

## Analyse scientifique du rapport :

« Les Conséquences Génétiques des Essais Nucléaires français dans le Pacifique, chez les petits-enfants des Vétérans du Centre d'Expérimentation du Pacifique et des habitants des Tuamotu Gambiers ».

**Décembre 2018**

## Table des matières

1. Introduction.....	3
1.1 Contexte général .....	3
1.2 Structure du rapport.....	4
1.3 Résumé des hypothèses du rapport.....	5
1.4 But et méthodologie de l'Analyse .....	5
2. Analyse spécifique de chaque chapitre du rapport.....	6
2.1 Considérations radiobiologiques et radiopathologiques .....	6
2.1.1 Chapitre « Données radiobiologiques sur la toxicité du fait nucléaire » (p17-21).....	6
2.1.2 Chapitre « Evolution de la radiobiologie et pathologies génétiques radioinduites » (p22-48).....	7
2.1.3 Chapitre « Etat des lieux de la littérature sur les effets pathogènes des différents faits nucléaires » (p48-68).....	14
2.2 Considérations épidémiologiques, statistiques et dosimétriques .....	16
2.2.1 Chapitre « Méthodologie de l'étude » (p 9-16).....	16
2.2.2 Chapitre « Etat des lieux de la littérature sur les effets pathogènes des différents faits nucléaires » (p48-68).....	17
2.2.3 Chapitre « Présentation des 69 cas d'enfants et d'adolescents présentant un TED » (p 68-86) ..	19
2.2.4 Chapitre « Questionnement sur les méthodologies des études d'observation pouvant être menées en Polynésie française » (p86-92).....	19
3. Synthèse de l'analyse et discussion.....	21
3.1 Remarques générales .....	21
3.2 Biais liés à la transposition des données issues des modèles animaux à l'homme .....	22
3.3 Transmissibilité des dommages de F0 aux générations F1 et F2 .....	23
3.3.1 Les ordres de grandeur des doses de radiation à considérer.....	23
3.3.2 Les éventuels statuts génétiques à risque.....	24
3.3.3 Transmission, maladies génétiques et radiations .....	25
3.3.4 Transmission et cellules germinales .....	26
3.4 Nécessité de disposer de données dosimétriques précises et validées.....	27
3.5 Comment expliquer les observations pédopsychiatriques avec ou sans les radiations ?.....	28
4. Conclusion générale .....	29

*Erratum en date du 8 avril 2019 : voir tableau 6 en annexe P 43*

# 1. Introduction

## 1.1 Contexte général

Les Ministères des Armées, des Solidarités et de la Santé, et des Outre-mer ont confié à l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) la réalisation d'une Analyse scientifique d'un rapport intitulé « Les Conséquences Génétiques des Essais Nucléaires français dans le Pacifique, chez les petits-enfants des Vétérans du Centre d'Expérimentation du Pacifique (CEP) et des habitants des Tuamotu Gambiers ». Ce rapport signé par le Dr Christian Sueur, psychiatre, praticien hospitalier, en poste au Centre Hospitalier de Polynésie Française de 2006 à 2017. Il a été publié sur internet et dans la presse locale polynésienne en janvier 2018.

**L'objectif principal de cette Analyse est d'évaluer la pertinence de la démarche scientifique et la méthodologie utilisée par le Dr Christian Sueur pour établir un éventuel lien de causalité entre les essais nucléaires et la présence de troubles envahissants du développement (TED) chez des enfants ou petits-enfants d'anciens travailleurs des sites nucléaires en Polynésie française durant les essais nucléaires aériens (1966-1974).**

Cette Analyse a été réalisée par deux chercheurs spécialistes du domaine, un radiobiologiste et un expert en radioprotection. La coordination a été assurée par le pôle des expertises collectives de l'Inserm. Les déclarations des liens d'intérêts ont été prises en considération conformément à la charte de l'expertise Inserm et sont annexées au rapport (annexe7). Les auteurs de cette Analyse sont :

- **Nicolas Foray, radiobiologiste**, Directeur de Recherche 2<sup>ème</sup> classe Inserm, Responsable du Groupe de Radiobiologie de l'UMR 1052 Inserm (Lyon). Auteur d'une centaine de publications, coordinateur de plusieurs projets académiques sur la réponse aux radiations et notamment d'un projet d'Investissement d'Avenir sur la radiosensibilité individuelle. Lauréat de l'Académie des Sciences en 2009. Président de la Société Internationale de Radiobiologie de Langue Française pendant 8 ans. Editor-in-chief de International Journal of Low Radiation et Editor de European Radiology Experimental. Cofondateur et conseiller scientifique de la Société Neolys Diagnostics qui commercialise des tests prédictifs de radiosensibilité tissulaire (effets secondaires de la radiothérapie) (Déclaration d'Intérêt et Convention de Concours Scientifique validées par la Commission de Déontologie Inserm).
- **André Bouville, expert en radioprotection**, retraité du U.S. National Cancer Institute dont il était le chef de l'Unité de Dosimétrie de la Section d'Epidémiologie contre les Radiations. Consultant auprès de l'UNSCEAR (Comité Scientifique des Nations Unies sur l'Etude des Effets des Radiations Ionisantes) pendant 30 ans, membre du Comité 2 de La CIPR (Commission Internationale de Protection contre les Radiations Ionisantes) pendant 20 ans. Membre associé à vie de l'Académie des Sciences des Etats-Unis. Membre émérite du NCRP (National Council on Radiation Protection and Measurements). Participation aux travaux de l'OMS, de l'AIEA, de l'ICRU. et de l'AEN/OCDE. Récipiendaire de l'Ordre Présidentiel du Mérite Professionnel des Etats-Unis. Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques. Auteur de plus de 200 publications.

Un droit de réponse a été proposé à Monsieur Sueur par courriel du 21/01/2019. Cette correspondance mentionnait notamment que le texte du droit de réponse serait annexé à l'analyse de l'Inserm et sera publié en même temps. Monsieur Sueur a indiqué dans une réponse reçue le 24/01/2019 qu'il n'avait, dans le cadre qui lui était proposé, "aucun « droit de réponse » à revendiquer".

## 1.2 Structure du rapport

Le rapport du Dr. Christian Sueur comporte 114 pages composées de plusieurs chapitres que l'on peut résumer en 5 grandes parties (Tableau 1) :

- Une introduction où sont résumés les premiers constats d'observation et les 2 questions principales posées dans le rapport : 1) le lien de causalité entre les cas de TED d'enfants et l'exposition aux radiations ionisantes de leurs grands-pères ; 2) l'absence d'études médicales antérieures sur le même sujet
- La méthodologie pour répondre aux 2 questions posées ci-dessus
- Un ensemble de 3 chapitres consacrés à la radiobiologie, tant au niveau moléculaire (biologie des faibles doses) qu'au niveau clinique (maladies radioinduites spécifiques)
- La présentation de 69 cas cliniques de TED
- Un ensemble de 2 chapitres de réflexion pour répondre à l'absence d'études médicales antérieures sur le même sujet
- Une conclusion
- Un ensemble de 234 renvois dans le texte et 276 références d'articles qui apparaissent à la fin du manuscrit qui reprennent les renvois et les complètent. Les 276 articles et les 234 renvois sont de nature et de portée inégale (articles scientifiques dans des revues à comité de lecture (peer-review), rapports d'association, communication orale, ouvrage sans comité de lecture, ...). Certains renvois sont redondants et quelquefois erronés.

**Tableau 1 : Structure du rapport et têtes de chapitres principaux**

Pages	Chapitres	Contenu et chapitre de l'Analyse concerné
1-9	Introduction	Contexte général
9 -17	Méthodologie de l'étude	Epidémiologie (voir 2.2.1)
17-21	Données radiobiologiques sur la toxicité du « fait nucléaire »	Radiobiologie (voir 2.1.1)
22-48	Evolution de la radiobiologie et pathologies génétiques radioinduites	
48-68	Etat des lieux de la littérature sur les effets pathogènes des différents « faits nucléaires »	Epidémiologie et radiobiologie (voir 2.1.2 et 2.2.2)
68-86	Présentation des 69 cas d'enfants et d'adolescents présentant un TED, une anomalie congénitale ou un facteur de risque génétique vus en consultation de pédopsychiatrie durant les années 2012-2017	Epidémiologie (voir 2.2.3)
86-92	Questionnement sur les méthodologies des Etudes d'observation pouvant être menées en Polynésie Française.	Epidémiologie (voir 2.2.4)
92-96	Quelle transparence vis-à-vis des activités du Service de Santé des Armées dans les atolls du sud des Tuamotu ?	Propos subjectifs. Ne peuvent constituer une preuve de la pertinence de l'hypothèse de travail. Non inclus dans l'analyse
96-100	Conclusions	Epidémiologie et radiobiologie
100-114	Bibliographie	Voir annexe 2

### 1.3 Résumé des hypothèses du rapport

A la suite de l'observation « *d'un nombre considérable de situations cliniques associant un TED, avec des anomalies morphologiques et/ou un retard mental* » [dixit p2], « *Sans pour autant que l'on puisse quantifier, à l'heure actuelle, de façon épidémiologique la fréquence de ce type de situation* » [dixit p3], l'auteur observe que la majorité des cas se retrouvent chez des petits-enfants des vétérans civils ou militaires du CEP ou des habitants des atolls concernés par les essais nucléaires. Il attribue alors les pathologies des enfants aux expositions aux radiations ionisantes de leurs grands-parents.

Les hypothèses énoncées par l'auteur du rapport sont donc à la fois basées sur des observations cliniques de pédopsychiatrie pour les cas cliniques et de nature épidémiologique, radiobiologique et génétique pour son argumentation concernant l'effet des radiations. Techniquement, le rapport concerne donc **une étude clinique sur des pathologies pédopsychiatriques observées en génération F2 que l'auteur relie à des faibles doses de radiation qui ont impacté la génération F0.**

### 1.4 But et méthodologie de l'Analyse

La présente Analyse n'est pas consacrée à la nature des observations cliniques ni à la qualité des diagnostics effectués par l'auteur du rapport et ses collaborateurs : **l'existence et la documentation des cas cliniques observés ne seront pas remises en cause. L'Analyse du rapport s'est focalisée sur l'argumentation de l'auteur pour relier de façon causale les cas cliniques des enfants souffrant de TED à l'exposition aux radiations de leurs-grands-parents.** En particulier, en suivant la structure du rapport, nous avons analysé :

- les aspects radiobiologiques, radiopathologiques et génétiques (Chapitres 2.1 et 3.1)
- les aspects statistiques, épidémiologiques et dosimétriques (Chapitres 2.2 et 3.2).

**Dans un premier temps (chapitre 2),** nous avons opté, pour une analyse **chapitre après chapitre** avec :

- une synthèse des arguments énoncés par l'auteur du rapport,
- une identification des questions scientifiques posées en confrontant brièvement les arguments de l'auteur avec les connaissances actuelles
- une conclusion spécifique au chapitre

**Dans un deuxième temps (chapitre 3),** nous avons discuté et approfondi des questions majeures soulevées par l'auteur pour les aspects radiobiologiques (chapitre 3.1) puis pour les aspects épidémiologiques et dosimétriques (chapitre 3.2) en tentant, le cas échéant, de mieux comprendre les éventuels biais ou erreurs d'interprétation.

Une synthèse générale (chapitre 4) clôture l'Analyse.

## 2. Analyse spécifique de chaque chapitre du rapport

### 2.1 Considérations radiobiologiques et radiopathologiques

#### 2.1.1 Chapitre « Données radiobiologiques sur la toxicité du fait nucléaire » (p17-21)

*Synthèse* : Dans ce chapitre, l'auteur du rapport définit ce que sont les radiations ionisantes et le type de contaminations radioactives en cause dans les essais nucléaires. Les données présentées sont en accord avec la littérature scientifique, très consensuelle sur ces définitions.

*Questions soulevées* : Il faut noter trois types de confusions qui apparaissent dans le chapitre. Nous reviendrons sur ces confusions plus loin dans l'Analyse:

- **POLEMIQUE SUR L'INCIDENCE DES CANCERS RADIOINDUITS** : L'auteur mentionne en page 19 la polémique sur le modèle linéaire sans seuil (LSS) qui lie la dose et l'excès de risque de cancer radioinduit. Il convient de remarquer cependant que les détracteurs du modèle LSS prônent le modèle non-linéaire avec seuil (NLS) qui sous-estime l'effet des radiations pour les faibles doses <sup>1,2</sup>, ce qui est en contradiction avec l'hypothèse de l'auteur.
- **LETALITE PENDANT L'EMBRYOGENESE** : Même si nous reviendrons sur ce point essentiel du rapport, il faut noter en page 20 la confusion autour des dommages radioinduits transmissibles et leurs conséquences. La radiosensibilité, associée à la mort cellulaire, condamne les cellules et donc interdit toute transmission pour les générations suivantes (F1 et F2). Toutefois, certaines mutations génétiques entraînant une instabilité génétique (notamment une prédisposition au cancer) et non la mort cellulaire, peuvent être effectivement transmissibles, mais toujours sous la condition que ces mutations n'empêchent pas les mitoses ou méioses <sup>3-5</sup>. Par contre, les « altérations biomoléculaires » structurelles ou métaboliques dont parle l'auteur page 20 entraînent un dysfonctionnement dans les cellules tel qu'elles interdisent toute transmission transgénérationnelle <sup>3-5</sup>. La transmission transgénérationnelle ne peut donc concerner que des dommages sub-létaux qui n'entraînent pas une non-viabilité au niveau embryonnaire (voir chapitre 3)<sup>6,7</sup>.
- **TRANSPOSITION INTER-ESPECES** : L'auteur du rapport cite l'article publié par Ryabokov et Goncharova (2006) qui concerne les campagnols des bois de Tchernobyl et considérés comme la 22<sup>ème</sup> génération des rongeurs vivants en 1986, année de l'accident<sup>8</sup>. Ryabokov et Goncharova (2006) montrent que le taux d'anomalies génétiques y reste très élevé<sup>8</sup>. Toutefois, de telles données cytogénétiques avec des doses mal définies issues de rongeurs dont l'espèce permet les observations sur n'importe quelle génération ne sauraient constituer des éléments de preuve pour expliquer des pathologies pédopsychiatriques sur une génération F2 humaine. La même conclusion doit être dressée pour les autres travaux cités (renvois 57 et 59) (voir le chapitre 3).

Ainsi, pour résumer ce chapitre qui introduit l'argumentation radiobiologique et radiopathologique du chapitre suivant, même si l'auteur du rapport cite des définitions consensuelles et communément admises, il utilise paradoxalement des références qui concernent :

- des effets radioinduits tellement délétères qu'ils conduisent à une grande mortalité cellulaire et interdisent tout développement embryonnaire dès la première génération (ce qui annihile la génération F2).
- des espèces animales qui permettent des observations sur plusieurs générations mais qui ne permettent pas une transposition simple à l'espèce humaine, moins radiorésistante, et ce d'autant plus si la dose est forte ou si la pression de sélection est maintenue constante (doses chroniques).

## 2.1.2 Chapitre « Evolution de la radiobiologie et pathologies génétiques radioinduites » (p22-48)

### 2.1.2.1 Expositions *in utero* (p22-25)

*Synthèse* : Dans ce chapitre, l'auteur énumère des observations cliniques sur les conséquences des expositions *in utero*, principalement liées au bombardement d'Hiroshima et à l'accident de Tchernobyl. Il aborde ensuite très brièvement la question des mutations à caractère dominant, comme pour mieux insister sur la gravité des effets tératogènes et les éventuels liens avec les avortements spontanés : « *Les mutations à caractère dominant s'expriment dès la première génération. Elles sont le plus souvent incompatibles avec la survie du fœtus, souvent non décelées, étant à l'origine d'avortements.* » [M. Fernex, dixit p 22]. L'auteur fait le parallèle entre les effets tératogènes liés aux radiations et à d'autres agents chimiques.

