions (Corse et Italiennes).

Pour évaluer le possible effet du nuage sur les malformations congénitales nous avons analysé les données de mortalité néonatale pour toutes les typologies de maladies congénitales à partir de la base de données du Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès.

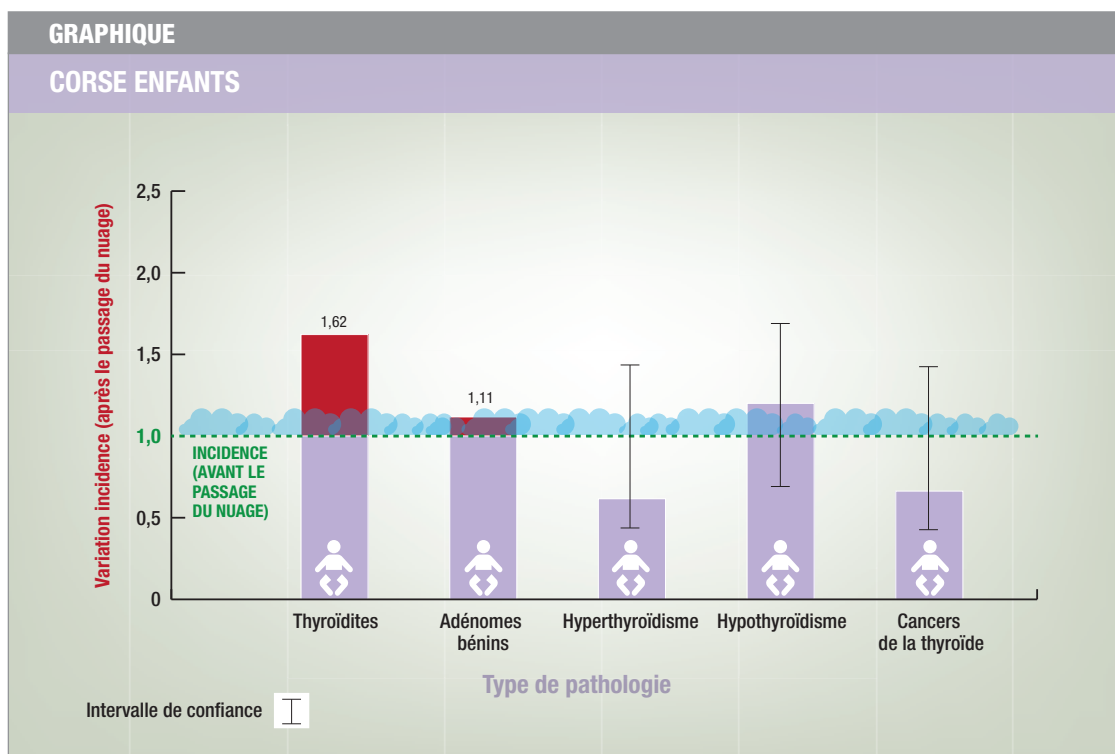
Par ailleurs nous avons contacté le service de chirurgie infantile de l'enfant de l'Assistance Publique Hôpitaux de Marseille pour vérifier l'absence de données médicales concernant des patients Corses pour l'époque étudiée (données non disponibles avant 1998).

PRINCIPAUX RÉSULTATS

• Etude sur les pathologies thyroïdiennes (dossiers médicaux)

Les thyroïdites : une fois pris en compte l'évolution des techniques diagnostiques (dont l'effet sur le taux d'incidence de la pathologie a été ôté selon la variabilité expliquée par le nombre d'examen/patient) on peut conclure que le risque de thyroïdites chez les enfants de moins de 18 ans vivant en Corse exposés au nuage de Tchernobyl est augmenté de 62,5% par rapport aux enfants n'ayant pas été exposés au nuage.

