

## **Catherine HILL**

Chef du Service de Biostatistique et d'épidémiologie de l'Institut Gustave Roussy

---

*Après un Diplôme d'études Approfondies de mathématiques pures, à l'Université de Paris, Catherine HILL entre, en 1971, dans l'unité de biostatistiques de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, puis en 1973 à l'Institut Gustave Roussy. Elle travaille dans le domaine des essais thérapeutiques et de leur méthodologie. En 1979-1980, elle est Visiting research fellow à l'université d'Harvard. Depuis 1980, Catherine HILL travaille dans trois domaines : la recherche clinique, la méthodologie biostatistique, et l'épidémiologie.*

*Elle participe à de nombreux travaux de recherche clinique en collaboration avec les cliniciens de l'Institut Gustave Roussy, notamment dans les domaines du cancer du sein, de la thyroïde, et de la bactériologie.*

*Elle a publié un livre de base sur les méthodes statistiques nécessaires pour étudier les données de survie et publie régulièrement des articles de mise au point sur des problèmes de méthodologie statistique à l'usage des cliniciens.*

*Elle participe à l'analyse d'enquêtes épidémiologiques et étudie, depuis de nombreuses années, l'évolution de la mortalité par cancer en France. Elle a été rapporteur d'un groupe de travail sur "tabac et santé" réuni par le Ministère de la Santé. Elle étudie depuis 1989 la mortalité autour des installations nucléaires françaises, étude qui n'a montré aucun excès de leucémies autour de ces installations. Elle coordonne la contribution française à une étude internationale des travailleurs de l'industrie nucléaire organisée par le CIRC.*

## C. HILL

L. Degos : maintenant qu'on est éclairé sur le côté radioactivité, Catherine Hill va nous parler de l'épidémiologie, c'est-à-dire la fréquence de cas par rapport à ce qui est attendu et ce que l'on pourrait en dire.

C. Hill : Un épidémiologiste s'intéresse à la fréquence des maladies et il essaie de comprendre leurs causes. Je m'occupe d'épidémiologie des cancers donc je m'intéresse à la fréquence des cancers et j'essaie d'en surveiller l'évolution en France. Laurent Degos m'a demandé de vous faire un résumé rapide sur ce qu'on savait des relations entre rayonnements ionisants et risques de cancer.

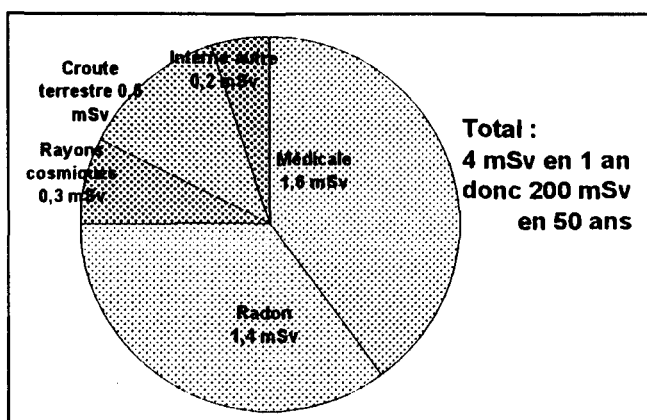
Le problème qui se pose a été décrit dans les journaux, par exemple dans le Quotidien du Médecin, de la façon suivante : parmi les 80.000 militaires français ayant séjourné au Kosovo ou en Bosnie, on a recensé 6 hémopathies; en fait, ces hémopathies étaient décrites comme 6 leucémies, mais après vérification auprès de Thierry de Revel, il s'avère qu'il s'agit de 4 leucémies et de 2 lymphomes. J'ai lu aussi dans un journal anglais, que parmi les 150.000 militaires envoyés par l'OTAN au Kosovo, on a recensé 17 leucémies. Ces données ne sont pas claires: on ne comprend pas si les 80.000 français sont inclus dans les 150 000 soldats de l'OTAN. Le problème est donc posé de façon vague, mais avec une importante couverture médiatique. Il est certes tout à fait naturel que des gens jeunes qui ont une maladie rare comme la leucémie, cherchent une cause à leur maladie. Dans ce contexte, il est tentant d'associer les leucémies observées chez des militaires à une exposition à l'uranium appauvri parce que le mot «uranium» est associé au rayonnement ionisant et les rayonnements ionisants sont une cause identifiée de leucémie. On a aussi parlé, à propos d'un cas italien je crois, d'exposition au benzène qui est une autre cause identifiée de leucémie.

La première idée qu'il est essentiel de bien comprendre, est que l'effet cancérigène des radiations s'ajoute aux risques spontanés de cancer. De toute façon, en l'absence d'exposition aux radiations, les gens ont un risque de cancer. La deuxième idée dont on a déjà un peu parlé, c'est que le risque augmente avec la dose. C'est vraiment important. Quand on veut faire une étude épidémiologique, il faut documenter les expositions et estimer les doses reçues. J'ai regardé ce qu'on avait comme information pour documenter les expositions : on a une étude sur 29 soldats américains, qui au cours de la guerre du Golfe ont reçu des éclats d'uranium, (le texte parle de «friendly fire», c'est-à-dire de tir amical ce qui semble dire que ces tirs proviennent d'armes occidentales). Ces soldats ont incorporé de l'uranium, pour reprendre le terme utilisé par Anne Flüry-Hérard, et ils l'excrètent donc dans leur urine. La mesure de cet uranium urinaire permet donc de documenter l'exposition.