*Questions soulevées* : Les données sont documentées mais les références choisies sont peu générales et toujours sans jamais fournir de données quantitatives, notamment de doses de radiations. Trois points importants sont mis en exergue :

- **DOSES-SEUILS D'OBSERVATION** : Tout au long de ce chapitre, l'auteur du rapport ne fournit aucune donnée quantitative. Pourtant, il est important de noter que les malformations liées à l'exposition *in utero* ne sont observées que pour des doses supérieures à des doses-seuils très élevées, incompatibles avec les retombées des essais nucléaires. C'est notamment le cas de doses délivrées en radiothérapie, de l'ordre du Gy. De plus, ces arguments ne concerneraient que la génération F1 et non F2. Par ailleurs, l'analogie avec les effets liés à d'autres agents chimiques ne constitue pas un élément de preuve de l'hypothèse de l'auteur du rapport. Au contraire, elle pourrait suggérer que des cofacteurs non-radiatifs contribuent aussi aux phénomènes observés, ce qui réduirait l'impact direct des radiations ionisantes.
- **LETALITE PENDANT L'EMBRYOGENESE** : Les effets tératogènes liés aux radiations sont brièvement décrits et leur conséquence souvent létale pour l'embryon est soulignée : cependant, la mortalité liée à ces effets et l'incidence de fausses-couches ou d'avortements décrits par l'auteur du rapport ne concerneraient, une fois encore, que la génération F1 et non la génération F2. Ils sont donc en contradiction avec les hypothèses de l'auteur.

- **TRANSMISSION DOMINANTE OU RECESSIVE** : La citation du Pr Michel Fernex concernant les mutations à caractère dominant (p22) (citée en synthèse) est intéressante car elle montre que les mutations à caractère dominant qui seraient causées en génération F1 donneraient un tableau clinique évident en F1 et diminuent voire interdisent toute malformation en génération F2 puisqu'elles sont incompatibles avec la survie du fœtus. Ainsi, seuls des scénarios « en deux temps » (récessivité, chromosome lié à l'X), c'est-à-dire des scénarios indirectement liés aux radiations pourraient expliquer les effets observés, et ce, sous la condition nécessaire que le *primum movens* soit causé par les radiations. Les scénarios possibles de transmission seront explicités dans le chapitre 3.

#### 2.1.2.2 Instabilité génétique (p25-26)

*Synthèse* : Dans ce chapitre, à l'exception de la dernière phrase, l'auteur énumère une succession d'affirmations concernant la maintenance du génome qui, prises séparément, sont en accord avec la littérature scientifique mais dont l'ensemble n'est ni complet ni étaye les affirmations de la dernière phrase : « *La transmission transgénérationnelle de l'instabilité génomique est clairement établie* ».

*Questions soulevées*. Une seule question générale est soulevée :

- **TRANSMISSION TRANSGENERATIONNELLE** : Les confusions autour de la transmission transgénérationnelle et de la transposition inter-espèces sont à nouveau présentes. En particulier, la dernière citation est d'autant plus surprenante à cette place que le rapport<sup>9</sup> dont elle est issue (renvoi 83<sup>1</sup>) affirme, en dépit d'un titre accrocheur, que la transmission transgénérationnelle n'a pas encore été observée rigoureusement chez l'homme en génération F1, et encore moins en génération F2<sup>9</sup>. De plus, il y est mentionné que la transmission transgénérationnelle n'est évidente que chez les animaux exposés à des doses supérieures à 1 Gy c'est-à-dire incompatibles avec les doses qui auraient concerné les populations exposées par les retombées des essais nucléaires (voir aussi chapitre 2.2)<sup>9</sup>. En plus d'une citation qui est contradictoire avec les hypothèses de l'auteur, cette partie n'offre aucune preuve directe de ce que l'auteur avance.

#### 2.1.2.3 Syndromes d'altération des télomères (p27-28)

*Synthèse* : Ce chapitre, très court (moins d'une page), est consacré au raccourcissement des télomères et aux syndromes génétiques associés. Le raccourcissement des télomères est généralement associé à des syndromes de vieillissement accéléré. Plus récemment, le raccourcissement des télomères a également été associé à une certaine prédisposition au cancer<sup>10</sup>.

*Questions soulevées*. Une seule question générale est soulevée :

- **DES SYNDROMES TROP RARES OU TROP SEVERES** : L'auteur du rapport évoque plusieurs exemples de syndromes génétiques associés au raccourcissement des télomères : la dyskératose congénitale et le syndrome de Hoyeraal-Hreiderasson. Ces deux maladies génétiques montrent un ensemble de symptômes pléiotropiques qui, suivant leur mode de transmission génétique et la nature de leurs

---

<sup>1</sup> Les deux renvois 55 et 83 aboutissent à la même référence qui a mal été citée : OBE ne sont pas les auteurs mais fait référence à « Officer of the British Empire », titre décerné aux 2 premiers auteurs qui sont en fait Brian B. Bridges et Dudley T. Goodhead.



mutations dont ils sont issus peuvent effectivement s'aggraver suivant les générations. Toutefois, la dyskératose congénitale a une prévalence de l'ordre de 1/1000000 et seulement 12 cas mondiaux ont été décrits pour le syndrome de Hoyeraal-Hreiderasson. Le tableau clinique de ces syndromes est tellement lourd et spécifique et la prévalence si faible qu'il ne peut ni être omis, ni se retrouver *chez plusieurs cas cliniques simultanés indépendants en F1*. En effet, la rareté de ces syndromes mais surtout la très faible probabilité que l'irradiation impacte le gène responsable en F0 puis, dans un deuxième temps, qu'une possible transmission récessive s'effectue ne permettent pas d'envisager ce scénario pour plusieurs cas cliniques indépendants. De plus, le syndrome de Hoyeraal-Hreiderasson est un syndrome récessif qui est lié à l'X, ce qui rend encore plus spécifique sa transmission. Ainsi, la référence à des syndromes rares et sévères ne peut soutenir l'hypothèse de l'auteur. En résumé, alors que l'auteur évoque des faits scientifiques documentés et vérifiés, le lien avec la problématique générale du rapport est difficile à établir. Ce chapitre pose également le problème de la confusion entre une maladie congénitale qui se transmet naturellement suivant les lois de la génétique et des mutations radioinduites qui causeraient spécifiquement cette maladie transmissible (voir chapitre 3).

#### 2.1.2.4 *Les mutations des minisatellites (p28-30)*

*Synthèse* : Ce chapitre est consacré aux minisatellites, séquences répétées du génome de 10 à 60 nucléotides. L'intérêt de l'auteur du rapport pour les minisatellites provient probablement de la référence citée déjà p26 par l'auteur (renvoi 83)<sup>9</sup> car ces séquences répétées particulières sont abondamment citées dans les recherches sur les effets transgénérationnels et les effets radioinduits.

*Questions soulevées* : Les données de littérature sont justes mais incomplètes et le lien avec les hypothèses de l'auteur du rapport reste difficile à appréhender :

- **SEQUENCES REPETEES ET HYPER-RECOMBINAISON** : Il existe 2 modes de réparation des cassures double-brin de l'ADN : le mode par suture qui consiste à joindre directement bout-à-bout les brins cassés<sup>11</sup> et le mode par recombinaison<sup>12</sup> qui consiste à insérer une séquence d'ADN dans le trou formé par la cassure initiale (ici radioinduite)<sup>5</sup>. L'absence de suture conduit à la létalité cellulaire<sup>11</sup>. L'absence de recombinaison conduit à la non-viabilité embryonnaire<sup>12</sup>. Par contre, un manque de contrôle de la recombinaison (hyper-recombinaison) aboutit à un excès de cassures et un excès d'insertions de séquences dans le génome et ce, de façon aléatoire. Ainsi, les séquences d'ADN qui sont déjà très fréquentes (ex : les séquences Alu) deviennent encore plus fréquentes si les cassures sont réparées par recombinaison<sup>13-15</sup>. Comme les mammifères se distinguent de toutes les autres espèces par le fait que la suture est le mode très majoritaire de réparation, l'influence du mode de réparation par recombinaison est faible. Toutefois, il y a des exceptions notables comme les maladies génétiques associées à une forte prédisposition au cancer et à l'hyper-recombinaison (ex : mutations hétérozygotes de BRCA1, BRCA2, p53, BLM, FANC, NF etc...) <sup>16,17</sup>. Il faut cependant ajouter que pour ces syndromes particuliers, même si la contribution de l'hyper-recombinaison est forte, celle de la réparation par suture reste majoritaire. Ainsi, l'allusion sur les minisatellites de ce chapitre n'a de sens que pour des maladies génétiques généralement associées à une forte prédisposition au cancer ce qui, nous éloigne de l'hypothèse de travail initiale et des TED. D'ailleurs, aucune étude n'a pour l'instant fait état d'un excès de mutations des gènes précités en Polynésie française. Ici encore, la différence entre humains et animaux est particulièrement importante, ce

que ne relève pas l'auteur alors qu'il cite le renvoi 95<sup>18</sup> qui est très clair sur le sujet. Notons par exemple que le génome des batraciens est presque 10 fois plus long que le génome humain, notamment parce que la recombinaison y est très majoritaire<sup>19</sup>.

- **EFFETS INDIVIDUELS SPONTANES ET EFFETS RADIOINDUITS** : En ce qui concerne les radiations ionisantes, si les doses sont suffisamment élevées pour produire des cassures de l'ADN (comme pour tout autre agent cassant l'ADN), il peut y avoir compétition entre réparation par suture et par recombinaison<sup>20-22</sup>. Là encore, dans le cadre d'un statut génétique spécifique lié à l'hyper-recombinaison, une exposition aux radiations ionisantes peut augmenter le taux de séquences répétées de façon dose-dépendante. Cependant, on ne sait pas encore distinguer l'effet radioinduit d'une faible dose sur un individu irradié mais à faible risque de cancer et l'effet d'une instabilité génomique liée à l'hyper-recombinaison spontanée sur un individu prédisposé mais non irradié<sup>5</sup>. De plus, il existe une différence très claire entre les séquences répétées du génome observées à la suite d'une irradiation et qui y sont distribuées *aléatoirement* et la multiplication de certains triplets CAG-CTG *très spécifiques* observés sans irradiation sur des maladies citées par l'auteur, comme la maladie d'Huntington<sup>23</sup>. D'ailleurs, une fois encore, les maladies citées sont trop sévères pour n'avoir pas été identifiées cliniquement. Ainsi, alors que les citations sont correctes, une confusion apparaît dans le rapport entre les effets radioinduits et les effets spécifiques liés à une certaine prédisposition individuelle.

#### 2.1.2.5 Les anomalies de la méthylation de l'ADN (p30-32)

*Synthèse* : La méthylation de l'ADN représente un type de dommages de l'ADN qui n'affecte pas directement les gènes sous la forme de mutations, d'où le nom d'*épigénétique*. Comme l'indique l'auteur du rapport, l'épigénétique est une voie assez récente de recherche en radiobiologie, et son engouement se porte également sur la cancérogénèse.

*Questions soulevées* : Tout comme les chapitres précédents, l'information fournie par l'auteur est documentée mais très incomplète :

- **CONFUSION AUTOUR DE L'ÉPIGÉNÉTIQUE** : La littérature est loin d'être claire concernant les événements épigénétiques radioinduits car les méthylations peuvent concerner, suivant les articles, d'une part, un seul gène ou tout le génome et d'autre part, une hyperméthylation<sup>24</sup> ou une hypométhylation<sup>25</sup>. Ainsi, les paramètres épigénétiques n'étant pas encore consensuels, les données de méthylation de l'ADN restent encore difficilement quantifiables donc exploitables. D'ailleurs, l'auteur du rapport reconnaît que, « *les mécanismes exacts de déméthylation sont encore incertains [dixit p32]* ». Enfin, les maladies citées « *en particulier certains cancers* » n'étaient donc en rien l'hypothèse de l'auteur.

### 2.1.2.6 La question des faibles doses (p32-47)

*Synthèse* : Ce chapitre est d'abord consacré à la question des faibles doses. Mais le propos s'attarde aussi sur la notion des phénomènes stochastiques et déterministes et sur la dépendance des effets radioinduits vis-à-vis de la nature des radiations ou des particules (notion de transfert linéique d'énergie) et vis-à-vis de la nature des tissus (notion d'organes ou de tissus cibles). Les progrès des connaissances sur les effets liés aux faibles doses de radiation y sont alors présentés comme un bouleversement forcé : « les éléments qui « obligèrent » à une révision de la « toxicité » des très faibles doses » [dixit p34] en citant la synthèse de Sugier et al., Radioprotection, 2005 (renvoi 116)<sup>26</sup>. Notons cependant que les auteurs de cette référence y décrivent très favorablement des acquis nouveaux et un ensemble cohérent pour mieux et plus simplement quantifier le risque chez l'individu<sup>26</sup>.

La notion d'instabilité génomique est alors développée mais sous son aspect le plus classique, celui de ses conséquences en matière de carcinogénèse (et non pas de maladies liées à des TED ou retards mentaux). En particulier, l'auteur du rapport détaille les différents types de mutations possibles et leur lien avec la carcinogénèse ou la létalité cellulaire. A ce stade, l'auteur énonce son hypothèse de travail et l'étude qu'il propose d'effectuer pour montrer le lien entre la contamination interne (inhalation et ingestion) et l'irradiation externe subies par les vétérans ou les populations exposées entre 1966 et 1974 et les altérations génétiques qui expliqueraient les TED observés chez leurs petits-enfants. Ainsi, l'auteur du rapport déplore que les mesures dosimétriques n'aient pas montré des taux de radioactivité plus importants : « Il est totalement « illogique », intellectuellement, d'affirmer qu'il n'y a pas, en Polynésie, un taux de radioactivité naturelle supérieur à celui de l'hémisphère nord, découlant des 520 explosions atomiques réalisées dans l'atmosphère ... » [dixit p41]. L'auteur s'engage ensuite dans des descriptions radiochimiques et radio-écologiques pour étayer son propos et déplore la sous-estimation des contributions des émetteurs alpha et bêta et des taux de radioactivité. En s'appuyant sur une « thèse de la science officielle », l'auteur fustige les institutions pour n'avoir pas révélé des éventuels effets tératogènes.

*Questions soulevées* : dans ce chapitre, l'auteur du rapport passe du soi-disant bouleversement des connaissances sur les faibles doses, des conséquences de l'instabilité génomique sur la carcinogénèse, aux aspects dosimétriques avec la conviction (toujours sans argumentation chiffrée) que l'on devrait avoir des taux élevés de radioactivité plus élevés qu'en métropole et conclut que ceux-ci sont cachés pour ne pas étayer les effets tératogènes que l'on nous cache également. Cela reviendrait à cacher deux fois des mesures physiques que tout le monde peut faire aujourd'hui et des cas cliniques que personne ne peut dissimuler, tant au niveau familial qu'au niveau de l'état-civil. Une fois encore, l'auteur du rapport cite, à travers l'instabilité génomique, des travaux liés à la prédisposition au cancer alors que les cas qu'il observe sont liés à des TED, malformations ou retards mentaux. Nous avons essayé ici d'aborder en 2 points les multiples questions soulevées dans ce chapitre :

- **LES ACQUIS SUR LES FAIBLES DOSES** : l'auteur du rapport nous présente les données récentes sur les faibles doses comme une révolution et considère les nouvelles recommandations de la CIPR des années 2000 comme une évolution forcée en reprenant les points de la référence du renvoi 116<sup>26</sup>. Pourtant, même si les recommandations de la CIPR ont toujours évolué moins vite que les connaissances et les développements technologiques, l'une des missions de la CIPR est de proposer

un système complet et cohérent de l'évaluation des risques radioinduits et ce système s'affine régulièrement, au moins sous la pression des professionnels, si ce n'est spontanément. On peut d'ailleurs estimer à 5 ans la période moyenne des cycles de changement/affinement significatif du système de radioprotection. D'ailleurs, l'auteur devrait au contraire se réjouir que la CIPR ait intégré assez rapidement les nouveaux acquis sur les faibles doses, même si tous les changements évoqués restent dans la continuité des travaux précédents. Une fois encore, l'auteur du rapport cite une référence pertinente (renvoi 116)<sup>26</sup> mais n'exploite que très partiellement son contenu en en retenant que certains aspects qu'il détourne. En effet, les auteurs du renvoi 116<sup>26</sup> s'expliquent sur le changement opéré par la modification des recommandations de la CIPR : « *Dans le milieu des années 90, apparaissent des raisons de modifier le système de protection : (i) des raisons scientifiques, afin de tenir compte de l'apport des dernières connaissances, notamment dans les domaines de la radiobiologie et de l'épidémiologie, (ii) des raisons techniques et pratiques, tirant profit du retour d'expérience et (iii) des raisons sociétales, afin d'adhérer aux courants de pensée adoptés par la société en matière de protection contre les nuisances de tous ordre.* ». <sup>26</sup> Ainsi, l'auteur du rapport ne peut présenter cette évolution naturelle et cohérente comme une révolution forcée. Au contraire, elle prend encore mieux en compte les risques associés aux faibles doses que 5 ans auparavant, ce qui est en contradiction avec l'hypothèse du « complot ».

