

Influence des essais nucléaires atmosphériques sur l'incidence des cancers différenciés de la thyroïde en Polynésie Française

Florent de Vathaire*¹, Monia Zidane¹, André Bouville², Vladimir Drozdovitch²

¹Unité 1018 INSERM, Gustave Roussy, Université Paris Saclay, Villejuif, France
Radiation Epidemiology Branch, DCEG, NCI, NIH, Bethesda, USA

*Florent.devathaire@gustaveroussy.fr

CONTEXTE

Entre 1966 et 1974, la France a effectué 41 essais nucléaires atmosphériques à Mururoa et Fangataufa, dans le sud-est de l'archipel des Tuamotu-Gambier, en Polynésie française (PF).

En raison de la quantité d'iode 131 libérée lors des essais nucléaires et de son absorption active par la thyroïde, le carcinome différencié de la thyroïde (CDT) constitue le risque sanitaire le plus grave pour la population vivant à proximité des sites d'essais nucléaires.

La question de savoir si les faibles doses radioactivité dues aux retombées nucléaires reçues par la thyroïde sont associées à un risque accru de CDT reste un sujet controversé en médecine et en santé publique. Une mauvaise compréhension de cette question peut conduire à un surdiagnostic de ces cancers.

SUJETS ET METHODES

Etude cas-témoins

Nous avons réalisé une 1^{ère} partie d'une étude cas-témoins entre 2000 et 2005, et l'avons étendue entre 2015 et 2018. Nous avons essayé d'inclure tous les cas de CDT diagnostiqués entre 1984 et 2016 chez des sujets nés en PF, ayant moins de 15 ans au moment du début des essais nucléaires (1966) et y habitant au moment de la réalisation des études. Un total de 395 cas de CDT a pu être inclus.

L'objectif initial était d'inclure 2 témoins par cas, apparié sur l'année de naissance et le sexe, provenant de fichiers couvrant l'ensemble des archipels de la PF. Pour la 1^{ère} partie de l'étude, les témoins ont été tirés aux hasard dans le fichier d'état civil de Polynésie Française et leur adresse actualisée a été obtenue auprès de la Caisse de Prévoyance Sociale (CPS). Puis, suite à un blocage du gouvernement de PF et la CPS en 2016, nous avons dû, pour la 2^{ème} partie de l'étude, prendre des témoins dans les fichiers du Centre Hospitalier PF. Enfin, pour des raisons budgétaires, nous avons dû arrêter l'inclusion à 555 témoins.

Les 950 sujets de l'étude ont été interrogés en face à face à domicile ou sur leur lieu de travail par un enquêteur ou une enquêtrice ayant reçu(e) une formation spécifique. Les questions ont porté le groupe ethnique, l'éducation, la profession, le lieu de résidence, la taille, les antécédents de poids, les antécédents personnels et familiaux de maladie thyroïdienne et de cancer, les antécédents gynécologiques et reproductifs, les examens radiologiques, ainsi que le régime alimentaire au moment de l'entretien et pendant l'enfance. Chaque fois que cela était possible ces interviews ont été réalisés en présence d'un parent ou de frère ou sœur plus âgé.

Susceptibilité génétique

Un prélèvement de salive de suffisamment bonne qualité pour en analyser l'ADN constitutionnel a pu être réalisé pour 289 cas et 418 témoins. Une puce à ADN spécifique pour cette étude a été réalisée à partir de la puce Infinium OncoArray-500K BeadChip (Illumina®) (499 170 SNPs), par ajout de 13 759 marqueurs spécifiques aux voies de la réparation de

l'ADN et des hormones thyroïdiennes. Le génotypage a été effectué le Centre National de Recherche en Génomique Humaine (CNRG) [1].

Table de composition nutritionnelle

Pour pouvoir prendre en compte, si nécessaire, l'apport alimentaire en iode et en sélénium, nous avons dû réaliser une table de composition nutritionnelle car une telle table n'existait pas pour les aliments traditionnels polynésiens (fruits, légumes, poissons du lagon et du large, fruits de mer...). Ces aliments ont été collectés par le LESE de l'IRSN dans tous les archipels de Polynésie Française, puis ils ont été lyophilisés et envoyé à l'ANSES, qui en a mesuré la teneur ainsi que celle des principaux polluants métalliques.

Pour la mesure de l'iode l'ANSES a mis au point pour cette étude une nouvelle méthodologie permettant de réduire l'évaporation de l'iode pendant la préparation des échantillons [2].