Les nodules bénins : une fois pris en compte l'évolution des techniques diagnostiques (dont l'effet sur le taux d'incidence de la pathologie a été ôté selon la variabilité expliquée par le nombre d'examen/patient) on peut conclure que le risque de développer un nodule bénin chez les enfants de moins de 18 ans vivant en Corse exposés au nuage de Tchernobyl est augmenté de 11,4% par rapport aux enfants n'ayant pas été exposés au nuage.





Pour visualiser l'excès d'incidence (calculé en rapport de risques) des différentes pathologies thyroïdiennes nous avons calculé la fraction d'incidence attribuable au nuage de Tchernobyl. Pour toutes les pathologies les différences ont été estimées une fois ôté l'effet de l'évolution des techniques diagnostiques. Pour clarifier la compréhension nous avons standardisé à 1 malade (par convention) les valeurs d'incidences avant le passage du nuage.

Pour les thyroïdites on note une augmentation significative de l'incidence : pour chaque enfant malade avant le passage du nuage on estime le nombre de malade à 1,62 après le passage du nuage.

Pour les adénomes bénins on note une augmentation significative de l'incidence : pour chaque enfant malade avant le passage du nuage on estime le nombre de malade à 1,14 après le passage du nuage.

Pour l'hyperthyroïdisme on ne note pas d'augmentation d'incidence. Les valeurs estimées présentant une variabilité élevée ne nous permettent pas de conclure à une différence (les valeurs ne sont pas statistiquement significatives).

Pour l'hypothyroïdisme on note une augmentation d'incidence. Pour chaque enfant malade avant le passage du nuage on estime le nombre de malade à 1,20 après le passage du nuage.

Les valeurs estimées cependant présentant une variabilité élevée ne nous permettent pas de conclure à une différence (les valeurs ne sont pas statistiquement significatives).

Pour les cancers de la thyroïde on ne note pas d'augmentation d'incidence. Les valeurs estimées présentant une variabilité élevée ne nous permettent pas de conclure à une différence (les valeurs ne sont pas statistiquement significatives).

- **Etude sur les cohortes d'enfants nés en 1986 et en 1989 (dossiers médicaux)**

L'incidence cumulée de pathologies thyroïdiennes est de 458,3 pour 100000 personnes pour la cohorte d'enfants nés en 1986 et de 291,7 pour 100000 les enfants nés en 1989. Le risque relatif correspondant au ratio entre les incidences de chaque cohorte, est de 1,57 avec un intervalle de confiance compris entre (0,61 et 4,01). C'est-à-dire que si on note bien une incidence plus forte chez les enfants de la cohorte nés en 1986 celle-ci n'est pas statistiquement significative.

- **Etude sur les leucémies aiguës de l'enfant**

Au vue des très faibles effectifs de patients diagnostiqués pour une leucémie aiguë (myéloïde ou lymphoblastique) notamment en Corse (l'incidence en Corse varie annuellement de 0 à 3 patients nouveaux par avec un mode égal à 1) il nous a été nécessaire de travailler sur l'incidence moyenne calculée sur plusieurs années afin d'avoir une plus grande robustesse statistique.