- **LES EFFETS SPECIFIQUES DES FAIBLES DOSES** : L'affirmation p37 que les « *découvertes récentes de la radiobiologie* » « *impliquent que la descendance des personnes irradiées va être dotée de matériel génétique « fautif »* » tombe ici sans argumentation. Cette affirmation est d'autant plus surprenante qu'il est fait mention pour la première fois de l'effet bystander<sup>27</sup> mais aussi qu'il n'est pas fait mention du phénomène d'hypersensibilité aux faibles doses<sup>28</sup> qui pourrait être un argument fort pour l'hypothèse de travail de l'auteur du rapport. Résumons ici brièvement l'état des connaissances sur ces deux phénomènes :

- **EFFET BYSTANDER**<sup>27</sup>: l'effet bystander a été observé soit par microirradiation soit par changement de milieu. Ce phénomène décrit sur des cellules non-irradiées situées à des distances de quelques centaines de  $\mu\text{m}$  à quelques mm de cellules irradiées des événements radiobiologiques équivalant généralement à 10 % de la dose initiale. L'effet bystander survient généralement quelques heures après irradiation. Bien que les mécanismes sous-jacents ne sont pas encore totalement compris, il est probable que l'effet bystander soit lié à l'émission d'ions calcium par la cellule irradiée et soit favorisé par les jonctions intercellulaires<sup>29-32</sup>. L'effet bystander aboutit donc à un excès de dose tardif autour des cellules irradiées mais se produit d'une façon très dépendante du nombre de cellules irradiées et de la dose : il ne peut donc s'observer pour des petits nombres de cellules ( $< 10^6$ ) qui seraient contaminées. L'effet bystander n'est mesurable que pour des doses de l'ordre du Gy. Enfin, il ne faut pas confondre l'effet bystander et l'effet abscopique (*abscopal effect*) qui décrit un phénomène radiobiologique sur un organe non-irradié mais qui dépend plutôt des réactions immunes ou des communications naturelles entre organes (ex : effet sur le rein gauche non-irradié alors que le rein droit est irradié)<sup>33</sup>. L'auteur ne mentionne que l'effet bystander. Cependant, comme il est dit plus haut, dans le cadre de la problématique du rapport, l'effet bystander n'a que très peu d'impact pour les doses de radiation concernées par les effets et reste confiné dans le même tissu que les cellules impactées.

- **HYPERSENSIBILITE AUX FAIBLES DOSES** <sup>28,34</sup>: ce phénomène radiobiologique, non cité par l'auteur, décrit un excès de létalité cellulaire ou un excès de mutations sur certaines cellules irradiées pour une gamme de dose comprise entre 20 mGy et 500 mGy. Les effets produits peuvent être équivalents à des doses 5 à 10 fois plus fortes (ex : 0.1 Gy = 1 Gy). Longtemps décrit comme un artéfact, on comprend aujourd'hui que l'hypersensibilité aux faibles doses concerne des cellules de patients modérément radiosensibles mais très radiosusceptibles. Ce phénomène peut être considéré dans la problématique mais, une fois encore, pour des doses suffisamment élevées (50-200 mGy) et des statuts génétiques spécifiques détectables<sup>35</sup>. L'impact de l'hypersensibilité aux faibles doses est cependant plus plausible que l'impact de l'effet bystander (voir chapitre 3).
- **CANCERS SPECIFIQUES** : L'auteur du rapport cite les leucémies induites par irradiation externe, les cancers de la thyroïde des enfants induits par l'Iode 131 observés après Tchernobyl, ce que personne ne conteste. Par contre, il omet de mentionner que les pathologies attendues qui seraient induites par le Césium 137 (analogue du potassium) devraient provoquer des sarcomes des tissus mous mais aucun excès significatif de ces cas n'a été observé après Tchernobyl. De même, les ostéosarcomes qui devraient être produits par le Strontium 90 n'ont pas non plus été observés après Tchernobyl après plus de 25 ans de recul<sup>36</sup>. De tels cancers aussi spécifiques n'ont pu passer à travers le système de surveillance. Cela ne remet pas en cause que certains radionucléides puissent provoquer des cancers sur certains organes cibles. Cela montre simplement que l'excès de risque lié au radionucléide et à l'organe-cible ne peut compenser une dose très faible. Enfin, il faut noter que pour que l'hypothèse de l'auteur du rapport soit valide (à savoir des effets transmissibles non cancéreux), il faut surtout considérer l'exposition des radiations aux gonades. Toutefois, aucun radionucléide connu ne cible spécifiquement les gonades et la dose reçue y est très faible : on reviendra sur ce point crucial dans les chapitres 2.2 et 3.2.

**Ce chapitre, en dépit de sa richesse, ne traite finalement pas directement de l'hypothèse de travail de l'auteur puisqu'aucun lien quantitatif n'est établi entre les TED, les malformations et des biomarqueurs spécifiques de ces affections. Au contraire il n'est question que de généralités sur l'instabilité génétique, les télomères, les minisatellites, les méthylations qui concernent de façon inégale le sujet que veut traiter l'auteur ou de polémiques qui n'appartiennent pas au champ scientifique.**

### 2.1.3 Chapitre « Etat des lieux de la littérature sur les effets pathogènes des différents faits nucléaires » (p48-68)

*Synthèse* : Ce chapitre est consacré à l'énumération des études qui montrent des effets génétiques après exposition aux radiations ionisantes. L'auteur du rapport commence par rappeler que le risque radioinduit de cancer est basé sur les données de Hiroshima qui correspondent à une irradiation « flash » alors que les retombées des essais nucléaires seraient mieux représentées par des contaminations internes pendant lesquelles la dose est délivrée sur un laps de temps plus long, ce qui est consensuel aujourd'hui. L'auteur déplore que l'étude Life Span Study réalisée sur plusieurs milliers de survivants n'ait pas montré une augmentation d'anomalies suffisante et remet en cause le « dogme officiel » qui consistait à ne retrouver « aucun effet génétique héréditaire » et utilise l'argument des observations chez l'animal pour « s'étonner » du manque de données équivalentes chez l'homme. L'auteur cite comme nouveautés les travaux sur la méthylation de l'ADN et la signalisation en citant de nombreuses kinases et en les présentant comme de nouveaux biomarqueurs alternatifs aux « habituelles » cassures de l'ADN et aberrations chromosomiques « *jusque-là considérées comme les seuls marqueurs biologiques des effets de la radioactivité* ». L'auteur cite alors les travaux de nombreuses équipes et notamment les études sur les enfants de Rongelap, étude sur laquelle l'auteur développe son propos. Enfin, l'auteur évoque des études « d'un tout autre contexte » concernant des « faits nucléaires » mais plus particulièrement l'uranium appauvri. Aucune analogie entre la problématique du rapport et ce contexte particulier ne pouvant constituer rigoureusement un élément de preuve pour étayer l'hypothèse de l'auteur, notamment pour la génération F2, ces études, souvent peu documentées par la littérature scientifique, ne seront pas discutées.

*Questions soulevées* : ce chapitre évoque principalement la question de la transmission transgénérationnelle chez l'homme et des arguments qualitatifs basés sur la transposition entre les données sur les animaux et les données humaines. Ces deux aspects seront développés plus complètement dans le prochain chapitre :

- **PROGRES EN RADIOBIOLOGIE** : L'auteur considère les données récentes concernant la méthylation de l'ADN et la signalisation du stress comme de nouveaux biomarqueurs alternatifs aux « habituelles » cassures de l'ADN et aberrations chromosomiques « *jusque-là considérées comme les seuls marqueurs biologiques des effets de la radioactivité* ». Pourtant, il est important de noter que les protéines kinase citées à juste titre par l'auteur (ex : ATM, ATR, etc.) sont justement des protéines qui dirigent la réparation et la signalisation des dommages de l'ADN et notamment des cassures double-brin de l'ADN<sup>37-40</sup>. Par ailleurs, les syndromes de radiosensibilité sont expliqués par des dysfonctionnements de la signalisation et de la réparation des cassures de l'ADN et non par des problèmes de méthylation<sup>5</sup>. Ainsi, le bouleversement des connaissances décrit par l'auteur s'inscrit au contraire dans une continuité des acquis et confirme le bien-fondé des cassures de l'ADN et aberrations chromosomiques comme marqueurs majeurs du stress génotoxique.

**- ASPECTS RADIOBIOLOGIQUES DES ETUDES CITEES PAR L'AUTEUR :** Nous nous sommes consacrés ici à l'analyse des aspects radiobiologiques des études citées par l'auteur. Le résumé de cette analyse figure dans le tableau 2 (voir annexe 2). La conclusion de cette analyse bibliographique de 33 références (ou groupes de références) compris entre les renvois 153 à 188 est la suivante :

- Sur 33 renvois, il y a 4 redondances (10 %), 9 avec comité de lectures (27 %), suggérant que la documentation n'est pas faite sur une base scientifique validée.
- Sur les 9 références avec comité de lecture, seules 2 concernent la problématique des essais nucléaires (soit moins de 10 % de la documentation), le reste étant associé à l'accident de Tchernobyl.
- Sur les références concernant Tchernobyl, on note une majorité de renvois concernant la radioécologie (animaux et végétations).
- Sur l'énumération des pathologies observées chez les enfants ou petits-enfants de vétérans, aucun taux d'incidence ou de prévalence pour ces pathologies sans irradiation n'est fourni pour permettre une comparaison. De plus, aucune comparaison entre les fréquences des mêmes pathologies n'est effectuée entre F1 et F2.
- Enfin, les quelques données validées par la communauté internationale qui iraient dans le sens de l'hypothèse de l'auteur sont non discutées ou mal utilisées.

**Cette bibliographie a le mérite de nous apprendre que des taux élevés de mutations (sous de nombreuses formes comme les aberrations cytogénétiques ou les minisatellites) ont été observés chez les travailleurs ou autochtones irradiés (essais nucléaires et Tchernobyl) et pour la génération F1. Toutefois, ces mutations restent aléatoirement réparties dans le génome :**

- **Confirmant la probabilité infime qu'une exposition aux radiations (que la dose soit forte ou faible) cause une maladie génétique spécifique de façon directe (les données évoquées (mais non validées) sur les syndromes de Down (trisomie 21) et de Turner seront discutées plus loin) ;**
- **Suggérant que d'autres facteurs génotoxiques et génétiques (consanguinité) peuvent fortement influencer les résultats.**

## 2.2 Considérations épidémiologiques, statistiques et dosimétriques

### 2.2.1 Chapitre « Méthodologie de l'étude » (p 9-16)

*Synthèse* : L'étude clinique débutée, et à présent interrompue, consistait à cerner la question des anomalies du développement neuro-physiologique, du fait de "possibles altérations de la construction du système nerveux central au cours de l'embryogenèse". Les 2 axes de recherche étaient : (1) la mise en évidence de la présence de grands-parents exposés et (2) la collaboration avec une équipe de chercheurs en génétique médicale dirigée par Katsumi Furitsu afin de pouvoir étudier les mutations des microsatellites et des minisatellites dans les générations F0, F1 et F2. Cette collaboration aurait finalement échoué à cause d'une « controverse » (dixit p15) quant à la définition du « groupe témoin ». L'auteur aborde des considérations de nature politique qui ne seront pas discutées car elles ne présentent aucun argument valable pour étayer l'hypothèse de l'auteur.

*Questions soulevées* : L'auteur limite son étude à des observations cliniques et à un raisonnement par analogie. En particulier, il aborde des aspects contradictoires : en effet, la découverte d'une mutation « rarissime » (p11) ne peut constituer une preuve que de nombreux cas de TED, au tableau clinique très varié, soient dus à une même cause, à savoir l'exposition aux radiations ionisantes de la génération F0. D'ailleurs, à aucun moment l'auteur n'aborde la question de la nécessité d'établir des liens entre les effets observés et des doses de radiation quantifiées et bien caractérisées alors que c'est pourtant la base même de son hypothèse et le principe général de l'imputabilité d'un effet aux radiations ionisantes. Enfin, l'auteur n'aborde pas non plus les biais statistiques et épidémiologiques qui sont pourtant des notions indispensables à traiter dans toute étude épidémiologique rigoureuse. Ainsi, plusieurs questions sur la spécificité des observations se posent :

- **SPECIFICITE CLINIQUE** : des pathologies pédopsychiatriques en F2 peuvent-elles être attribuées spécifiquement à des faibles doses de radiations ionisantes causées par les essais nucléaires qui ont concerné la génération F0 ? Existe-t-il des maladies radioinduites associées à des pathologies psychiatriques déjà décrites et comparables aux observations décrites dans ce rapport ? Sont-elles d'origine génétique ? Sont-elles transmissibles ? Peuvent-elles être causées par d'autre type de stress génotoxique ?
- **SPECIFICITE LOCALE** : les pathologies pédopsychiatriques considérées sont-elles spécifiques à la Polynésie française ou sont-elles aussi observées chez les petits-enfants des vétérans revenus en métropole ?
- **SPECIFICITE GEOGRAPHIQUE** : les pathologies pédopsychiatriques sont-elles plus marquées aux endroits les plus impactés par les retombées des essais nucléaires ? Concernent-elles les personnes les plus exposées ?



- **SPECIFICITE GENERATIONNELLE** : au vu du nombre considérable des personnes impliquées directement ou indirectement par les essais nucléaires, la très grande majorité des enfants et des jeunes adultes des atolls du sud pourraient être *majoritairement* des petits-enfants des personnes concernées par les expositions aux radiations liées aux essais nucléaires de 1966 à 1974 (vétérans, habitants, civils ou militaires). Ainsi, la nature du lien entre les pathologies psychiatriques observées chez les enfants et l'exposition de leurs grands-pères devra être étudiée en tenant compte de ce lien de parenté quasi-systématique. Ces pathologies pédopsychiatriques ont-elles été observées aussi chez des petits-enfants de polynésiens qui ne seraient pas concernés par les essais nucléaires ?
- **SPECIFICITES DOSIMETRIQUES** : quelles sont les doses de radiation reçues par les grands-parents exposés, notamment aux gonades ? Quelle est la nature de la relation dose-effet concernant les conséquences éventuelles des radiations ionisantes sur les TED et les retards mentaux ? Les seuils de dose attendus sont-ils compatibles avec les expositions aux radiations des vétérans ou des populations autochtones ?

