

Ret. nucl.

Retombées radioactives d'essais nucléaires dans le Nevada

Augmentation des tumeurs thyroïdiennes chez les sujets exposés

Une augmentation du risque relatif de tumeurs thyroïdiennes (bénignes ou malignes) de 0,7 % par milligray a été mise en évidence chez les sujets exposés dans l'enfance aux retombées radioactives d'essais nucléaires effectués dans le Nevada entre 1951 et 1958.

Entre 1951 et 1958, plus de 100 essais nucléaires de surface ont été effectués dans le Nevada. Il a été estimé que les habitants du comté de Washington dans l'Utah, qui se situe à proximité du site de l'essai, ont reçu environ 19 mGy au niveau de leur moelle osseuse par irradiation externe due à ces essais. La fission de l'uranium et du plutonium donne naissance à des radioiodes dont certains (^{131}I et ^{133}I surtout) ont une demi-vie assez longue pour leur permettre de pénétrer dans la chaîne alimentaire humaine et de s'accumuler dans la thyroïde.

Les premières études visant à évaluer l'effet de l'exposition à ces radioisotopes chez les nourrissons et les jeunes enfants ont donné des résultats rassurants. La comparaison de 2 687 enfants du Nevada et de l'Utah qui étaient en dernière année d'école primaire ou secondaire entre 1965 et 1970 et de 2 131 enfants témoins de l'Arizona n'a révélé aucune différence importante en ce qui concerne l'incidence des maladies thyroïdiennes. Cependant, ces résultats ont une valeur limitée étant donné la faible incidence des tumeurs thyroïdiennes chez l'enfant, l'absence d'évaluation des doses de radioiodes reçues et le recul relativement

bref (12 à 18 ans) eu égard à la longue latence des tumeurs thyroïdiennes radioinduites.

Il était donc opportun de réexaminer cette population, en cherchant à estimer la dose de radiation reçue par la glande thyroïde.

2 473 sujets réexaminés avec un recul de plus de 30 ans

L'étude a porté sur les 2 473 sujets qui vivaient toujours au Nevada, dans l'Utah ou en Arizona et qui n'avaient jamais reçu de radiothérapie au niveau de la tête ou du cou. Les sujets qui n'étaient pas de race blanche ont été exclus en raison de leur très petit nombre. La population se décomposait en 2 104 sujets exposés (vivant au Nevada ou dans l'Utah) et 1 076 témoins (vivant en Arizona). Tous les sujets étaient nés entre 1945 et 1956 et étaient âgés au plus de sept ans en 1953, période pendant laquelle les retombées ont atteint leur maximum. Entre 1965 et 1970 (examen de la Phase I), ils ont tous fait l'objet d'un examen comportant une palpation de la thyroïde et des dosages de l'iode urinaire ;

en cas d'anomalie, un bilan plus complet (explorations fonctionnelles thyroïdiennes, scintigraphie, voire intervention) a été pratiqué.

En 1985 ou 1986 un nouvel examen physique de la thyroïde a été pratiqué (examen de la Phase II) ; en cas d'anomalie, le bilan a comporté des explorations fonctionnelles thyroïdiennes et un dosage des anticorps antithyroïdiens. En cas de nodules, une scintigraphie à l'iode 123 (ou une échographie chez les femmes enceintes) et une ponction à l'aiguille ont été réalisées. Une exploration chirurgicale a été effectuée en cas de suspicion de lésion maligne.

Une analyse dosimétrique rigoureuse

La tentative faite pour estimer la dose de radiation reçue par la thyroïde chez chaque individu de la cohorte est l'un des éléments les plus intéressants de cette étude. Les deux composantes de l'irradiation ont été prises en compte : d'une part, l'irradiation interne liée à l'ingestion de lait et de légumes ainsi qu'à l'inhalation d'isotopes et, d'autre part, l'irradiation externe. Pour cela, deux banques de données existantes permettant de quantifier les retombées ont été utilisées ; de plus, une nouvelle banque de données a été développée expressément pour cette étude. Il a fallu également préciser au moyen d'un entretien individuel détaillé la quantité de lait et de légumes à feuilles consommée par chaque individu. Pour les nourrissons allaités au sein, ces éléments ont été précisés chez la mère au moment de l'allaitement. Tous les lieux de résidence successifs ont également été déterminés.