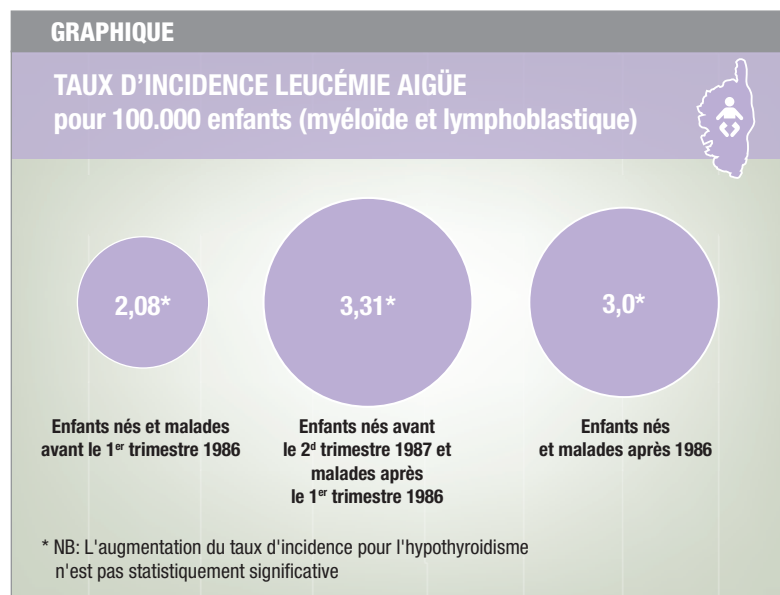
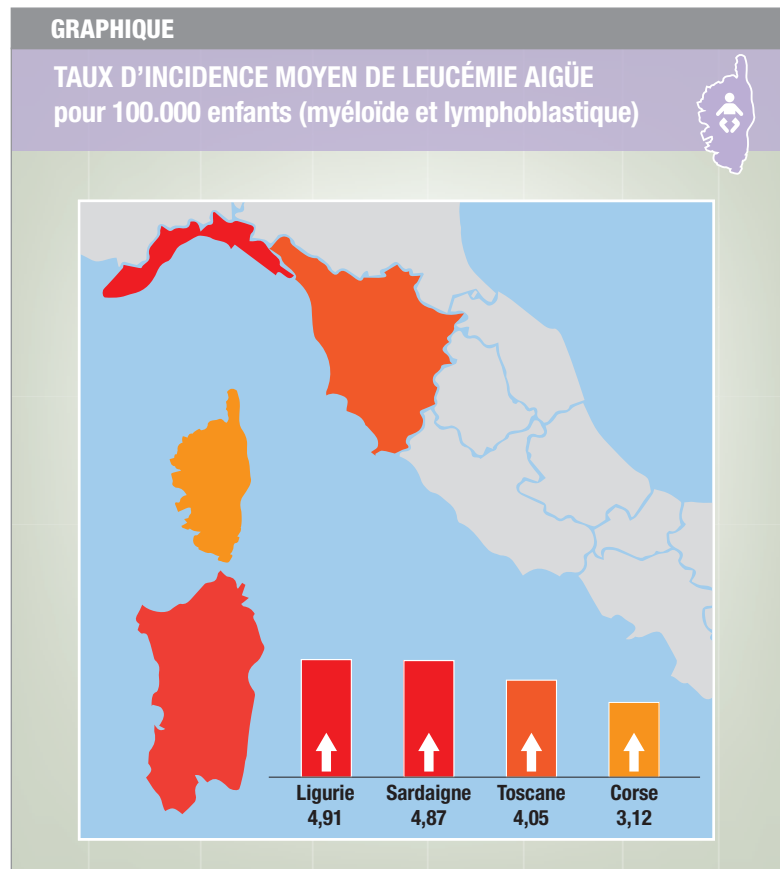
Les taux d'incidence décennale pour les 4 régions qui nous intéressent sont les suivants :

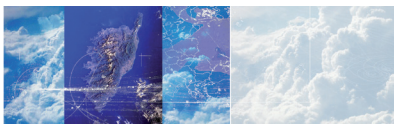
Par ailleurs nous avons recréé les cohortes d'enfants Corses non exposés au nuage de Tchernobyl à savoir : les enfants nés avant le premier trimestre de 1986 et ayant eu un diagnostic de Leucémie aigüe avant le premier trimestre de 1986 (cohorte non exposés n°1, NE 1), les enfants nés après 1986 et ayant eu un diagnostic de Leucémie aigüe (cohorte non exposés n°2, NE 2) et enfin les enfants nés avant le premier trimestre 1987 et ayant eu un diagnostic de Leucémie aigüe après le premier trimestre de 1986 (cohorte exposés E).