**Le constat principal de cette partie est qu'aucune donnée dosimétrique n'est considérée alors que le but de l'auteur est de prouver la nature radioinduite d'observations cliniques spécifiques.**

## 2.2.2 Chapitre « Etat des lieux de la littérature sur les effets pathogènes des différents faits nucléaires » (p48-68)

*Synthèse* : Le résumé du chapitre a déjà été présenté en 2.1.3

*Questions soulevées*: Deux questions concernant la dosimétrie et l'épidémiologie sont soulevées :

- **ABSENCE DE DONNEES DOSIMETRIQUES** : Mises à part des indications de dose au Tableau 3 (p56) pour les travailleurs de Hanford (en général, 100 mSv) et de Sellafield (moyenne de 30 mSv), il n'est pas fourni d'informations sur les doses reçues pour les grands-parents ou les parents des patients pour lesquels des effets sanitaires ont été observés. Il aurait pourtant été très instructif de pouvoir comparer ces doses avec les doses aux gonades reçues par les individus de Polynésie française qui sont estimées à environ 1 mGy pour la plupart (Annexe 5).

- **ENSEIGNEMENTS TIRES DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES** : L'auteur ne fait pas état des revues avec comité de lecture sur les effets transgénérationnels sur les humains, notamment celles de Morgan (2003)<sup>41</sup> et de Little et al. (2013)<sup>42</sup> alors qu'il les cite dans le rapport. Les conclusions principales de la revue de Little et al. (2013)<sup>42</sup> sont :

- Cancer et autres maladies : dans la plupart des cas, les études ne montrent pas que les enfants des pères ou des mères qui ont été exposés aux rayonnements ionisants présentent une incidence plus élevée de cancer ou d'autres maladies chroniques.
- Malformations congénitales : des excès de malformations congénitales n'ont pas été détectés chez les enfants de parents irradiés.
- Enfants mort-nés ou nés avant terme : il n'y a pas de preuves fiables d'une augmentation d'enfants mort-nés ou nés avant terme parmi les enfants de parents irradiés.

- Sex ratio : pas de changement parmi la progéniture de survivants danois de cancers, de survivants d'Hiroshima, ou de travailleurs du Royaume-Uni. Il n'y a pas d'étude environnementale dans laquelle cet effet aurait été observé.
- Poids à la naissance : quelques différences ont été relevées pour les enfants de femmes dont la scoliose a été traitée par les rayonnements ionisants et pour les enfants de survivants d'Hiroshima.
- Minisatellites : bien qu'il demeure encore quelques points obscurs, les études montrent que des doses instantanées aux parents (survivants de cancers ou d'Hiroshima, dose externe moyenne d'environ 200 mSv, gamme de dose jusqu'à environ 4 000 mSv) ne conduisent pas à une augmentation détectable des mutations dans les minisatellites de leurs enfants. Le même résultat est obtenu pour les enfants des liquidateurs de l'accident de Tchernobyl, qui furent exposés pendant un certain laps de temps à des sources essentiellement externes (dose externe moyenne de 117 mSv, gamme de doses jusqu'à environ 3 000 mSv). Toutefois, il n'est pas possible de faire la même conclusion pour les populations résidant dans les régions de Biélorussie et d'Ukraine contaminées car ces zones furent exposées à un mélange de sources externes et internes (doses moyennes de 20 et 30 mSv) alors que des excès de minisatellites ont été observés. Il est difficile d'expliquer ces résultats opposés, car on aurait pu s'attendre à une diminution du risque pour des expositions prolongées à plus faible niveau de dose (Little et al. 2013)<sup>42</sup>.
- Il faut noter cependant que toutes les études considérées par Little et al. (2013)<sup>42</sup> sur les effets transgénérationnels chez les humains portent uniquement sur la génération F1 et que le passage de F1 à F2 diminue encore la probabilité d'occurrence des effets.

L'analyse de Morgan (2003)<sup>41</sup> des résultats des études des effets transgénérationnels chez les humains est très similaire à celle de Little et al. (2013)<sup>42</sup>. L'auteur s'étonne aussi des résultats entre les études des survivants d'Hiroshima et Nagasaki d'une part et les études portant sur les populations résidant dans les régions contaminées du fait de l'accident de Tchernobyl d'autre part. Il note les différences entre les 2 types d'étude : exposition instantanée versus exposition prolongée, exposition externe versus exposition en partie interne, exposition d'un seul parent versus exposition des 2 parents. Morgan (2003) note également que des effets génétiques (taux de mutations dans les minisatellites) ont été observés chez les enfants de parents résidant dans des zones du Kazakhstan contaminées par des retombées des essais nucléaires effectués dans ce pays (doses supérieures à 1 Sv).<sup>41</sup>

**Ce chapitre confirme le précédent par rapport au manque de données dosimétriques pour étayer l'hypothèse de l'auteur.**

### 2.2.3 Chapitre « Présentation des 69 cas d'enfants et d'adolescents présentant un TED » (p 68-86)

*Synthèse* : L'auteur du rapport a rencontré, depuis l'ouverture du Service de Pédiopsychiatrie du Centre Hospitalier de Polynésie française en mai 2012 et jusqu'en 2017, près de 300 enfants présentant un TED. L'échantillon retenu pour l'étude est composé de 69 cas qui présentent la co-occurrence de 3 caractéristiques cliniques et familiales : 1) TED ; 2) anomalie morphologique ou retard mental neuro-développemental évoquant une étiologie génétique prédominante ; 3) grand(s)-parent(s) ayant travaillé au CEP, ou vivant dans les atolls du sud des Tuamotu, ou parents nés durant la période des essais nucléaires atmosphériques (1966-1974). L'étude a été interrompue, au moins temporairement. A ce jour, le travail effectué a été de décrire les anomalies du développement des 69 cas, de les accompagner par des analyses génétiques pour 21 cas et de trouver des antécédents médicaux familiaux correspondant à de possibles pathologies radioinduites pour 54 cas. Au cas où l'étude serait poursuivie, il est prévu de mener de front : 1) des interviews plus complètes, en particulier sur les itinéraires de vie des grands-parents vivants ; 2) la collecte d'échantillons sanguins pour analyses génétiques pour des patients et pour leur fratrie, leurs parents, et leurs grands-parents.

*Questions soulevées* : La principale question est l'absence de toute dosimétrie.

- **ABSENCE DE DOSIMETRIE** : L'auteur du rapport indique que son étude ne constitue ni un travail de type épidémiologique ni une preuve de la transmission transgénérationnelle de pathologies génétiques secondaires à des expositions à des rayonnements ionisants, mais qu'elle met en évidence un faisceau de paramètres allant dans le sens d'une telle hypothèse (page 74). Sur le plan scientifique, la décision de ne pas compléter cette étude avec une composante dosimétrique basée en partie sur l'estimation des doses individuelles aux gonades enlève beaucoup de crédit à l'étude. Il convient de rappeler que d'après la revue de Little et al. (2013)<sup>42</sup>, les études épidémiologiques déjà effectuées ne montrent pas d'excès de malformations congénitales, de cancer ou d'autres maladies chroniques parmi les enfants de pères ou de mères qui ont été exposés aux rayonnements ionisants à des niveaux de dose de quelques centaines de mGy, c'est-à-dire très supérieurs à ceux qui sont estimés pour les travailleurs du CEP ou pour les populations en Polynésie française pendant la période des essais atmosphériques.

**En conclusion, comme pour les deux chapitres précédents, on peut déplorer l'absence de toute argumentation dosimétrique.**

### 2.2.4 Chapitre « Questionnement sur les méthodologies des études d'observation pouvant être menées en Polynésie française » (p86-92)

*Synthèse* : L'auteur cite les types d'études épidémiologiques qui pourraient être utilisées pour compléter sa propre étude, puis semble choisir une étude du type cas-témoin avant de la réfuter pour des raisons financières et politiques et à cause du manque de moyens humains et scientifiques spécialisés en Polynésie française. Il prône la nécessité de réaliser des examens génétiques "poussés", relatifs aux minisatellites. Il aborde aussi d'autres considérations subjectives qui n'apportent rien à l'argumentation de son hypothèse.

*Questions soulevées* : La question principale reste ici la faisabilité d'une étude épidémiologique

- **FAISABILITE ET FORME D'UNE FUTURE ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE :** Quelques études épidémiologiques à la méthodologie rigoureuse et validée ont déjà été menées dans le même contexte. En particulier, pour la Polynésie française, une étude épidémiologique de bonne qualité, incluant des témoins et l'estimation des doses individuelles de tous les sujets, a été publiée en 2010<sup>43</sup>. Des études similaires sur les conséquences des essais nucléaires au Nevada ou au Kazakhstan sur les populations avoisinantes ont été également réalisées. Les seules différences portent sur l'effet considéré qui était le cancer de la thyroïde pour les essais nucléaires effectués en Polynésie française<sup>43</sup> et au Nevada<sup>44</sup>, les nodules thyroïdiens pour les essais au Kazakhstan<sup>45</sup>, et aussi la leucémie pour les essais au Nevada<sup>46</sup>. Des études de projection de risque, moins contraignantes, ont été effectuées pour les essais du Nevada<sup>47</sup> et des îles Marshall<sup>48</sup>. Une étude épidémiologique est donc faisable mais 1) elle doit concerner un très grand nombre d'individus et d'autant plus important que les affections cliniques en cause sont rares. De plus, un groupe témoin doit être clairement identifié et indépendant de tout facteur confondant ; 2) elle nécessite une définition consensuelle des aspects cliniques à étudier mais aussi des biomarqueurs moléculaires, cellulaires qui doivent être utilisés ; 3) afin que l'imputabilité des radiations ionisantes soit clairement établie ou non, les doses doivent être connues pour chaque cas et les biomarqueurs choisis doivent fournir des informations dépendant de la dose de radiations. Ainsi, au cas où une étude épidémiologique cas-témoin serait envisagée, il serait nécessaire de sélectionner les témoins parmi les résidents de la Polynésie française afin d'avoir des co-facteurs semblables avec les cas. Les témoins et leurs familles pourraient avoir habité dans des îles où les retombées radioactives étaient faibles et parmi les travailleurs du CEP avec de faibles niveaux de dose enregistrés. Il serait également nécessaire de conduire une étude parallèle en métropole, parmi les petits-enfants des vétérans qui sont revenus en France, comme il l'a déjà été rappelé page 15 de cette analyse. De nombreux facteurs confondants doivent être envisagés, notamment la consanguinité. Concernant les paramètres moléculaires, l'utilisation des minisatellites, bien que très populaire, ne pourra rendre compte des différences de doses auxquelles auront été exposés les cas étudiés que si des courbes de référence sont utilisées et si l'effet de la radiosensibilité individuelle est connu. Cependant, l'état actuel de la littérature scientifique ne permet pas encore de répondre à ces questions. Il faudra donc utiliser nécessairement d'autres biomarqueurs sensibles à la dose et plus classiques dans leur utilisation.

**Ce chapitre révèle les difficultés techniques et les nombreuses contraintes que requiert une étude épidémiologique qui consisterait à vérifier l'hypothèse de l'auteur du rapport. L'auteur lui-même semble conscient de certaines de ces difficultés.**

### 3. Synthèse de l'analyse et discussion

#### 3.1 Remarques générales

Ce chapitre est consacré au développement des questions majeures soulevées par les chapitres du rapport analysé. L'auteur du rapport qui soutient un lien causal entre les expositions de la génération F0 et les pathologies pédopsychiatriques observées sur la génération F2 ne l'explique pas vraiment par des arguments originaux mais semble reprendre la plupart des arguments déjà avancés par des collectifs qui dénoncent pêle-mêle les conséquences humaines ou écologiques de l'accident de Tchernobyl, de Fukushima et d'autres accidents nucléaires, voire des expositions à l'uranium appauvri. Toutefois, ces arguments ne sont pas tous recevables sur le plan scientifique et ne sont pas tous adaptés à la problématique de l'auteur pour les raisons suivantes :

- Ces arguments insistent sur des **pathologies spectaculaires mais très rares** qui sont systématiquement attribuées aux radiations alors que, pour la grande majorité des cas, leur fréquence est inférieure à celle relevée en l'absence d'exposition aux radiations. De plus, ces pathologies observées potentiellement en génération F1 interdisent généralement toute génération F2 et donc ne servent pas l'hypothèse de l'auteur (voire annexes 2 et 6).
- Mêlant **les observations** sur les plantes, les animaux ou l'homme, ces arguments accumulent de fausses analogies, ce qui rend confuse l'argumentation générale et n'aboutit à aucune conclusion chiffrée et consensuelle au sein même des collectifs. De plus, il n'existe aucune vision critique quant aux biais liés à **la transposition des données animales à l'homme** alors que les premières constituent l'essentiel de l'argumentation.
- Rejetant souvent en bloc les normes internationales de radioprotection, les arguments ne s'accompagnent jamais **de données dosimétriques chiffrées** en particulier, ou de proportions, ratios, pourcentages en général pour rendre l'hypothèse ne serait-ce que *quantitativement plausible*.
- Cette argumentation utilise indifféremment **une littérature scientifique** validée (comité de lecture) ou non (communications orales, communiqués de presse, études non confrontées à l'analyse, etc...), ce qui brouille considérablement le message en mêlant les faits vérifiés et les faits non vérifiés.
- Enfin, confronté aux contraintes de l'épidémiologie classique, l'auteur ne construit pas assez rigoureusement une future étude qui tiendrait compte **des différents facteurs confondants et des taux de références (sans irradiation) des pathologies étudiées**.

Pour analyser ce rapport nous avons effectué dans un premier temps une analyse chapitre par chapitre. Une telle analyse a permis de regrouper les éléments de l'argumentation en 4 grands thèmes pour analyser la cohérence et la plausibilité de l'hypothèse exprimée par l'auteur du rapport :

- **Biais liés à la transposition des données issues des modèles animaux à l'homme**
- **Transmissibilité des dommages de F0 aux générations F1 et F2**
- **Nécessité de disposer de données dosimétriques précises et validées**
- **Comment expliquer les observations pédopsychiatriques avec ou sans irradiation ?**

### 3.2 Biais liés à la transposition des données issues des modèles animaux à l'homme

Comme mentionné plus haut (2.1.2), il existe 2 modes de réparation des cassures double-brin de l'ADN qui sont les dommages-clés de la toxicité et de la carcinogénèse : le mode par suture qui consiste à joindre directement bout-à-bout les brins cassés et le mode par recombinaison qui consiste à insérer une séquence d'ADN dans le trou formé par la cassure initiale (radioinduite). Les mammifères se distinguent de toutes les autres espèces par le fait que la suture est le mode très majoritaire de réparation. L'influence du mode de réparation par recombinaison est donc faible, à l'exception notable de maladies génétiques associées à une forte prédisposition au cancer et à l'hyper-recombinaison (ex : mutations hétérozygotes de BRCA1, BRCA2, p53, BLM, FANC, NF, etc.)<sup>11-17</sup>. Parmi les mammifères, c'est l'homme qui répare le plus par suture notamment parce que la très grande majorité de ses cellules sont en G0/G1, phase du cycle cellulaire dans laquelle la réparation par suture est particulièrement active. Mais la compétition entre réparation par suture et par recombinaison diffère aussi entre mammifères. En particulier, avec une longueur de génome et une taille de noyau plus petites, la chromatine des cellules de rongeurs est plus condensée que celle de l'homme. Ainsi, une cassure de l'ADN non réparée chez le rongeur peut être « moins visible » pour la cellule et entraîner une décondensation de la chromatine moins significative que chez l'homme : par voie de conséquence, les rongeurs tolèrent mieux les cassures non réparées, ce qui les rend justement plus radiorésistants que l'homme (La DL50<sup>2</sup> est environ de 15 Gy pour la souris alors qu'elle est de 4,5 Gy pour l'homme)<sup>49,50</sup>. Le même raisonnement est applicable pour les autres modèles animaux comme les oiseaux, les poissons et les micro-organismes. A l'inverse, ces modèles animaux, produisant plus de réparation par recombinaison et donc plus d'erreurs potentielles, sont également plus permissifs aux malformations. En d'autres termes, à chaque étape de l'embryogénèse ou à chaque méiose ou mitose :

- les cellules humaines peuvent transmettre un génome quasiment intact, ou bien mourir d'une seule cassure de l'ADN non réparée. De façon moins fréquente, les cellules humaines peuvent transmettre un taux faible de mutations à condition que celles-ci soient stables (ex : translocations) et viables. Le taux de mutations est fortement dépendant de la dose de radiation (plus la dose est faible, plus il est faible).
- les cellules de rongeurs ou d'autres modèles animaux peuvent aussi transmettre un génome quasiment intact, ou bien montrer un taux élevé de mutations transmissibles notamment à travers les aberrations chromosomiques stables comme les translocations. A moindre échelle, les cellules de rongeurs peuvent mourir de plusieurs cassures de l'ADN non réparées (ex : dans le cas de fortes doses de radiation). Notons également que les animaux de laboratoire permettent facilement d'observer des effets sur un grand nombre de générations sans trop changer les cofacteurs, ce qui n'est pas le cas chez l'homme : l'affirmation p59 « *Transposées chez les humains, 20 générations [de souris] correspondent à 3 ou 4 siècles* » n'a donc génétiquement, statistiquement et biologiquement pas de sens.