Dosimétrie

Les données relatives aux 41 essais nucléaires atmosphériques menés par la France entre 1966 et 1974 en Polynésie française (PF) ont été évaluées à partir des rapports internes originaux de radioprotection, que l'armée française a déclassifiés en 2013 et qui comprenaient des mesures dans le sol, l'air, l'eau, le lait et les aliments dans tous les archipels de la PF.

Ces rapports ont permis de réaliser une estimation complète, pour l'ensemble des îles et atolls de PF, des dépôts au sol de 33 radionucléides au moment de l'arrivée des retombées après chaque essai, sur la base de mesures des dépôts totaux au sol, de la concentration β totale dans l'air ou des taux d'exposition à différents endroits de la PF et des données météorologiques de 13 stations réparties sur l'ensemble de la Polynésie Française, de 21 jours avant à 7 jours après chaque essai. [3]

En 2016 et 2017, nous avons recueilli des données historiques par questionnaire sur le mode de vie de la population lié à la période des essais ; ces données ont été intégrées à l'aide de discussions de groupe avec des femmes qui avaient des enfants aux moments des essais nucléaires atmosphériques et des entretiens avec des informateurs clés, dans chacun des 5 archipels de la PF. [4] Ces informations ont été intégrées aux déclarations rapportées dans les auto-questionnaires.

Projection de risque

Le risque de CPT radio induit au cours de la vie entière a été estimé à partir des données individuelles des recensements de 1971 et ultérieurs (pour établir une table de survie), des estimations de doses réalisées pour l'étude cas-témoins, des taux d'incidence du CDT en PF, tels que rapportés dans Cancer Incidence in Five Continents volumes VII et IX du CIRC, et sur la base des modèles de risque du BEIR VII (Biological Effects of Ionizing Radiation) pour le cancer de la thyroïde.

RESULTATS

La dose moyenne de radiations ionisantes reçue à la thyroïde au cours de la vie du fait de l'exposition aux retombées radioactives des essais nucléaires par les participants à l'étude nés en 1974 ou avant et vivant en PF au moment des essais de 1966 à 1974, était de 4,7 (0 à 36,3) mGy pour les cas et de 4,6 (0 à 31,2) pour les témoins. La majeure partie de la dose avait été reçue avant l'âge de 15 ans). La plus grande partie de la dose est due aux légumes à feuilles. [5] Quatre-vingt % (n=336) des cas de CDT étaient des femmes et leur âge moyen était de 44 ans.

Dans une analyse logistique multivariée, le risque de DTC était significativement lié à la taille, au BMI, à une CSP inférieure, aux antécédents personnels d'irradiation diagnostique et de radiothérapie, aux antécédents personnels pathologies thyroïdienne bénigne, aux antécédents familiaux de CDT, à un apport alimentaire insuffisant en iode et, pour les femmes, aux nombres de grossesses.

Après ajustement sur ces facteurs, il n'a pas été mis en évidence d'association significative entre la dose reçue à la thyroïde du fait de essais avant l'âge de 15 ans et le risque de CDT (excès de risque relatif [ERR] par milligray: 0,04 ; IC à 95%, -0,09 à 0,17 ; P=0,27, dans un

modèle linéaire). Cependant, l'exclusion des micro carcinomes unifocaux non invasifs, plus susceptibles de biais de dépistages, la relation dose-effet était significative (ERR/mGy, 0,09 ; IC à 95 %, -0,03 à 0,02; P=0,02).

Le risque vie entière dans l'ensemble de la population présente en PF pendant les essais nucléaires atmosphériques a été estimé à un excès de 29 cas de CDT (IC95%, 8-97 cas), soit 2,3% (IC95%, 0,6%-7,7%) des 1 524 cas de CDT spontanés attendus entre 1971 et 2070 dans cette population. Parmi ces 29 cas, 17 (IC95%, 5-58 cas) sont survenus avant 2022, soit 2,1% (IC95%, 0,6%-6,9%) des 1 141 cas de CPT spontanés estimés pour cette période, et 27 cas (IC95 %, 7-88 cas) sont ou seront des femmes.[6]

Nous avons identifié trois régions associées à un risque accru de CDT en PF, sur les loci 6q24.3, 10p12.2 et 17q21.32. Ces loci avaient été, dans le passé, associé au risque de certains cancers et de leucémies, mais pas de CDT. Les SNP principaux de ces loci étaient associées à des valeurs de p-values respectives de $1,66 \cdot 10^{-7}$, $2,39 \cdot 10^{-7}$ et $7,19 \cdot 10^{-7}$, mais à des odds-ratios faibles de 2,02, 1,89 et 2,37. La structure génétique de population de la FP était très spécifique, et différente de celles des populations européennes. [7]

DISCUSSION et CONCLUSION

Cette étude cas-témoins incluant 395 cas de carcinomes différenciés de la thyroïde (CDT) diagnostiqués entre 1983 et 2016 et 555 témoins est la seule étude jamais réalisée sur les conséquences sanitaires des essais nucléaires atmosphériques réalisés par la France en PF.