Nous avons calculé les différents taux d'incidence moyen annuel pour les différentes cohortes et analysé les risques relatifs entre les 2 cohortes non exposés et la cohorte exposés ainsi que leurs respectifs intervalles de confiance. Les résultats sont présentés dans le graphique suivant :

L'analyse des risques relatifs entre la cohorte des enfants exposés et les cohortes des enfants non exposés montre des risques relatifs supérieurs à 1 avec un excès de risque allant de 10% à 58% selon la cohorte non exposés prise pour référence. On note donc une augmentation de l'incidence des leucémies aiguës de l'enfant pour la cohorte née en 1986 par rapport aux cohortes d'enfants non exposés au nuage.

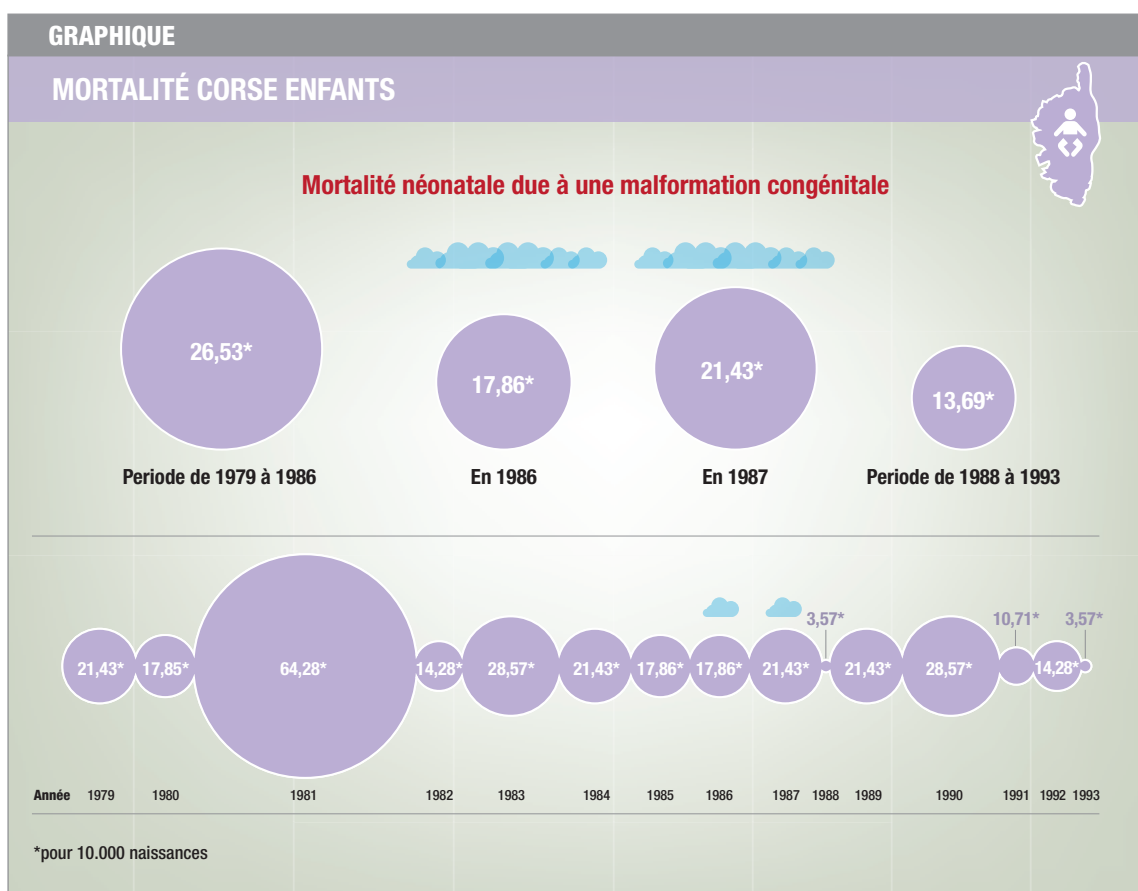
Cependant le calcul des intervalles de confiance a démontré que ces différences ne sont pas statistiquement significatives.