**Ainsi, chaque division cellulaire sert de barrage, de filtre à de très nombreuses erreurs commises par la cellule humaine et permet d'observer chez l'homme un taux de viabilité post-embryogénèse relativement élevé. Ainsi, le fait de ne pas observer chez l'homme de malformations radioinduites**

---

<sup>2</sup> DL50 est la dose létale moyenne pour 50% des individus d'une espèce donnée

mais plutôt des fausses-couches voire une certaine infertilité et le contraire chez les rongeurs est la conséquence logique de mécanismes de surveillance du génome qui sont bien différents quantitativement et qualitativement. Les nombreuses données issues des modèles animaux (de laboratoire ou non) ne peuvent donc pas constituer une preuve de transmissibilité transgénérationnelle chez l'homme. Cette affirmation est d'autant plus vraie en radiobiologie que les échelles de dose de radiations dans les études ne sont pas non plus les mêmes suivant le modèle animal (quelques centaines ou milliers de Gy pour les micro-organismes, quelques dizaines de Gy pour les souris) et quelques Gy pour l'homme <sup>9</sup>.

### 3.3 Transmissibilité des dommages de F0 aux générations F1 et F2

#### 3.3.1 Les ordres de grandeur des doses de radiation à considérer

Les dommages de l'ADN sont les premiers événements biochimiques qui suivent une irradiation. S'ensuit alors une avalanche de transformations (phosphorylations de protéines, méthylations de l'ADN) en réponse au stress radioinduit pour assurer la signalisation et la réparation des dommages de l'ADN. L'intensité de ces phénomènes biochimiques est généralement proportionnelle au stress oxydatif induit et donc linéairement liée à la dose de radiation. En particulier, 10 000 dommages de bases, 1000 cassures simple-brin et 40 cassures double-brin de l'ADN sont produits simultanément par fibroblaste humain diploïde et par Gy. Principalement lié au stress oxydatif, ces chiffres sont également valables pour les contaminations internes <sup>5</sup>. Ces taux de dommages radioinduits sont spécifiques à une espèce (ex : homme) et un type de cellule particulier (ex : fibroblaste). Par contre, ils ne dépendent pas de la radiosensibilité individuelle. Notons que l'induction de cassures double-brin et simple-brin de l'ADN est négligeable pour des doses respectivement inférieures à 25 mGy (25 mSv) et 1 mGy (1 mSv), qui représentent la majorité des expositions concernées par les essais nucléaires.

Ainsi, comme l'a mentionné l'auteur du rapport, les conclusions sur les données d'Hiroshima, c'est-à-dire pour une irradiation « flash », peuvent être bien différentes que pour des contaminations internes et des expositions réparties sur un temps long et éventuellement répétées. Par exemple, les seuils de risque de cancer de 100 et 200 mSv respectivement pour les cancers liquides et solides déterminés à partir des données d'Hiroshima ne sont pas valables pour des expositions à de faibles doses et faibles débits de dose et il est difficile de les déterminer exactement sans expérience spécifique. Par contre, on sait seulement que les doses-seuils à risque correspondant à des doses plus étalées dans le temps seront supérieures à 100 et 200 mSv puisque les cellules auront plus de temps pour réparer leurs dommages. Ainsi, si on considère que les doses efficaces reçues par la très grande majorité des vétérans n'excèdent pas 200 mSv pour les essais atmosphériques et 30 mSv pour les essais souterrains, ces doses cumulées en quelques heures, jours ou années se situent au-dessous des seuils à risque de cancer consensuels. Pour les habitants des atolls exposés, les chiffres sont encore plus bas. Ainsi, les expositions aux radiations ionisantes, qu'elles soient internes ou externes, qui concernent les retombées des essais nucléaires correspondent à la production de quelques cassures de l'ADN par cellule sur une durée relativement longue.

A ce titre, rappelons quelques données numériques : la radioactivité naturelle la plus faible du monde est celle du Japon avec 0.5 mSv/an. La radioactivité naturelle la plus élevée est celle de Ramsar en Iran

avec 70 mSv/an. En dépit d'un facteur 140, aucune étude épidémiologique n'a pu mettre en évidence une différence entre les taux de cancers, de fausses-couches ou de malformations évidentes et spécifiques des radiations ionisantes, suggérant qu'un seuil de non-effet ou de non-détectabilité existe au moins pour des doses ou équivalents de doses cumulés inférieurs ou égaux à 70 mSv/an<sup>51</sup>.

**Ainsi, la problématique des essais nucléaires concerne des doses faibles voire très faibles où l'absence d'effet ou de détectabilité n'interdit pas la production de quelques cassures ou de quelques mutations transmissibles.**

### 3.3.2 Les éventuels statuts génétiques à risque

Le devenir des quelques cassures de l'ADN induites par les radiations conditionne les conséquences cliniques. Les cassures de l'ADN peuvent être réparées, non-réparées ou mal-réparées et s'accompagner de méthylations de l'ADN ou de phosphorylations de protéines, comme précisé plus haut. Alors que les dommages de bases sont les lésions les plus fréquentes, leur reconnaissance et leur réparation est très rapide (quelques minutes). Les cassures simple-brin et double-brin sont réparées respectivement en quelques dizaines de minutes et heures. Ainsi, dans le cas d'individus radiorésistants, tous les dommages sont réparés en 24 h pour des doses inférieures ou égales à 2 Gy. Cependant, des individus prédisposés, représentant 5 à 20 % de la population, peuvent montrer pour la même dose entre 2 et 8 cassures double-brin (soit 2 à 10 %) non-réparées par cellule<sup>5,22</sup>. Le tableau clinique de ces individus est généralement associé à une prédisposition au cancer significative et une radiosensibilité modérée et une hypersensibilité aux faibles doses. Pour une autre sous-population hyper-radiosensible et très prédisposée au cancer représentant moins de 1 % de la population, on peut observer plus de 8 cassures double-brin non réparées par cellule. Toutefois, le tableau clinique correspondant est associé à des syndromes génétiques rares sévères, détectés en pédiatrie et associés à une espérance de vie réduite (ex : ataxie télangiectasie). Ces cas ne peuvent pas concerner des enfants ou petits-enfants polynésiens car leur signalement serait évident<sup>22</sup>. Ainsi, si on considère que les vétérans et les habitants exposés appartiennent aux deux premiers groupes cités, une grande majorité d'entre eux seront radiorésistants et une minorité (5 à 20 %) radiosensibles. Dans ce dernier cas :

- si un certain nombre critique de cassures restent non réparées, ces individus peuvent montrer des pathologies de radiosensibilité (réactions tissulaires, brûlures cutanées, etc.) d'autant plus intensément et rapidement que la dose est forte (effets déterministes). Toutefois, de telles manifestations cliniques s'observent au-delà de 0.5 Gy et ne peuvent pas être ignorées après un simple examen clinique. Ces doses ne concernent pas les retombées des essais nucléaires. Si ces cassures non réparées concernent les cellules germinales, aucune tolérance aux cassures non réparées n'étant permise pendant l'embryogénèse, on pourra alors observer, en accord avec les données consensuelles actuelles, une possible infertilité momentanée ou définitive. Un tel scénario rend donc impossible toute transmission en F1 et donc en F2. D'ailleurs, toutes les références citées par l'auteur du rapport documentent (de façon inégale) des fausses-couches, des problèmes de fertilité ou des syndromes rares et sévères pour la génération F1 qui, une fois encore interdisent la procréation de la génération F2.



- si un certain nombre critique de cassures sont mal réparées, ces individus peuvent montrer notamment des cancers radioinduits d'autant plus intensément et rapidement que la dose est forte mais aussi que l'organe touché est permissif (effets stochastiques). **Pour certains cas, des mauvaises réparations de l'ADN pourraient effectivement se traduire par des translocations stables et transmissibles. Mais c'est à ce stade qu'il faut être encore plus rigoureux : des taux élevés de dommages, de mutations peuvent être effectivement produites sur les vétérans ou les habitants des atolls. Toutefois, la question essentielle est de savoir si et comment ces dommages et mutations peuvent avoir un impact clinique sur les générations F1 et F2.**

### 3.3.3 Transmission, maladies génétiques et radiations

Il faut d'abord rappeler que le génome humain fait 3000 Mpb et que les séquences codantes en représentent seulement 10 %. De même, la longueur moyenne d'un gène est de l'ordre de 1000 pb même si la variation est grande. Ainsi, il est très hautement improbable que l'irradiation puisse toucher la séquence d'un même gène et y produire systématiquement la même mutation transmissible chez plusieurs individus en même temps. **Par voie de conséquence, une maladie génétique ne peut être spécifiquement radioinduite et être observée en grand nombre chez plusieurs individus exposés, d'autant plus si l'exposition est faible.** L'auteur du rapport cite à la fois le syndrome de Down (trisomie 21) et des cas exclusivement féminins du syndrome de Turner. Toutefois, les références citées ne concernent que la génération F1 alors que :

- Si ces maladies sont observées en F1, elles interdisent toute génération F2 (voir annexe)
- Si ces maladies sont observées en F2, l'anomalie originelle est causée en F1 et non en F0 et donc n'impute pas forcément les radiations (voir annexe).

Quels sont vraiment les liens entre ces deux syndromes et ces maladies génétiques et que nous apprend l'argumentation avancée par l'auteur ? Les annexes 2 et 3 présentent une brève analyse des erreurs d'interprétation qui sont à l'origine de la croyance d'un lien entre trisomie 21 et accidents nucléaires. Il apparaît évident que l'auteur du rapport, aurait pu être plus rigoureux et objectif dans son analyse car il a cité des références qui sont non seulement contradictoires entre elles et avec son hypothèse mais en plus qui révèlent de réelles incohérences : il n'existe aucune argumentation sérieuse en faveur d'un excès de cas atteints par le syndrome de Down qui soit spécifiquement attribué à l'accident nucléaire de Tchernobyl, notamment pour les raisons scientifiques évoquées plus haut. D'ailleurs, une référence citée par l'auteur et généralement citée par de nombreux collectifs, montre même **qu'il y a eu plus de cas de trisomie 21 à Berlin que dans les zones contaminées de la Biélorussie après l'accident de Tchernobyl<sup>52</sup> (voir annexe 3)** En ce qui concerne le syndrome de Turner, les hypothèses de l'auteur ne résistent pas non plus à une analyse rigoureuse et complète des références citées par l'auteur lui-même et par la littérature scientifique. **Ainsi, certains syndromes comme la trisomie 21 ou le syndrome de Turner observables en génération F1 ont été considérés comme étant la conséquence d'une irradiation en F0 : les bases scientifiques de ces affirmations sont inexistantes et sont de l'ordre de la croyance, issue d'une mauvaise interprétation d'une courbe (voir annexe 3). De plus, elles ne peuvent conforter les hypothèses de l'auteur puisqu'elles interdisent la génération F2.**

### 3.3.4 Transmission et cellules germinales

En dehors des considérations d'expositions liées aux retombées nucléaires, encore faut-il, pour transmettre des mutations, que les cellules germinales soient atteintes à des niveaux de doses suffisants pour satisfaire à toutes les contraintes évoquées plus haut. Les expositions aux radiations concernent soit le corps entier (ex : expositions externes) soit des organes permettant la contamination par l'inhalation ou l'ingestion (contamination interne). Il n'existe pas, comme pour la thyroïde ( $^{131}\text{I}$ ), les tissus mous ( $^{137}\text{Cs}$ ) ou les os ( $^{90}\text{Sr}$ ) un radionucléide qui cible spécifiquement les gonades. Ainsi, il faut admettre que l'exposition des gonades soit plutôt due à une contribution de l'exposition externe que d'une contamination interne (éventuellement liée à la circulation sanguine mais plutôt diffuse). Dans tous les cas, les données dosimétriques suggèrent que la dose aux gonades serait de l'ordre du mGy, c'est-à-dire négligeable par rapport aux cas de transmission transgénérationnelle dûment observés dans les modèles animaux ou suggérés chez l'homme<sup>9</sup>. L'auteur du rapport cite plusieurs références à ce sujet et justement le renvoi 55<sup>9</sup>. Cette référence représente l'une des revues les plus récentes et les plus complètes de la littérature sur les effets transgénérationnels. Malgré un titre accrocheur « Evidence for transgenerational effects following exposure to radiation », il y est fait très clairement mention que :

- *chez la souris, la littérature montre que l'irradiation des mâles au moins pour des doses supérieures ou égales à 1 Gy peuvent conduire à des effets observables (qu'ils soient d'ordre génétique ou épigénétique sur les cellules somatiques de leur descendance sur plusieurs générations mais qui ne sont pas attribuables à la propagation d'une simple mutation dans la lignée germinale.*
- *chez l'homme, les études de maladies dans la descendance de personnes irradiées n'ont pu identifier aucun effet, notamment à cause d'un manque de puissance statistique.*
- *les données disponibles de la littérature suggèrent que la santé humaine ne peut être significativement affectée par des effets transgénérationnels d'une exposition aux radiations.*
- *tout effet transgénérationnel devrait être restreint à des périodes de temps relativement courtes après irradiation alors que la conception d'enfants dans ces délais reste plutôt rare.*<sup>9</sup>

**Ainsi, l'étude du renvoi 55<sup>9</sup> a été citée par l'auteur du rapport pour les travaux sur les effets transgénérationnels sur les souris alors qu'elle démontre que les effets transgénérationnels post-irradiation chez l'homme sont soit inexistantes soit à la limite de la détectabilité, comme de nombreux articles et revues scientifiques à comité de lecture le suggèrent. De plus, les doses aux gonades évoquées plus haut restent négligeables (6 à 1 000 fois plus faibles) par rapport à celles évoquées pour les rongeurs. Ainsi, la transmission de mutations directement radioinduites à la génération F1 est très improbable dans le cadre des retombées des essais nucléaires. Elle l'est donc encore plus pour la génération F2 à moins que d'autres co-facteurs interviennent : dans ce cas, les radiations ne peuvent être impliquées directement dans les cas cliniques observés en F2 (voir annexe 6).**

### 3.4 Nécessité de disposer de données dosimétriques précises et validées

L'une des plus grandes lacunes de ce rapport est l'absence de données dosimétriques pour étayer l'hypothèse de l'auteur. Avec le dernier chapitre, on voit combien est importante la connaissance de la dose aux gonades afin de consolider une argumentation concernant les effets transgénérationnels. D'ailleurs, l'auteur ne présente pas les résultats négatifs rapportés dans plusieurs études épidémiologiques concernant l'incidence sur les effets transgénérationnels de doses d'au moins 100 mGy en moyenne reçues par les survivants des bombes tombées sur Hiroshima et Nagasaki, les liquidateurs de l'accident de Tchernobyl ou les patients traités par radiothérapie.