L'estimation de la dose est plus difficile. La seule information que j'ai trouvée est une étude hollandaise faite après l'écrasement d'un avion à Amsterdam suivi par un incendie, il y a déjà quelques années. Dans les avions, on met de l'uranium comme ballast. Quand on a ramassé et pesé les débris, on a constaté qu'il manquait 150 kg d'uranium, vaporisé dans l'incendie. A partir de cette information, on a estimé que les pompiers et les autres personnes ayant été à proximité de l'incendie avaient été exposés à une dose probablement de l'ordre de 1 microsievert et très certainement inférieure à 1 millisievert. On fait toujours une estimation moyenne de la dose et une estimation de la borne supérieure de la dose. Comment interpréter cette dose de 1 micro sievert (ou 0,001millisievert) correspondant à la vaporisation de 150 kg d'uranium ?

0,001 millisievert c'est beaucoup moins que l'exposition de la population générale aux rayonnements ionisants en France. On estime que chacun de nous reçoit à peu près 4 millisieverts par an. Un aller Paris/New-York délivre 0,03 millisievert, une radio du bassin délivre 1 millisievert, et un scanner environ 10 millisieverts (les experts disent que cela dépend des scanners et que 10 millisieverts, c'est plutôt un minimum, pas mal de scanners délivrant plus de 10 millisieverts). La dose que reçoit la population générale est donc de l'ordre de 4 millisieverts par an en moyenne, ce qui correspond à 200 millisieverts en 50 ans. Parmi les 4 millisieverts annuels, à peu près 1,6 millisievert correspond à des expositions médicales. C'est une moyenne bien-sûr : il y a des personnes qui n'ont aucune exposition médicale pendant des années et qui auront ensuite plusieurs scanners consécutifs.

### Exposition de la Population



**Exposition de la population générale:**  
 4 mSv par an en moyenne

- 1 radio du bassin = 1 mSv
- 1 scanner thoracique = 10 mSv
- 1 aller Paris-New-York = 0,03 mSv

**Limite fixée pour les travailleurs :**  
 50 mSv par an, 100 mSv sur 5 ans

## C. HILL

La dose annuelle due au radon vaut en moyenne 1,4 millisievert. Elle est aussi très variable et dépend du lieu où l'on habite en France : dans une région granitique comme la Bretagne ou ailleurs ; de l'endroit où l'on dort : rez-de-chaussée, premier étage, fenêtre ouverte ou fermée, etc... La limite d'exposition autorisée pour les travailleurs de l'industrie nucléaire, qui sont dans les centrales ou s'occupent de la production du combustible, est égale à 50 millisieverts par an avec un maximum de 100 millisieverts sur 5 ans.

Pour faire une estimation du risque de cancer en fonction de la dose d'irradiation, de quelles données dispose-t-on ? On ne peut pas estimer directement le risque à partir de la dose pour des doses très, très faibles. Ceci est impossible. C'est un peu comme si vous demandiez quel est le risque de cancer du poumon chez quelqu'un qui fume une cigarette tous les dix ans ? Il faut avoir une dose suffisante pour pouvoir estimer les risques. Pour les radiations, on peut estimer les risques directement à peu près pour 200 millisieverts à partir de l'étude des 76 000 survivants d'Hiroshima et Nagasaki et à partir d'une étude de 96 000 travailleurs de l'industrie nucléaire. L'étude des survivants des bombardements a commencé en 1950, et n'inclut donc pas les habitants morts peu de temps après les bombardements. En effet le Japon était, juste après la guerre, dans un état qui ne permettait pas de commencer une énorme enquête. On pense souvent que les doses à Hiroshima et Nagasaki étaient très importantes. Certes certaines doses ont été extraordinairement élevées, mais les personnes en vie en 1950 n'ont pas été exposées à des doses tellement énormes puisque seulement 14% ont reçu une dose supérieure à 200 millisieverts. Dans l'étude récente de 96.000 travailleurs de l'industrie nucléaire américains, canadiens et anglais suivis pendant 22 ans, 2% ont reçu des doses de plus 200 millisieverts.

C'est à partir de ces deux études qu'on peut estimer l'augmentation du risque de leucémies qui correspond à une dose de 200 millisieverts. Elle est d'environ 50%, c'est-à-dire que si on attend dans une population non exposée 10 leucémies, on attend 15 leucémies dans une population de même taille exposée à 200 millisieverts. Il a fallu suivre 96.000 travailleurs pendant 22 ans pour trouver 10 leucémies en trop : on a observé 100 leucémies alors qu'on en attendait 90. Les risques associés à de faibles doses sont donc faibles, et il faut suivre de très nombreux sujets pendant longtemps pour les mettre en évidence. Les radiations ionisantes aux faibles doses ne sont pas des cancérogènes très efficaces. Une exposition à 200 millisieverts augmente le risque de 50%, c'est-à-dire multiplie le risque par 1,5. Pour mémoire, fumer deux paquets de cigarettes par jour multiplie le risque de cancer du poumon par 40 par rapport à un non-fumeur. Fumer un paquet de cigarettes et boire une bouteille de vin par jour, multiplie par 100 le risque de cancer de l'oesophage par rapport à un sujet qui ne fume pas et ne boit pas du tout ou un peu.