• Etude sur la mortalité néonatale due aux malformations congénitales

Le graphique suivant présente l'évolution annuelle de la mortalité néonatale due aux malformations congénitales (compris tous les différents types de malformations congénitales). Analysant cette mortalité en fonction des différentes périodes d'exposition, c'est à dire les enfants nés en 1986 ou en 1987 (enfants exposés in utero au nuage de Tchernobyl), on ne note pas de différence statistiquement significative entre les taux de mortalité chez ces enfants par rapport aux taux de mortalité chez les cohortes d'enfants nés soit avant le passage du nuage soit après.



POINTS CLÉS DE LA MÉTHODOLOGIE

- Etudes prospectives historiques d'incidence sur les données de mortalité, des registres de tumeurs et des dossiers médicaux d'endocrinologie qui garantit un haut niveau de preuves
- Etudes avant/après l'épisode d'exposition au nuage radioactif
- Etudes sur territoires et une population définis (Corse, Sardaigne, Ligurie, Toscane)
- Analyse de l'évolution des taux d'incidence par pathologies thyroïdiennes sur une période cumulée de au moins 14 ans
- Mesures directes des effets liés au facteurs de confusion suivant : l'amélioration des techniques diagnostiques pour l'étude sur les dossiers médicaux

POINTS CLÉS DES RÉSULTATS

- Elimination des effets dus aux facteurs de confusion
- Existence d'un sur-risque significatif chez les enfants associé à l'exposition au nuage de Tchernobyl pour les suivantes pathologies :
 - Thyroïdites +62%
 - Nodules bénins + 14%
- Nous avons observé également une augmentation de l'incidence des leucémies aiguës (lymphoblastiques et myéloïdes) chez les enfants exposés au nuage de Tchernobyl par rapport aux enfants non exposés, sans que toute fois cette augmentation résulte statistiquement significative.
- Pour les leucémies aiguës, les enfants nés en 1986 et les malformations congénitales : la dimension de l'échantillon n'est pas suffisante pour produire des résultats statistiquement significatifs



BIBLIOGRAPHIE

- 1 IAEA. The International Chernobyl project-technical report, assessment of radiological consequences and evaluation of protective measures. Vienna: IAEA, 1991.
- 2 Pöllänen R, Valkama I, Toivonen H Transport of radioactive particles from the Chernobyl accident. *Atm Environm* 1997; Vol. 31, No. 21, pp. 3575-3590.
- 3 O'Hare NJ, Murphy D, Malone JF. Thyroid dosimetry in Europe following the Chernobyl accident. *Br J Radiol.* 2000 Jun;73(870):636-40.
- 4 Malone JF, Unger J, Delange F, Lagasse R, Dumont JE. Thyroid consequences of Chernobyl in the countries of the European community. *J Endocrinol Invest* 1991;14:701-17.
- 5 United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR), Report to the United Nations, 1988
- 6 Kilfoy BA, Zheng T, Holford TR, Han X, Ward MH, Sjodin A, Zhang Y, Bai Y, Zhu C, Guo GL, Rothman N, Zhang Y 2009 International patterns and trends in thyroid cancer incidence, 1973–2002. *Cancer Causes Control* 20:525–531.
- 7 Davies L, Welch HG 2006 Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973–2002. *JAMA* 295:2164–2167.
- 8 Liu S, Semenciw R, Ugnat AM, Mao Y 2001 Increasing thyroid cancer incidence in Canada, 1970–1996: time trends and age-period-cohort effects. *Br J Cancer* 85:1335–1339.
- 9 Lise M, Franceschi S, Buzzoni C, Zambon P, Falcini F, Crocetti E, Serraino D, Iachetta F, Zanetti R, Vercelli M, Ferretti S, La Rosa F, Donato A, De Lisi V, Mangone L, Busco S, Tagliabue G, Budroni M, Bisanti L, Fusco M, Limina RM, Tumino R, Piffer S, Madeddu A, Bellù F, Giacomini A, Candela G, Anulli ML, Dal Maso L; AIRTUM Working Group. Changes in the incidence of thyroid cancer between 1991 and 2005 in Italy: a geographical analysis. *Thyroid.* 2012 Jan;22(1):27-34.
- 10 Gibson, B.E.S.; Eden, O.B.; Barrett, A.; Stiller, C.A.; Draper, G.J. Leukemia in young children in Scotland. *Lancet* 1988, 2, 630
- 11 Ivanov, E.; Tolochko, G.V.; Shuvaeva, L.P. Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident. *Radiat. Env. Biophys* 1998, 37, 53-55.
- 12 Petridou, E.; Trichopoulos, N.; Dessypris, N.; Flytzani, V.; Haidas, S.; Kalmanti, M. Infant leukemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 1996, 382, 352-353
- 13 Kaletsch, U.; Michaelis, J.; Burkart, W.; Grosche, B. Infant leukemia after the Chernobyl Accident. *Nature* 1997, 387, 246
- 14 Busby, C.; Cato, M. Increases in leukemia in infants in Wales and Scotland following Chernobyl *Energy Environ.* 2000, 11, 127-137.
- 15 Busby, C.; Scott, C.M. Increases in leukemia in infants in Wales and Scotland following Chernobyl: Evidence for errors in statutory risk estimates and dose-response assumptions. *Int. J. Radiat. Med.* 2001, 23
- 16 M. Gandhi, V. Evdokimova, and Y. E. Nikiforov, "Mechanisms of chromosomal rearrangements in solid tumors: the model of papillary thyroid carcinoma," *Molecular and Cellular Endocrinology*, vol. 321, no. 1, pp. 36–43, 2010.
- 17 Y. E. Nikiforov, J. M. Rowland, K. E. Bove, H. Monforte-Munoz, and J. A. Fagin, "Distinct pattern of ret oncogene rearrangements in morphological variants of radiation-induced and sporadic thyroid papillary carcinomas in children," *Cancer Research*, vol. 57, no. 9, pp. 1690–1694, 1997.