Quel que soit l'effet biologique ou clinique que l'on suppose être causé par les radiations, il est indispensable de dresser la courbe dose-effet, quelle que soit sa forme. Ainsi, par exemple, il apparaît logique que les doses les plus infimes produisent moins d'effets que les doses plus fortes : une gradation dans les risques doit donc être considérée. Toutefois, comme discuté en 2.1.2.6, certains phénomènes très spécifiques comme l'hypersensibilité aux faibles doses peuvent introduire une certaine non-linéarité entre la dose et l'effet. Même si ce dernier phénomène est à négliger (il concerne des doses d'une centaine de mGy), une estimation des spécificités individuelles est nécessaire (notamment par la génétique).

A ce titre, les résultats sur les minisatellites peuvent complexifier l'analyse. En effet, comme nous l'avons évoqué plus haut (2.1.2.4), un excès de minisatellites ou de polymorphismes peut être interprété comme le résultat d'une susceptibilité individuelle sans pour autant qu'il y ait exposition aux radiations ou, au contraire, comme le résultat d'une exposition sans susceptibilité individuelle. Mais dans les deux cas, une courbe dose-effet de référence est nécessaire. C'est aussi probablement pour toutes ces raisons qu'une grande confusion s'est installée avec les données issues de populations contaminées. En effet, en dehors du problème de susceptibilité individuelle, des mutations peuvent être transmissibles aux générations suivantes (F1 ou F2) et détectées dans le génome sans pour autant qu'elles aboutissent à des mutations dans des sections codantes et à des syndromes cliniques délétères. Des résultats positifs concernant les minisatellites ont justement été trouvés parmi les populations résidant dans les zones contaminées de Biélorussie et d'Ukraine à la suite de l'accident de Tchernobyl (doses moyennes : 20 et 30 mGy), faisant contraste aux résultats négatifs parmi les survivants d'Hiroshima et Nagasaki exposés à des doses plus élevées. Ces résultats opposés pourraient être expliqués par les différences entre les 2 types d'exposition qui influerait sur la réparation par recombinaison : exposition instantanée versus exposition prolongée, exposition externe versus exposition en partie interne, exposition d'un seul parent versus exposition des 2 parents. Il serait d'ailleurs intéressant de savoir si des résultats positifs seraient aussi obtenus pour les populations exposées à des doses d'environ 1 mGy, c'est-à-dire à des niveaux nettement inférieurs à ceux reçus par les populations résidentes dans les zones contaminées de Biélorussie et d'Ukraine <sup>41,42,53</sup>. Cependant, il faut rappeler encore une fois 3 points : 1) la présence de mutations ne signifie pas forcément présence de symptômes cliniques ; 2) aucune recherche de susceptibilité individuelle a été menée dans ces études ; 3) ces données ne concernent que la génération F1.

### 3.5 Comment expliquer les observations pédopsychiatriques avec ou sans les radiations ?

Les cas cliniques de pédopsychiatrie observés en génération F2 par l'auteur du rapport peuvent-ils être expliqués directement, indirectement ou indépendamment de l'exposition aux radiations ionisantes de la génération F0 ? On a vu plus haut que la transmission de mutations directement radioinduites à la génération F1 est très improbable dans le cadre des retombées des essais nucléaires. Cette conclusion englobe aussi la transmission d'un caractère dominant de F0 à F1 par une mutation qui toucherait un gène spécifique pour produire en F1 une pathologie sévère (ex : trisomie 21 ou syndrome de Turner) au tableau clinique évident. Dans ce cadre spécifique, comme nous l'avons montré, la présence de cas cliniques en F2 sans signes évidents pour F1 n'est pas possible (annexe 6). Ainsi, le passage de F0 à F2 de mutations spécifiques causées directement par les radiations ionisantes n'est pas possible. Il semble donc qu'il faille imaginer d'autres scénarios, comme par exemple des transmissions récessives, voire des transmissions liées à l'X, ce qui en réduit encore la probabilité d'occurrence mais aussi la spécificité vis-à-vis de l'exposition aux radiations ionisantes (annexe 6). En effet, alors qu'on peut imaginer que l'exposition aux radiations ionisantes produise une mutation à la génération F1, il faut l'intervention d'un autre facteur (consanguinité, stress génotoxique, exposition à d'autres agents...) à la génération F2 : les radiations ionisantes apparaîtraient ainsi comme un agent de stress génotoxique probable mais pas suffisant pour étayer l'hypothèse de l'auteur. Afin de mieux illustrer les différentes possibilités, un schéma a été proposé en annexe 6.

## 4. Conclusion générale

**4.1 Aucune remise en cause de l'observation clinique. Cette analyse ne remet pas en cause** l'existence des cas de pathologies pédopsychiatriques observés par l'auteur du rapport. Elle s'attache uniquement à étudier la pertinence scientifique du lien causal que l'auteur du rapport propose d'établir entre ces cas cliniques d'enfants et l'exposition aux radiations ionisantes de leurs grands-parents, vétérans ou habitants des atolls du sud, et ce en dehors de toute polémique non scientifique.

**4.2 Les références bibliographiques utilisées sont souvent non validées ou mal citées.** L'auteur du rapport a utilisé pour son argumentation des références bibliographiques qui sont de nature inégale, quelquefois issues du milieu associatif et non validées par un comité de lecture. Il faut rappeler que, même s'il n'est pas parfait, un système de révision anonyme indépendante et critique par un comité de lecture assure le minimum de garantie sur la rigueur méthodologique et le bien-fondé scientifique des travaux. De plus, il est constaté que certaines références sont citées pour soutenir des propos qui ne sont pas rapportés fidèlement ou qui vont à l'encontre même de ce que les auteurs ont conclu.

**4.3 Absence d'une relation dose-effet pour les affections psychiatriques – Données dosimétriques et taux de référence.** Cette analyse ne remet pas en cause le fait que les radiations ionisantes constituent un agent physique carcinogène et toxique, qui peut entraîner des conséquences cliniques de différente nature selon l'individu, la dose reçue et les conditions d'exposition. Toutefois, toute affection radioinduite obéit à une loi d'incidence dépendant de la dose de radiation (linéaire ou non, avec ou sans seuil). Pourtant, aucune valeur de dose d'exposition ne vient étayer l'argumentation de l'auteur alors que les données dosimétriques sont indispensables pour toute imputation d'une affection aux radiations ionisantes. Ainsi, en toute rigueur, l'absence d'informations dosimétriques précises concernant les grands-parents des enfants diagnostiqués ne peut permettre à l'auteur d'établir un lien, qui plus est causal, entre ces affections pédopsychiatriques et les radiations ionisantes. Cette conclusion est d'autant plus forte qu'aucune donnée de référence sur les taux de TED ou de malformations constatés sans exposition aux radiations n'est disponible et discutée : l'auteur ne peut pas non plus considérer que l'occurrence des cas cliniques rapportés soit supérieure à la normale. La controverse sur les incidences de cas de trisomie 21 après l'accident de Tchernobyl citée par l'auteur en est un exemple représentatif (annexe 3). Enfin, il n'a pas été vérifié si : 1) les affections pédopsychiatriques sont également observées chez les petits-enfants des vétérans revenus en métropole ; 2) les affections pédopsychiatriques sont également observées chez les petits-enfants de personnes non concernées par les essais nucléaires. En d'autres termes, la spécificité des observations cliniques n'a pas été vérifiée, si bien que l'auteur doit proposer, pour son étude future, un groupe témoin qui présente toutes les garanties possibles, ce qui n'est pas le cas actuellement.

**4.4 Transmissibilité de caractères radioinduits aux générations suivantes.** Des dommages et donc des mutations peuvent être produits sur un individu de la génération F0 exposé aux radiations ionisantes. Toutefois, comme détaillé plus haut, ces mutations radioinduites ne sont transmissibles que sous des contraintes physiques et biologiques très fortes (doses suffisamment élevées mais dommages sublétaux ; sensibilité de l'embryon).

Dans un premier temps, la littérature scientifique nous apprend que chez l'homme, il n'y a aucune évidence de transmission validée pour des doses inférieures au Sv, ce qui réduit drastiquement la probabilité de transmission pour des doses de l'ordre du mSv, comme c'est le cas pour les retombées des essais nucléaires : les doses aux gonades sont trop faibles pour assurer une transmission de mutations radioinduites à la génération F1 et donc interdit tout effet radioinduit à la génération F2.

D'autre part, il convient de rappeler que, même transmises à la génération F1, ces mutations n'entraînent pas forcément de symptômes cliniques. L'hypothèse développée par l'auteur est basée sur des observations cliniques en génération F2 ce qui diminue encore la probabilité d'apparition de symptômes. L'implication de la génération F2 se distingue en effet des principales revendications des collectifs associatifs qui se sont plutôt focalisées sur la transmissibilité des caractères radioinduits en génération F1. Pourtant, l'auteur reprend les mêmes arguments alors que la plupart de ces arguments ne peuvent être valables en génération F2. Par exemple, la quasi-totalité des maladies sévères évoquées en F1 interdisent toute descendance et donc tout effet en génération F2.

L'auteur ne discute pas le nombre important de biais et l'impact de cofacteurs (consanguinité, environnement, stress, etc.) dans les cas observés en F2 par rapport à la situation en F1. Il ne considère pas non plus les biais liés à la transposition des données animales aux données humaines concernant la transmissibilité transgénérationnelle de caractères radioinduits, biais qui trouvent aujourd'hui une explication simple. En résumé, le rapport ne tient pas compte du fait que les effets transgénérationnels post-irradiation sont soit inexistantes soit à la limite de la détectabilité chez l'homme mais ce, à des doses qui sont bien plus élevées que celles concernant les essais nucléaires.

**4.5 Vers une autre explication des cas cliniques observés.** Sous réserve d'une validation statistique que les cas observés sont bien en excès par rapport aux incidences et prévalences normales enregistrées en l'absence de radiation, on peut imaginer que l'exposition aux radiations ionisantes produise une mutation à la génération F1 et, qu'à travers un mode récessif ou lié à l'X, un autre facteur (consanguinité, stress génotoxique, exposition à d'autres agents, ...) produise une autre mutation à la génération F2 : les radiations ionisantes apparaîtraient ainsi comme un agent indirect de stress mais pas du tout suffisant pour étayer en totalité l'hypothèse de l'auteur. Dans tous les cas, aucun argument du rapport ne peut scientifiquement confirmer que les cas pédopsychiatriques observés sont directement liés à l'exposition aux radiations ionisantes de leurs grands-parents.

# ANNEXES

## Annexe 1 : Références citées dans le corps du texte principal

1. Calabrese EJ, Shamoun DY, Hanekamp JC. The Integration of LNT and Hormesis for Cancer Risk Assessment Optimizes Public Health Protection. *Health physics*. 2016;110(3):256-259.
2. Tubiana M, Masse R, De Vathaire F, Averbek D, Aurengo A. La controverse sur les effets des faibles doses de rayonnements ionisants et la relation linéaire sans seuil. *Radioprotection*. 2007;42:133-161.
3. McKinnon PJ, Caldecott KW. DNA strand break repair and human genetic disease. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2007;8:37-55.
4. Duker NJ. Chromosome breakage syndromes and cancer. *American journal of medical genetics*. 2002;115(3):125-129.
5. Foray N, Bourguignon M, Hamada N. Individual response to ionizing radiation. *Mutation Research Review*. 2016;770:369-386.
6. Al-Achkar W, Sabatier L, Dutrillaux B. Transmission of radiation-induced rearrangements through cell divisions. *Mutat Res*. 1988;198(1):191-198.
7. Fukunaga H, Butterworth KT, Yokoya A, Ogawa T, Prise KM. Low-dose radiation-induced risk in spermatogenesis. *International journal of radiation biology*. 2017;93(12):1291-1298.
8. Ryabokon NI, Goncharova RI. Transgenerational accumulation of radiation damage in small mammals chronically exposed to Chernobyl fallout. *Radiation and environmental biophysics*. 2006;45(3):167-177.
9. Bridges BA, Goodhead DT, Little MP, Bouffler S. *Evidence for transgenerational effects following exposure to ionising radiation*. Chilton, Didcot, UK: Health Protection Agency;2013.
10. Kong CM, Lee XW, Wang X. Telomere shortening in human diseases. *FEBS J*. 2013;280(14):3180-3193.
11. Woodbine L, Gennery AR, Jeggo PA. The clinical impact of deficiency in DNA non-homologous end-joining. *DNA repair*. 2014;16C:84-96.
12. Dudas A, Chovanec M. DNA double-strand break repair by homologous recombination. *Mutat Res*. 2004;566(2):131-167.
13. Sary A. La recombinaison illégitime dans les cellules de mammifères *Médecine/sciences*. 1994;10:986-994.
14. Meyn MS. High spontaneous intrachromosomal recombination rates in ataxia-telangiectasia. *Science*. 1993;260(5112):1327-1330.
15. Batzer MA, Deininger PL. Alu repeats and human genomic diversity. *Nat Rev Genet*. 2002;3(5):370-379.
16. Thompson LH, Schild D. Recombinational DNA repair and human disease. *Mutat Res*. 2002;509(1-2):49-78.
17. Ouyang KJ, Woo LL, Ellis NA. Homologous recombination and maintenance of genome integrity: cancer and aging through the prism of human RecQ helicases. *Mech Ageing Dev*. 2008;129(7-8):425-440.
18. Bouffler SD, Bridges BA, Cooper DN, et al. Assessing radiation-associated mutational risk to the germline: repetitive DNA sequences as mutational targets and biomarkers. *Radiation research*. 2006;165(3):249-268.
19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/>
20. Kass EM, Jasin M. Collaboration and competition between DNA double-strand break repair pathways. *FEBS letters*. 2010;584(17):3703-3708.
21. Joubert A, Zimmerman KM, Bencokova Z, et al. DNA double-strand break repair defects in syndromes associated with acute radiation response: at least two different assays to predict intrinsic radiosensitivity? *International journal of radiation biology*. 2008;84(2):1-19.
22. Granzotto A, Benadjaoud MA, Vogin G, et al. Influence of Nucleoshuttling of the ATM Protein in the Healthy Tissues Response to Radiation Therapy: Toward a Molecular Classification of Human Radiosensitivity. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2016;94(3):450-460.
23. Ferlazzo ML, Foray N. Huntington Disease: A Disease of DNA Methylation or DNA Breaks? *The American journal of pathology*. 2016;186(7):1750-1753.