D'après le modèle du BEIR VII, les retombées atmosphériques des essais nucléaires français ont et vont entraîner un total de 29 cas de CDT, durant toute la vie de l'ensemble sujets présents au moment des essais, soit 2,3% des cas spontanés

Malgré un très important effort de reconstitution dosimétrique individuelle basé sur les rapports originaux des services de radioprotection déclassés par l'Armée Française en 2013, et la prise en compte d'un grand nombre de cofacteurs, nous n'avons pas été capable de mettre en évidence d'association claire entre la dose de radiation reçue à la thyroïde et le risque de CDT.

La précision des estimations dosimétriques de ce type d'étude est nécessairement faible, ce qui en limite fortement la puissance, et la population polynésienne est génétiquement particulière et différente des populations européennes ou japonaises sur ayant servi à établir les modèles du BEIR VII, différence qui pourrait être associée à une radiosensibilité plus importante.

Malgré ces limites, notre étude montre que les essais nucléaires réalisés par la France en PF, ont eu un impact très probablement faible sur le risque de cancer différencié de la thyroïde chez les populations de ce Pays d'Outre-Mer.

REFERENCES

1. Truong T, Lesueur F, Sugier PE, Guibon J, Xhaard C, Karimi M, Kulkarni O, Lucotte EA, Bacq-Daian D, Boland-Auge A, Mulot C, Laurent-Puig P, Schwartz C, Guizard AV, Ren Y, Adjadj E, Rachédi F, Borson-Chazot F, Ortiz RM, Lence-Anta JJ, Pereda CM, Comiskey DF Jr, He H, Liyanarachchi S, de la Chapelle A, Elisei R, Gemignani F, Thomsen H, Forsti A, Herzig AF, Leutenegger AL, Rubino C, Ostroumova E, Kesminiene A, Boutron-Ruault MC, Deleuze JF, Guénel P, de Vathaire F. Multiethnic genome-wide association study of differentiated thyroid cancer in the EPITHYR consortium. *Int J Cancer*. 2021; 148(2):2935-46. PMID: 33527407.
2. Leufroy A, Noël L, Bouisset P, Maillard S, Bernagout S, Xhaard C, de Vathaire F, Guérin T. Determination of total iodine in French Polynesian foods: Method validation and occurrence data. *Food Chem*. 2015; 169:134-140.
3. Drozdovitch V, de Vathaire F, Bouville A. Ground deposition of radionuclides in French Polynesia resulting from atmospheric nuclear weapons tests at Mururoa and Fangataufa atolls. *J Environ Radioact*. 2020;214-215.
4. Drozdovitch V, Bouville A, Tetuanui T, Taquet M, Gardon J, Xhaard C, Ren Y, Doyon F, de Vathaire F. Behavior and Food Consumption Pattern of the French Polynesian Population in the 1960s -1970s. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20:3667-3677.
5. Drozdovitch V, Bouville A, Taquet M, Gardon J, Xhaard C, Ren Y, Doyon F, de Vathaire F. Thyroid Doses to French Polynesians Resulting from Atmospheric Nuclear Weapons Tests: Estimates Based on Radiation Measurements and Population Lifestyle Data. *Health Phys*. 2021;120:34-55.
6. de Vathaire F, Zidane M, Xhaard C, Soucard V, Chevillard S, Ory C, Rachédi F, Nunez S, Leufroy A, Noël L, Guérin T, Shan L, Bost-Bezeaud F, Petit-Didier P, Soubiran G, Allodji A, Ren Y, Doyon F, Tacquet M, Gardon J, Bouville A, Drozdovitch V. Assessment of Differentiated Thyroid Carcinomas in French Polynesia After Atmospheric Nuclear Tests Performed by France JAMA Network Open 2023 May 1;6(5).
7. Zidane M, Haber M, Truong T, Rachédi F, Ory C, Chevillard S, Blanché H, Olaso R, Boland A, Conte É, Karimi M, Ren Y, Xhaard C, Soucard V, Gardon J, Taquet M, Bouville A, Deleuze JF, Drozdovitch V, de Vathaire F, Cazier JB. Genetic factors for differentiated thyroid cancer in French Polynesia: new candidate loci. *Precis Clin Med*. 2023; 6(2):pbad015.