Les effets respectifs de l'irradiation externe et interne n'ont pas pu être déterminés car ces deux doses étaient fortement corrélées dans la population étudiée.

En plus de l'estimation individuelle de la dose, un paramètre évaluant l'erreur de mesure (déviation standard géométrique) a été déterminé.

Analyses

Dose moyenne : 170 mGy dans l'Utah

Les résultats de cette analyse ont révélé que l'exposition était très variable d'un individu à l'autre et atteignait dans quelques cas des niveaux préoccupants. La dose moyenne était de 50 mGy dans le Nevada et 170 mGy dans l'Utah, contre 13 mGy dans l'Arizona (Etat témoin) (Tableau 1). La dose maximale était de 4 600 mGy dans l'Utah ; 10 sujets de cet Etat ont reçu plus de 1 Gy.

La source principale de radioiode était le lait. Les habitants du Nevada avaient bu peu de lait produit localement, contrairement à ceux de l'Utah. La radioactivité était plus importante dans le lait provenant d'un animal appartenant à la famille que celui du commerce. Elle était plus élevée pour le lait de chèvre que pour le lait de vache. Tous les sujets qui avaient reçu des doses élevées avaient vécu dans le comté de Washington dans l'Utah au printemps de 1953.

Dans l'ensemble, les doses étaient plus élevées chez les hommes que chez les femmes et augmentaient avec l'âge.

Mesures épidémiologiques : prévalences de période

Les anomalies thyroïdiennes ont été classées en huit catégories : tumeurs bénignes, tumeurs malignes, adénomes colloïdes, autres nodules non tumoraux, thyroïdite, goître, hypothyroïdie et hyperthyroïdie. Pour chacune de ces anomalies, la prévalence pour la période 1965-1986 a été calculée ; ce paramètre tient compte de la prévalence observée lors du premier examen (en 1965) et de tous les nouveaux cas survenus entre 1965 et 1986. En cas de thyroïdectomie due à une anomalie antérieure, cette anomalie a été considérée comme toujours présente. La prévalence pour la période 1965-1970 a également été déterminée.

	Nb de sujets exposés	Dose, mGy			
		Moyenne	DS	Médiane	Maximum
Etat					
Arizona	1 369	13	37	3,6	450
Nevada	280	50	94	28	840
Utah	1 896	170	270	72	4 600
Sexe					
M	1 738	110	240	29	4 600
F	1 807	88	180	21	4 400
Date de naissance					
Août 45/Janv. 51	1 256	140	240	50	4 400
Janv. 51/Mai 53	1 222	110	240	30	4 600
Mai 53/Janv. 56	1 067	33	56	11	560
Lait consommé en 1953*					
Aucun	120	12	28	0,48	250
Commercial	1 986	75	140	16	1 100
Vache de la famille	1 290	120	150	45	840
Chèvre de la famille	107	400	850	57	4 600
Total	3 545	98	210	25	4 600

Tableau 1. — Dose totale reçue

* Consommation de lait pendant la période de plus fortes retombées (mai 1953). Pour les sujets nés après mai 1953, première source de lait pendant la période de retombées (1951-1957). Lorsqu'il y avait plusieurs sources de lait, seule la source correspondant à l'irradiation la plus forte a été prise en compte.

Le risque de nodules ou de tumeurs thyroïdiennes augmente avec la dose reçue

Au total, 19 sujets ont présenté une tumeur thyroïdienne, bénigne 11 fois et maligne 8 fois. Cela représente un excès statistiquement significatif. Six tumeurs étaient déjà présentes à l'examen de la Phase I (1965-1970). Toutes les tumeurs malignes étaient des carcinomes papillaires. Un sujet avait à la fois un adénome colloïde et un carcinome papillaire.

L'analyse du risque de tumeur (bénigne ou maligne) en fonction de la dose reçue a révélé, après ajustement pour l'âge, le sexe et l'Etat, un effet-dose significatif pour la période 1965-1970 comme pour la période 1965-1986. Pour les doses de 400 mGy ou plus, les risques relatifs étaient de 6,1 et 3,4 pour ces deux périodes, respectivement (Tableau 2). L'augmentation du risque relatif était d'environ 0,7 % par milligray. Cependant, en raison du petit nombre de cas, les intervalles de confiance étaient larges et englobaient 1.