24. Kuzmina NS, Lapteva NS, Rusinova GG, Azizova TV, Vyazovskaya NS, Rubanovich AV. Gene hypermethylation in blood leukocytes in humans long term after radiation exposure - Validation set. *Environ Pollut*. 2018;234:935-942.
25. Cho YH, Jang Y, Woo HD, et al. LINE-1 Hypomethylation is Associated With Radiation-Induced Genomic Instability in Industrial Radiographers. *Environ Mol Mutagen*. 2018.
26. Sugier A, Nenot J-C, Lecomte J-F. Les recommandations de la CIPR : les raisons d'un changement. *Radioprotection*. 2005;40:327-344.
27. Mothersill C, Seymour C. Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. *Radiation research*. 2001;155(6):759-767.
28. Marples B, Collis SJ. Low-dose hyper-radiosensitivity: past, present, and future. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2008;70(5):1310-1318.
29. Hamada N, Maeda M, Otsuka K, Tomita M. Signaling pathways underpinning the manifestations of ionizing radiation-induced bystander effects. *Current molecular pharmacology*. 2011;4(2):79-95.
30. Prise KM, Folkard M, Kuosaitė V, Tartier L, Zyuzikov N, Shao C. What role for DNA damage and repair in the bystander response? *Mutat Res*. 2006;597(1-2):1-4.
31. Azzam EI, de Toledo SM, Little JB. Oxidative metabolism, gap junctions and the ionizing radiation-induced bystander effect. *Oncogene*. 2003;22(45):7050-7057.
32. Szumiel I, Sochanowicz B, Buraczewska I. Ca<sup>2+</sup> mobilization is related to the lethal effect of X-irradiation in L5178Y cells. *International journal of radiation biology*. 1990;58(1):125-131.
33. Sun R, Sbai A, Ganem G, et al. [Non-targeted effects (bystander, abscopal) of external beam radiation therapy: an overview for the clinician]. *Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*. 2014;18(8):770-778.
34. Joiner MC, Marples B, Lambin P, Short SC, Turesson I. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2001;49(2):379-389.
35. Devic C, Bodgi L, Granzotto A, et al. Le phénomène d'hypersensibilité aux faibles doses : une énigme de la radiobiologie enfin résolue ? *Revue de médecine nucléaire* 2016;40:254-257.
36. UNSCEAR. *Report of the United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation - 59th Session*. . New York 2012.
37. Loblrich M, Jeggo PA. The two edges of the ATM sword: co-operation between repair and checkpoint functions. *Radiotherapy and oncology : journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology*. 2005;76(2):112-118.
38. Jorgensen TJ, Shiloh Y. The ATM gene and the radiobiology of ataxia-telangiectasia. *International journal of radiation biology*. 1996;69(5):527-537.
39. Bodgi L, Foray N. The nucleo-shuttling of the ATM protein as a basis for a novel theory of radiation response: resolution of the linear-quadratic model. *International journal of radiation biology*. 2016;92:117-131.
40. Shiloh Y. ATM and ATR: networking cellular responses to DNA damage. *Curr Opin Genet Dev*. 2001;11(1):71-77.
41. Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: II. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vivo, clastogenic factors and transgenerational effects. *Radiation research*. 2003;159(5):581-596.
42. Little MP, Goodhead DT, Bridges BA, Bouffler SD. Evidence relevant to untargeted and transgenerational effects in the offspring of irradiated parents. *Mutat Res*. 2013;753(1):50-67.
43. de Vathaire F, Drozdovitch V, Brindel P, et al. Thyroid cancer following nuclear tests in French Polynesia. *British journal of cancer*. 2010;103(7):1115-1121.
44. Kerber RA, Till JE, Simon SL, et al. A cohort study of thyroid disease in relation to fallout from nuclear weapons testing. *JAMA*. 1993;270(17):2076-2082.
45. Land CE, Kwon D, Hoffman FO, et al. Accounting for shared and unshared dosimetric uncertainties in the dose response for ultrasound-detected thyroid nodules after exposure to radioactive fallout. *Radiation research*. 2015;183(2):159-173.
46. Stevens W, Thomas DC, Lyon JL, et al. Leukemia in Utah and radioactive fallout from the Nevada test site. A case-control study. *JAMA*. 1990;264(5):585-591.



47. Gilbert ES, Tarone R, Bouville A, Ron E. Thyroid cancer rates and <sup>131</sup>I doses from Nevada atmospheric nuclear bomb tests. *J Natl Cancer Inst.* 1998;90(21):1654-1660.
48. Simon SL, Bouville A, Land CE, Beck HL. Radiation doses and cancer risks in the Marshall Islands associated with exposure to radioactive fallout from Bikini and Enewetak nuclear weapons tests: summary. *Health physics.* 2010;99(2):105-123.
49. Tubiana M. *Radiobiologie. radiothérapie et radioprotection. Bases fondamentales.* Paris: Hermann/Médecine; 2008.
50. Hall EJ, Giacca AJ. *Radiobiology for the radiologist.* Philadelphia, USA: Lippincott Wilkins & Williams; 2006.
51. Perez AF, Devic C, Foray N. Les faibles doses de radiations : Vers une nouvelle lecture de l'évaluation du risque ? *Bulletin du cancer.* 2015;102:527-538.
52. Sperling K, Neitzel H, Scherb H. Evidence for an increase in trisomy 21 (Down syndrome) in Europe after the Chernobyl reactor accident. *Genet Epidemiol.* 2012;36(1):48-55.
53. Morgan WF. Non-targeted and delayed effects of exposure to ionizing radiation: I. Radiation-induced genomic instability and bystander effects in vitro. *Radiation research.* 2003;159(5):567-580.

## Annexe 2 : Analyse détaillée des renvois 153 à 188

Tableau 2 : Analyse des aspects radiobiologiques des études citées dans ce chapitre

Renvoi	Nature de la source	Conclusions de la source	Aspects radiobiologiques
153	Article scientifique Avec comité de lecture	plus de translocations et de dicentriques sur des personnels embarqués sur des navires placés à 20 ou 150 miles nautiques de l'épicentre des essais	<b>Concerne F0, effets radioinduits mais aberrations stables et instables ; pas de mention sur les effets sur F1 et encore moins F2</b>
154	Article Avec comité de lecture	3 fois plus de dicentriques chez des Polynésiens souffrant d'un cancer de la thyroïde que chez des Européens souffrant de la même affection	<b>Concerne F0, effets radioinduits mais aberrations stables et instables ; pas de mention sur les effets sur F1 et encore moins F2</b>
155	Article dans un mensuel associatif Sans comité de lecture	Mortalité des vétérans exposés surtout par cancers (différences entre Australiens et Britanniques) Pathologies des enfants Petits-enfants	<b>Les données sur les vétérans exposés soulignent un taux élevé de mortalité par cancers sans pour autant relever de doses de radiations. Biais nombreux liés à l'auto-évaluation. Insiste sur une incitation à fumer beaucoup (co-facteur ?) – Aucun rappel sur les nouveau de référence.</b> Pour la génération F1, taux de fausses-couches élevés. 39,5 % des enfants ont soufferts de « problèmes de santé. En fait, énumération de pathologies très diverses sans données témoins où il est difficile (pas de dose concernant F0) d'imputer les radiations ou les radiations seules Par exemple, il est dit que 2 enfants sur 2261 souffrent de trisomie 21 (soit 1/1130 environ) alors que l'incidence normalement observée est de 1/770. Pour la génération F2, mêmes constats que pour F1. Aucune explication (consanguinité, cofacteurs) n'est relevée. Il s'avère qu'aucune comparaison n'a été effectuée entre F1 et F2 et que l'incidence des affections relevées sont soit conformes soit inférieures à celles connues pour des cas non-irradiés Voir annexe 4.
156	Sans comité de lecture. Donnée introuvable	Sans comité de lecture. Donnée introuvable	<b>Donnée introuvable avec les liens fournis</b>
157-159	Sans comité de lecture - Basé sur un auto-questionnaire	Données sur des anomalies multiples sans recherche des taux de base ni accompagné d'une étude rigoureuse de l'état-civil, ni des taux de références, ni de la dosimétrie : aucun lien rigoureux avec la dose n'est possible	<b>Aucun lien rigoureux avec la dose n'est possible.</b> Parmi les 3022 enfants nés après les essais, 405 enfants (13.4%) présentent des anomalies congénitales plus ou moins importantes (surdité ou cataracte, squelettiques, ectopie testiculaire, malformations cardiaques ou rénales, trisomie 21, ...) et 689 enfants (22.8%) des maladies (allergies, stérilité, troubles hormonaux, retard mental, épilepsie, ...). 23.5 pour mille des enfants sont décédés à la naissance ou au cours de la première année de vie. Ce chiffre représente plus de trois fois la mortalité infantile en France
160-163	Mensuel associatif. Sans comité de lecture	Témoignages de presse et reprise des données sur Rongelap et du Dr Valatx (157-159)	<b>Données éparses non véritablement exploitées. Aucun lien rigoureux avec la dose n'est possible.</b>
165	Article scientifique avec comité de lecture.	Cette étude rapporte des dommages chromosomiques pour des habitants du Belarus, territoire contaminé et rapporte des fausses couches, décès d'enfants et malformations mais sans taux de référence. Il existe une corrélation entre territoire contaminé et	<b>Résumé produit in extenso:</b> Complex cytogenetic, embryologic and clinical studies of possible genetic consequences of the Chernobyl nuclear accident for the population of Belarus have been carried out. They showed that groups of the population (pregnant women, fetuses, school children) had received biologically significant doses of radiation, as assessed by the registration of ring and dicentric chromosomes in blood lymphocytes. The study of

		malformations mais sans qu'elle soit quantitative avec une relation dose-effet. Par contre, il n'existe aucune corrélation entre la dose à la mère et les malformations, et les auteurs de l'étude concluent que les radiations ne peuvent être seules incriminées. Par ailleurs, aucune corrélation entre radiation et trisomie 21. <b>L'auteur du rapport ne cite donc pas fidèlement les conclusions de l'étude.</b>	more than 22,000 embryos and fetuses, and of 4090 neonates with compulsory registered congenital malformations, showed a considerable increase of anomalies of intrauterine origin since 1987. They correlated with the level of <sup>137</sup> Cs contamination in the areas, but did not correlate with the preconception dose to the mother from the same radionuclide. Teratogenic effects of the Chernobyl pollution have not been conclusively identified. The increase of embryonal anomalies was mainly due to the group of multifactorial defects, and to the anomalies with a large contribution from dominant mutations. The Down's Syndrome incidence showed no increase.
166	Mensuel associatif. Sans comité de lecture	Données principalement rapportées concernant pêle-mêle les malformations à la naissance, les altérations du génome des animaux et de l'homme, les leucémies en Grèce, des malformations en France, sans qu'aucune donnée soit normée et étayée par une corrélation quantitative. ne concernent que les affections dominantes et non récessives et la génération F1.	<b>Ne concernent que les affections dominantes et non récessives et la génération F1 sans aucune donnée sur les taux de référence ni corrélation quantitative avec la dose</b>
167	Rapport sans comité de Lecture	Revue sur les retombées de Tchernobyl mais aucune donnée normée et étayée par une corrélation quantitative entre la dose et l'effet. Ne concernent que les affections dominantes et non récessives et la génération F1.	<b>Discussion sur les affections dominantes et non récessives. Ne concerne que F1</b>
168 et 169	Rapport sans comité de Lecture et article scientifique avec comité de lecture	Revue sur les retombées de Tchernobyl mais aucune donnée normée et étayée par une corrélation quantitative entre la dose et l'effet. Ne concernent que les affections dominantes et non récessives et la génération F1.	<b>Le tableau récapitulatif ne tient pas compte des réserves des auteurs et montre que dans des pays où la dose est nécessairement plus faible on n'a pas de relation dose-effet globale cohérente. Ne concerne que F1</b>
170	Article scientifique avec comité de lecture.	Similaire à 165	Similaire à 165
171	Identique à 168 !	Identique à 168 !	
172	Article presse-Données associatives non publiées. Sans comité de lecture	Sangliers d'Autriche à environ 1000 Bq/kg au lieu de 600 Bq/kg	<b>Sans rapport direct avec la problématique :</b> la contamination des sangliers autrichiens au Cs137 après l'accident de Tchernobyl n'explique pas la survenue de TED chez les petits-enfants des vétérans des essais nucléaires français.
173 et 174	Ouvrages Sans comité de lecture	Arythmies cardiaques, hépatopathies révélées chez les enfants des liquidateurs de Tchernobyl	<b>Méthodologie contestée et sans rapport direct avec la problématique :</b> Cet ouvrage, la méthodologie et ses conclusions ont été largement critiqués dans la littérature scientifique. Plus en détails, il apparaît que les auteurs de l'ouvrage ne citent pas comme exemple les mêmes pathologies que l'auteur du rapport : <b>les éventuelles analogies avec l'accident de Tchernobyl ne peuvent être directement causales et donc ne peuvent pas expliquer la survenue de TED chez les petits-enfants des vétérans des essais nucléaires français.</b>
176	Communications Sans comité de lecture	Malformations chez les hirondelles de Tchernobyl	<b>Méthodologie contestée et sans rapport direct avec la problématique :</b> ces observations ne tiennent pas compte de la contamination massive aux métaux lourds (Pb) et pesticides qui ont contaminé les bois de Tchernobyl après l'accident. Quand bien même ces données sont vérifiées, <b>la malformation des hirondelles de Tchernobyl n'explique pas la survenue de TED chez les petits-enfants des vétérans des essais nucléaires français.</b>

177, 178 et 179	Communiqués de presse, communications orales Sans comité de lecture	Problème de croissance des arbres de Tchernobyl	<b>Méthodologie contestée et sans rapport direct avec la problématique</b> : ces observations ne tiennent pas compte de la contamination massive aux métaux lourds (Pb) et pesticides qui ont contaminé les bois de Tchernobyl après l'accident. De plus, il est très improbable que les micro-organismes, très radiorésistants, aient été affectés par les radiations et continuent à l'être. Quand bien même ces données sont vérifiées, <b>le problème de croissance des arbres de Tchernobyl et l'impact sur les micro-organismes n'expliquent pas la survenue de TED chez les petits-enfants des vétérans des essais nucléaires français.</b>
180	Identique à 173 !		
181	Identique à 174 !		
182- 185	Fait référence aux travaux de plusieurs groupes de recherche avec des publications de niveau inégal	Dans la liste sont réunis pêle-mêle des auteurs qui ont publié des revues générales, des travaux sur des souris. Toutefois, les renvois 185 et 186 doivent retenir notre attention. Il y est fait mention de taux élevés d'aberrations ou de minisatellites dans F1 après Tchernobyl.	<b>Il est dommageable que l'auteur du rapport n'exploite pas mieux cette « liste » de travaux dont certains pourraient s'avérer intéressants pour étayer son hypothèse de travail</b> Le renvoi 185 a été contesté pour avoir un groupe de témoins inadéquats et a fait l'objet de commentaires publiés. Avec la même remarque que 185, Le renvoi 186 documente la notion que des taux élevés de mutations (2 fois plus) soient observés dans des familles dont les parents ont été soumis à une contamination externe ou interne après l'accident de Tchernobyl. Toutefois, il est précisé que le spectre de mutations chez les familles exposées et non-exposées est qualitativement identique, suggérant un mécanisme indirect et aléatoire, compatible avec les mécanismes d'hyper-recombinaison évoqués plus haut
186	Publication avec comité de lecture et communication sans comité de lecture	Concerne les petits mammifères.	<b>Transposition à l'homme impossible et sans rapport direct avec la problématique</b> <b>Déjà discuté plus haut</b>
187	Identique à 181 !		
188	Identique à 170 !		
189 et +	<b>A partir de ce renvoi, le propos dérive sur l'uranium appauvri</b>		

**ANNEXE 3 : Trisomie 21 et radiations ionisantes : un exemple représentatif d'une citation biaisée et dont la simple analyse va à l'encontre du lien entre trisomie et radiations ionisantes.**

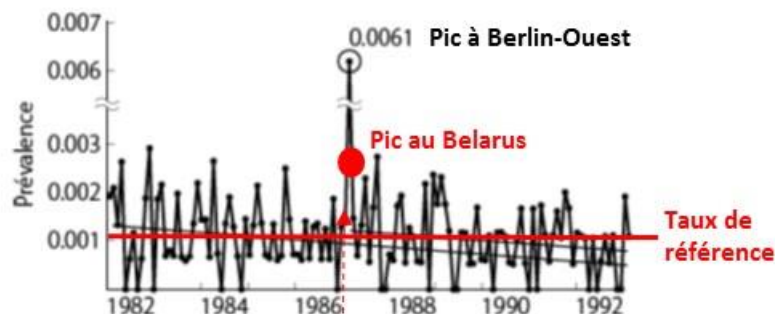


Figure 5.3. Prévalence de la trisomie-21 à Berlin-Ouest de 1982 à 1992 (N = 218 497 ; n = 237) et modèle du point de changement (voir texte) montrant un saut marqué ( $p < 0,0001$ ) en décembre 1986 et un pic en janvier 1987 [Sperling et al., 2008]

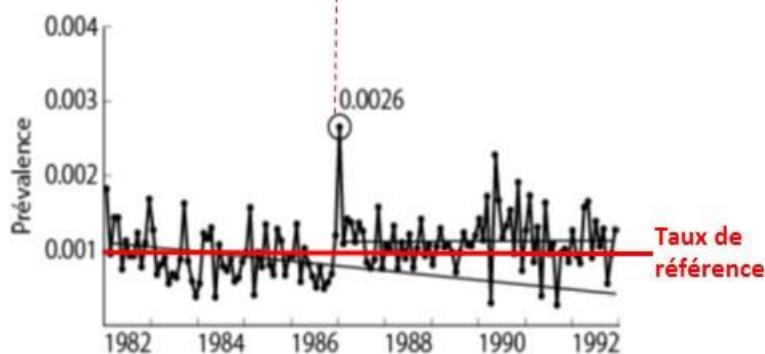


Figure 5.2. Prévalence de la trisomie-21 au Belarus de 1982 à 1992 (N = 1 720 030 ; n = 1 791) et modèle du point de changement montrant un saut marqué ( $p < 0,0001$ ) et un « bâton brisé » en décembre 1986 puis un pic en janvier 1987 [Sperling et al., 2008]

**Figure 1 : Prévalence des trisomies 21 à Berlin et au Belarus (d'après <sup>52</sup>)**

La figure 1, issue de la référence <sup>52</sup> est diffusée largement et à l'origine du lien que certains ont fait entre trisomie 21 (syndrome de Down) et radiations après Tchernobyl. Pourtant, la figure 1 montre que :

- le taux de base (environ 1/700 soit environ 0.001) est identique dans les deux zones considérées
- le pic de prévalence observé 9 mois après Tchernobyl est plus élevé à Berlin (0.006) que dans les zones contaminées du Belarus (0.002) : il y donc plus de trisomiques 9 mois après l'accident à Berlin que dans les zones contaminées.