Revenons au problème initial : l'approche de l'épidémiologiste. On a recensé 4 leucémies et 2 lymphomes chez des militaires français ayant séjourné dans les Balkans. Que faut-il en penser ? La première chose à faire quand on veut étudier ce genre de problème, c'est de définir la maladie à laquelle on s'intéresse. Or, si on étudie la couverture médiatique de la «maladie des Balkans», il est impossible de savoir de quoi on parle, on trouve les mots leucémie, cancer, ou bien encore «maladie» sans précision, on trouve aussi l'expression syndrome des Balkans. Un syndrome, c'est encore plus vague car c'est un ensemble de symptômes. Or aucun symptôme n'est décrit nulle part. Sur l'invitation à la présente réunion, il était écrit «... un certain nombre de pathologies sont apparues....». Lesquelles ? On a l'impression que tout le vocabulaire est sélectionné pour contribuer au flou total.

En conclusion, la première chose à faire quand on veut étudier un problème de santé dans une population, c'est de définir la question à étudier : il faut choisir si l'on étudie l'ensemble de toutes les causes de mortalité, les cancers ou une maladie tout à fait précise comme la leucémie.

Je vais prendre comme hypothèse de travail l'hypothèse que la maladie des Balkans est la leucémie, car c'est ce qui revient le plus souvent dans les médias. L'approche de l'épidémiologiste est la suivante: pour pouvoir associer le fait d'avoir séjourné dans les Balkans au fait d'avoir une leucémie, il faut regarder si le nombre de leucémies est plus grand chez les sujets qui ont séjourné dans les Balkans que chez les sujets de même sexe et même âge n'y ayant pas séjourné. C'est la première question à laquelle il faut répondre. Et pour cela, on a des outils, on peut même faire un calcul rapide sur un bout de papier. Prenons 80.000 hommes de 20 à 34 ans (il paraît que 80.000 soldats français sont allés en Bosnie et au Kosovo) et suivons les pendant 9 ans (de 1992 à 2000). On attend en moyenne  $80.000 \times 2,5$  pour cent mille, c'est-à-dire 2 leucémies par an, parce que le risque annuel de leucémie en France chez les hommes de 20 à 44 ans est égal à 2,5 pour cent mille (il faut prendre le risque entre 20 et 44 ans parce qu'ils avaient 20 à 34 ans au début, donc 29 à 43 ans au bout des 9 ans de suivi). On attend donc 2 leucémies par an, et si on les suit pendant 9 ans, on s'attend à observer 18 cas. Puisqu'on a recensé 4 leucémies dans cette population, au lieu des 18 cas attendus, il y a quelque chose qui ne va pas : le plus probable est qu'on n'a pas fait le dénombrement sérieusement. La première chose à faire est de faire ce recensement de façon rigoureuse et de refaire le calcul avec la vraie durée de suivi et la vraie distribution d'âge de la population. Il est probable qu'on va retrouver moins de leucémies qu'attendu. En effet, ces soldats sont sélectionnés, au départ, pour leur santé particulièrement bonne. Cependant, malheureusement cela ne les protège pas beaucoup du

## C. HILL

risque de leucémie. Avant de chercher des explications au problème, il faut démontrer que le problème est réel. Il n'est pas anormal de diagnostiquer des leucémies chez des hommes jeunes et en bonne santé: on en diagnostique 2,5 pour cent mille, en France, tous les ans.

En conclusion, pour pouvoir donner un sens à l'expression «maladie des Balkans», il faut définir de quelle maladie il s'agit, il faut suivre tous les militaires envoyés dans les Balkans à partir du moment où ils ont été envoyés jusqu'à aujourd'hui pour faire un recensement complet de tous les cas de cette maladie. Et il faut mettre en évidence un excès de cas de cette maladie. Jusqu'à preuve du contraire, la maladie des Balkans n'existe pas, à mon sens, et il n'y a pas lieu de lui chercher une cause. Néanmoins, des leucémies surviennent chez des hommes jeunes auparavant en bonne santé et cela, c'est difficile à accepter pour les patients eux-mêmes et pour leur famille et pour les médias.

L. Degos : les données que l'on a ne montrent aucun accroissement de fréquence de leucémie. Le nombre est même assez inférieur à ce qu'on attendrait .

C. Hill : en général, si on prend des gens sélectionnés par le fait qu'ils sont en bonne santé, ce n'est pas très étonnant de trouver un peu moins de malades que dans la population générale de même âge. L'activité sélectionne des sujets en bonne santé.

L. Degos : en conclusion, avec les cas recensés, on ne peut pas dire qu'il y a un excès de leucémie ?

C. Hill : certainement pas.