Pour les carcinomes, il y avait une tendance vers un effet-dose qui appro-

chait le seuil de significativité statistique pour la période 1965-1986, malgré le petit nombre de cas. Des résultats similaires ont été observés pour les nodules.

Malgré l'effet-dose significatif observé pour les tumeurs bénignes et malignes confondues, la comparaison des prévalences pour la période 1965-1986 dans les trois Etats n'a pas révélé de différence statistiquement significative, que ce soit pour les nodules thyroïdiens (22,5/1 000 en Arizona, 18,0/1 000 dans le Nevada et 24,0/1 000 dans l'Utah), les tumeurs bénignes et malignes (6,2/1 000, 0,0/1 000 et 9,3/1 000) ou les carcinomes (5,0/1 000, 0,0/1 000 et 2,7/1 000). Cette absence de différence s'explique par le petit nombre de cas.

Les prévalences des autres maladies thyroïdiennes (hypothyroïdie, hyperthyroïdie, thyroïdite, goître) n'étaient pas liées à la dose après ajustement pour l'âge, le sexe et l'Etat.

Pas de biais décelable

Etant donné que les analyses de l'effet-dose comportaient un ajustement pour l'Etat, des différences de taux de réponse entre les Etats ne pourraient introduire un biais que si, dans chaque Etat, le

Analyses

Tableau 2. — Nodules, néoplasies et carcinomes thyroïdiens : taux pour 1 000 sujets et risques relatifs (RR) ajustés pour chaque période d'étude, en fonction de la dose

	Prévalence pour 1965-1970				Prévalence pour la période 1965-1986			
	Nb. de cas/ Nb. de sujets exposés	Taux/1 000	RR ajusté*	Intervalle de confiance	Nb. de cas/ Nb. de sujets exposés	Taux/1 000	RR ajusté*	Intervalle de confiance
Nodules								
Dose, mGy								
0-49	6/1872	3,2	1,0	SO†	29/1418	20,5	1,0	SO
50-249	4/791	5,1	1,1	0,2-7,8	12/646	18,6	0,9	0,4-2,1
250-399	2/302	6,6	1,8	0,1-19,9	8/240	33,3	1,9	0,5-6,1
≥ 400	4/215	18,6	3,4	0,5-28,0	7/169	41,4	2,3	0,6-8,0
β‡ (limite inférieure) = 0,0042 (0,00§) ; p = 0,084								
Néoplasies								
Dose, mGy								
0-49*	2/2663	0,8	1,0	SO	7/1418	4,9	1,0	SO
50-249*	2/302	6,6	3,8	0,4-62,2	3/646	4,6	0,8	0,1-6,3
250-399	2/215	9,3	6,1	0,5-54,4	5/240	20,8	2,8	0,4-22,9
≥ 400	4/169	23,7	3,4	0,5-26,9
β‡ (limite inférieure) = 0,103 (0,000021) ; p = 0,49								
Carcinomes								
Dose, mGy								
0-49	5/1418	3,5	1,0	SO
50-249	0/646	0,0	0,0	SO
250-399	2/240	8,3	3,8	0,2-110,7
≥ 400	1/169	5,9	1,7	0,1-138,8
β (limite inférieure) = 0,0079 (0,00) ; p = 0,096								

* RR ajustés pour chaque période d'étude en fonction de l'âge, du sexe et du lieu de résidence en 1965.

† SO signifie sans objet.

‡ Estimation de la pente pour le modèle linéaire d'excès de RR (excès de RR par milligray).

§ Limite inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % (0,00 si l'intervalle englobe 0).

Les catégories 0-49 mGy et 50-249 mGy ont été regroupées.

¶ Les ellipses signifient que les données étaient insuffisantes pour permettre une analyse valide.

taux de réponse était lié à la dose et à la présence d'une maladie thyroïdienne. Or rien n'indiquait que tel était le cas.