- 18 Sprague BL, Warren AS, Trentham-Dietz A 2008 Thyroid cancer incidence and socioeconomic indicators of health care access. *Cancer Causes Control* 19:585–593.
- 19 Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schwartz C, Mace-Lesech J, Velten M, Guizard A, Tretarre B, Buemi AV, Arveux P, Esteve J 2002 Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978–1997). *Eur J Cancer* 38:1762–1768.
- 20 Magnanti BL, Teflik DM, Parker L, Craft AW, James PW, McNally RJ 2009 Geographical analysis of thyroid cancer in young people from northern England: evidence for a sustained excess in women in Cumbria. *Eur J Cancer* 45:1624–1629.
- 21 Burgess JR 2002 Temporal trends for thyroid carcinoma in Australia: an increasing incidence of papillary thyroid carcinoma (1982–1997). *Thyroid* 12:141–149.
- 22 InVS. Surveillance sanitaire en France en lien avec l'accident de Tchernobyl, Bilan actualisé sur les cancers thyroïdiens et études épidémiologiques. 2006
- 23 Pascal L, Lasalle JL. Estimation de l'incidence du cancer de la thyroïde en Corse – 1998 - 2006. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2012.



SOMMAIRE

1	INTRODUCTION.....	3
2	ETAT DE L'ART SUR LES CONSÉQUENCES SANITAIRES DE L'ACCIDENT NUCLÉAIRE DE TCHERNOBYL EN EUROPE	5
3	ETUDE SUR LA RELATION ENTRE LES VARIATIONS DE PRÉVALENCES DES PATHOLOGIES THYROÏDIENNES EN EUROPE ET LE NIVEAU D'EXPOSITION AU NUAGE DE TCHERNOBYL	8
4	ETUDE SUR LA RELATION ENTRE L'EXPOSITION AU NUAGE DE TCHERNOBYL ET L'ÉVOLUTION DE L'INCIDENCE DES PATHOLOGIES THYROÏDIENNES EN CORSE.....	14
5	ETUDE FOCALISÉE SUR LES RETOMBÉES DU NUAGE DE TCHERNOBYL AUPRÈS DES ENFANTS.....	24