Huit personnes différentes ont examiné les sujets pendant la Phase II ; chacune d'entre elles a couvert une région géographique différente. Des différences dans la sensibilité avec laquelle les examinateurs détectaient les anomalies thyroïdiennes pourraient donc théoriquement introduire un biais. Ainsi, si le taux d'anomalies dans l'Utah était sous-estimé chez les sujets exposés à une dose faible et surestimé chez ceux qui avaient reçu des doses élevées, cela pourrait donner naissance à un effet-dose artéfactuel. Pour évaluer cette hypothèse, 203 sujets initialement considérés normaux ont été réexamинés et le taux de faux-négatifs lors de l'examen initial a été déterminé. Ce taux était plus élevé chez les sujets qui avaient reçu une dose faible que chez ceux qui avaient reçu une dose élevée, mais la différence n'était pas significa-

tive. L'analyse des faux-positifs n'a pas révélé de différence. L'ajustement des modèles linéaires pour tenir compte des différences de sensibilité entre les examinateurs n'a pratiquement pas modifié les estimations des risques.

Une autre source possible de biais est le fait que l'interrogatoire diététique a eu lieu après l'examen de la thyroïde. Cependant, la consommation quotidienne de lait signalée par les individus (ou leur mère) n'était pas influencée par la présence ou l'absence de maladie thyroïdienne. Pour l'année 1953, elle était en moyenne de 0,75 l chez les sujets porteurs d'une tumeur thyroïdienne et de 0,77 l chez ceux qui n'avaient pas de tumeur.

La déviation standard géométrique (qui évalue l'erreur de mesure, due en grande partie au caractère incomplet des données) était également comparable en présence et en l'absence de tumeur thyroïdienne (2,6 et 2,7 respectivement).

L'analyse des données obtenues lors d'un nouvel entretien diététique dans un échantillon de 215 sujets n'a pas révélé de différence dans la fiabilité des réponses aux questions entre les sujets qui avaient ou qui n'avaient pas de tumeur thyroïdienne.

On connaît peu de facteurs de risque pour les néoplasies thyroïdiennes, en dehors de l'irradiation. L'augmentation de la TSH, par exemple au cours de la grossesse, accroît peut-être le risque de néoplasie. Toutes les analyses dose-réponse ont été ajustées pour tenir compte de l'âge, du sexe et de la région géographique, et les sujets qui avaient été irradiés au niveau de la tête ou du cou ont été exclus. Les autres facteurs évalués étaient les antécédents familiaux de maladies thyroïdiennes, les antécédents de clichés radiographiques et le mode de vie (évalué d'après la croyance religieuse) ; aucun d'entre eux n'avait d'influence significative sur la relation

entre la dose reçue et la prévalence des nodules, des néoplasies ou des carcinomes.

Des résultats compatibles avec les études antérieures

Une étude antérieure chez des patients suédois qui avaient reçu de l'iode 131 (environ 500 mGy) pour une scintigraphie a révélé une discrète augmentation du risque de cancer thyroïdien. Dans une autre étude de 3 500 enfants et adolescents qui avaient également fait l'objet d'une scintigraphie à l'iode 131, le risque de tumeurs bénignes et malignes était accru, quoique de façon non statistiquement significative.

Les doses thérapeutiques d'iode 131 semblent augmenter le risque de cancer de la thyroïde. Cependant, la présence de l'affection ayant motivé le traitement radioiodé joue le rôle de facteur confondant dans ce type d'études.

Une augmentation de la prévalence des nodules thyroïdiens a été observée chez les habitants des îles Marshall exposés aux retombées d'essais nucléaires réalisés dans le Pacifique. Les proportions relatives de nodules adénomateux, d'adénomes et de carcinomes papillaires étaient similaires dans cette population à celles observées dans la présente étude.

Enfin, les estimations des cas attribuables calculées d'après les résultats de la présente étude sont généralement comparables à celles obtenues lors d'études antérieures. Ces études antérieures portent toutes sur l'irradiation externe ou sur une exposition interne à des radioisotopes à demi-vie courte. Dans la cohorte de la présente étude, 1 à 12 tumeurs et 0 à 6 carcinomes étaient probablement dus aux retombées radioactives.

A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing,
par Richard A. Kerber, John E. Till, Steven L. Simon, Joseph L. Lyon, Duncan C. Thomas, Susan Preston-Martin, Marvin L. Rallison, Ray D. Lloyd, Walter Stevens
(JAMA 1993 ; 270 : 2076-2082)