Ce phénomène ne peut donc être imputé aux radiations. On peut de plus s'interroger sur le fait que la natalité n'a pas été volontairement stoppée après Tchernobyl et que le taux de trisomie 10,11, 12 mois après l'accident ne descende pas jusqu'à 0.

## Annexe 4 : Brève analyse des travaux de Sue Rabbit Roff sur les enfants et petits-enfants de vétérans britanniques et australiens (renvoi 155)

**Tableau 3 : Données quantitatives et comparaison avec les taux de référence des signes cliniques majeurs évoquées par Sue Rabbit Roff dans son étude (renvoi 155).**

Critères	Génération F1	Génération F2	Commentaires
Nombre d'enfants	2261	2342	
Enfants en bonne santé	1381 (60.5%)	1858 (79%)	F2 a moins de problème de santé que F1: va à l'encontre de l'hypothèse de l'auteur
Problèmes dentaires (+ ou - de 32 dents)	26 (0.01%)	13 (0.005%)	Inférieur au taux de référence (entre 0.1 et 3.6% !!!!). Moins en F2 qu'en F1.
Cataractes d'enfants	5 (0.2%)	0	Proche du taux de référence (0.4%) mais origine génétique. Moins en F2 qu'en F1.
«Problèmes auditifs»	48 (2,12%)	30 (1,28%)	Terme très vague. Surdité : 0.6% ; Acouphènes 10%. A la naissance, environ 1/3 des causes sont génétiques. Moins en F2 qu'en F1
«Problèmes psychologiques »	47 (2%)	0 (0%)	Terme très vague. Proche des taux de référence ? Moins en F2 qu'en F1 Va l'encontre de l'hypothèse de l'auteur
Perte de cheveux	11 (0.48%)	0	Peut-être fréquente chez les enfants et réversible Proche des taux de référence ? Causes multiples y compris génique avant d'incriminer les radiations (confusion avec l'effet de très fortes doses ?). Moins en F2 qu'en F1
Diabète	23 (1%)	0 (0%)	Inférieur aux taux de référence ? Causes multiples y compris génique et environnementales avant d'incriminer les radiations. Moins en F2 qu'en F1
« Problèmes cardiaques »	48 (2.1%)	30 (1.28%)	Terme très vague. Taux de référence entre 0.5 et 2% mais peut aller jusqu'à 5% si 1 parent est atteint. Causes génétiques à déterminer. Moins en F2 qu'en F1
Cancer Enfant	40 (1.7%)	5 (0.21%)	Taux de référence de 0.16% (1/600) en France. Origine génétique ? Moins en F2 qu'en F1.
Trisomie 21	2 (0.088%)	6 (0,25%)	Taux de référence de 0.14% (1/700) en France. Plus en F2 qu'en F1

Pour la très grande majorité des critères cliniques retenus par l'étude, on observe soit des taux inférieurs aux taux de référence (sans irradiation), soit plus de cas en F1 qu'en F2, à l'encontre de l'hypothèse de l'auteur, soit des critères où l'influence d'autres facteurs confondants devrait être considérée.

## **Annexe 5 : Estimation des doses résultant des essais nucléaires effectués en Polynésie française ainsi que d'autres sources de rayonnements ionisants**

Deux catégories de personnes ont été exposées aux radiations du fait des essais nucléaires effectués en Polynésie française : (1) les travailleurs sur les îles de Mururoa et Fangataufa, ainsi que ceux chargés d'opérations relatives aux essais sur d'autres sites et (2) les habitants des îles de la Polynésie où des retombées radioactives liées aux essais atmosphériques ont été mesurées ou estimées.

En ce qui concerne les travailleurs, 52 750 personnes, quels que soient leur appartenance, leur fonction, leur risque d'exposition, leur durée de séjour et leur lieu d'affectation ont bénéficié d'une surveillance dosimétrique lors de la période des essais atmosphériques, de 1966 à 1974 (MD 2007). Pendant la période des essais souterrains, entre 1975 et 1996, plus de 5 200 travailleurs ont également fait l'objet d'une surveillance dosimétrique (MD 2007).

Les autorités françaises ont aussi fourni des estimations de dose efficace et de dose à la thyroïde pour les essais atmosphériques qui ont donné lieu aux contaminations les plus importantes, pour les populations de Polynésie qui furent les plus exposées aux retombées de ces essais (MD 2007, DSND 2006a et b). Deux catégories d'âge ont été considérées : enfants de 1 à 2 ans et adultes. Dans cette Annexe, les doses efficaces sont exprimées en mSv, tandis que les doses à des organes spécifiques sont exprimées en mGy.

### 1 - Estimation des doses reçues par les travailleurs

Le tableau 3 montre la répartition des doses individuelles d'irradiation externe mesurées pendant les périodes des essais atmosphériques (entre 1966 et 1974) et des essais souterrains (entre 1975 et 1996) (MD 2007). La plus grande partie du personnel a reçu des doses inférieures au seuil d'enregistrement (0.2 mSv). Il est généralement considéré que les doses enregistrées sont représentatives des doses efficaces. La dose efficace est une quantité réglementaire qui exprime un niveau de risque en termes généraux. Pour les expositions liées aux essais nucléaires, la dose d'irradiation externe est sensiblement la même pour tous les organes et tissus. En d'autres termes, la dose externe reçue par la thyroïde, les gonades, la moelle osseuse et autres organes est sensiblement égale à la dose efficace et à la dose au corps entier.

Le dépassement de la limite réglementaire annuelle de 50 mSv (dose efficace) est observé dans 3 cas, tous dans la période des essais atmosphériques. Les deux doses les plus élevées (120 et 180 mSv) ont été reçues en 1966 par l'équipage de l'avion effectuant la pénétration pilotée dans le nuage radioactif d'Aldébaran. Un membre du personnel basé à Tahiti a reçu la troisième dose (60 mSv).

Les doses montrées dans le Tableau 4 ne prennent pas en compte les irradiations médicales ou les doses reçues par le personnel médical.

**Tableau 4 – Nombre de doses efficaces annuelles individuelles (mSv) reçues par les travailleurs pendant les périodes des essais atmosphériques et des essais souterrains, hors personnel médical et hors irradiation médicale (MD, 2007).**

Dose Annuelle (mSv)	Essais atmosphériques		Essais souterrains	
	Nombre de doses	Pourcentage	Nombre de doses	Pourcentage
<0.2	52 231	92.41	11525	84.44
0.2 – 1	2 701	4.78	1788	13.10
1 – 5	1 303	2.31	325	2.38
5 – 15	234	0.41	10	0.07
15 – 30	42	0.07	1	0.01
30 -50	12	0.02	0	0
50 – 200	3	<0.01	0	0
<b>Total</b>	<b>56 526</b>	<b>100</b>	<b>13649</b>	<b>100</b>

Les expositions internes dues à l'inhalation ou l'ingestion de produits radioactifs ont été aussi considérées. Près de 250 000 examens anthropogammamétriques et radio toxicologiques ont été réalisés à titre systématique ou dans le cadre de la surveillance médicale du personnel affecté à des travaux sous rayonnements ionisants (MD 2007). Des doses internes dues à l'absorption de radionucléides non naturels n'ont généralement pas été observées, mais diverses opérations ont entraîné l'exposition interne de groupes de travailleurs (MD 2007). Ce sont : (1) les travaux effectués en présence de plutonium notamment après l'essai Pégase, effectué le 27 juillet 1970, à la suite duquel des travaux d'assainissement ont entraîné des doses efficaces comprises entre 0,02 et 0,37 mSv. A titre de comparaison, les doses efficaces externes reçues par ces travailleurs sont comprises entre 0,5 et 5 mSv ; (2) des travaux effectués en présence d'iode radioactif, en particulier après l'essai Pégase, où des doses à la thyroïde comprises entre 0,6 et 1,5 mGy ont été révélées ; (3) des travaux liés aux chantiers d'assainissement ouverts après diverses opérations qui ont occasionné, pour 50 travailleurs, des doses efficaces ne dépassant pas 30 mSv (MD 2007).

## 2 – Estimation des doses reçues par les membres du public

Il est vraisemblable que toute la population de la Polynésie française a été exposée, après un essai ou un autre, à des retombées radioactives. Ces retombées étaient extrêmement faibles quand les conditions météorologiques au moment des essais étaient conformes aux prédictions. Ce ne fut cependant pas le cas pour plusieurs essais, notamment Aldébaran (2 Juillet 1966), Rigel (24 Septembre 1966), Arcturus (2 Juillet 1967), Encelade (12 Juin 1971), Phoebe (8 Août 1971), et Centaure (17 Juillet



1974). Ces essais ont entraîné des retombées radioactives relativement importantes soit à Tureia (le plus proche atoll des sites des essais, situés à environ 110 km), les îles Gambier (à 450 km des sites des essais), ou à Tahiti, situé à 1150 km des sites des essais. Les mesures effectuées dans l'environnement, qui ont varié au cours du temps (Coulon et al. 2009), forment la base des estimations des doses reçues par les membres du public. Dans les estimations de dose relatives à ces essais qui furent menées par les autorités françaises (MD 2007, DSND 2006a et b), les voies d'atteinte considérées sont :

- L'irradiation externe pendant le passage du nuage radioactif ;
- L'irradiation externe, après le passage du nuage radioactif, due au dépôt au sol de radionucléides (retombées radioactives) ;
- L'irradiation interne résultant de l'inhalation d'aérosols radioactifs ;
- L'irradiation interne due à la consommation d'eau de boisson, de lait, et d'autres produits alimentaires d'origine terrestre et aquatique.

Deux types de dose ont été considérés : la dose efficace (qui permet la comparaison des expositions liées à des sources différentes) et la dose à la thyroïde (qui est en général la plus élevée pour les membres du public). Les estimations de dose ont été effectuées pour deux catégories d'âge : adultes et enfants de 1 à 2 ans. Bien que l'objet du rapport soit les doses aux gonades (égales aux doses efficaces externes) pour les adultes, les doses efficaces pour les enfants de 1 à 2 ans et les doses à la thyroïde pour les adultes et les enfants de 1 à 2 ans seront également présentées à titre de comparaison. Les doses efficaces obtenues pour les 6 essais considérés sont présentées dans le Tableau 5 pour les enfants de 1 à 2 ans et dans le Tableau 6 pour les adultes.

Tableau 5 – Estimation des doses efficaces (mSv) pour les enfants de 1 à 2 ans résidant dans les îles où les retombées les plus importantes ont été mesurées après certains essais (DSND 2006a et b MD 2007).

Essai	ALDEBARAN	RIGEL	RIGEL	ARCTURUS	ENCELADE	PHOEBE	CENTAURE
<b>Date (jj/mm/aa)</b>	02/07/66	24/09/66	24/09/66	02/07/67	12/06/71	08/08/71	17/07/74
<b>Lieu d'exposition</b>	GAMBIER	GAMBIER	TUREIA	TUREIA	TUREIA	GAMBIER	TAHITI
<b>Dose efficace (mSv) pour enfants de 1 à 2 ans</b>							
<b>Dépôt 6 mois</b>	2.9	0.019	0.05	0.7	1.12	0.11	0.05 - 1.2
<b>Panache</b>	0.02 - 0.21	0.000047	0.00014	0.006	0.005	0.00052	0.002 - 0.1
<b>Total externe</b>	2.9 - 3.1	0.019	0.05	0.7	1.12	0.11	0.05 - 1.3
<b>Inhalation</b>	0.22 - 2.2	0.00094	0.0026	0.02 - 0.11	0.01-0.06	0.00076	0.05 - 2.1
<b>Eau</b>	0 - 0.48	0.38 - 0.64	0.05 - 0.08	0.11	0.26 -1.8	0.37 - 7.0	0.018 - 0.1
<b>Lait</b>	-	-	-	-	-	-	0.36 - 2.1
<b>Produits de la mer</b>	0.002 - 1.9	0.002 - 0.03	0.005 - 0.1	0.05 - 3	0.08 - 0.48	0.01 - 0.05	0.23 - 0.25
<b>Végétaux</b>	0.10 - 1.7	0.013	-	0.018	0.008	0.03 - 0.72	0.35 - 0.95
<b>Total ingestion</b>	0.1 - 4.1	0.39 - 0.69	0.06 - 0.18	0.18 - 3.2	0.34 - 2.3	0.41 - 7.8	1.1 - 3.5
<b>Total</b>	3.2 - 9.4	0.41 - 0.71	0.11 - 0.23	0.9 - 4.0	1.5 - 3.5	0.52 - 7.9	1.2 - 5.2

Tableau 6 – Estimation des doses efficaces (mSv) pour les adultes résidant dans les îles où les retombées les plus importantes ont été mesurées après certains essais (DSND 2006a et b).

Essai	ALDEBARAN	RIGEL	RIGEL	ARCTURUS	ENCELADE	PHOEBE	CENTAURE
<b>Date (jj/mm/aa)</b>	02/07/66	24/09/66	24/09/66	02/07/67	12/06/71	08/08/71	17/07/74
<b>Lieu d'exposition</b>	GAMBIER	GAMBIER	TUREIA	TUREIA	TUREIA	GAMBIER	TAHITI
<b>Dose efficace (mSv) pour adultes</b>							
<b>Dépôt 6 mois</b>	2.9	0.019	0.05	0.7	1.12	0.11	0.05 - 1.2
<b>Panache</b>	0.02 - 0.21	0.000047	0.00014	0.006	0.005	0.00052	0.002 - 0.1
<b>Total externe</b>	2.9 - 3.1	0.019	0.05	0.7	1.12	0.11	0.05 - 1.3
<b>Inhalation</b>	0.12 - 1.2	0.00071	0.002	0.01 - 0.07	0.004-0.02	0.0021	0.05 - 1.9
<b>Eau</b>	0 - 0.12	0.10 - 0.17	0.01 - 0.02	0.03	0.06 -0.45	0.1 - 1.8	0.005 - 0.03
<b>Lait</b>	-	-	-	-	-	-	0.03 - 0.2
<b>Produits de la mer</b>	0.001 - 0.8	0.001 - 0.03	0.01 - 0.09	0.03 - 2.4	0.06 - 0.3	0.01 - 0.02	0.1 - 0.2
<b>Végétaux</b>	0.09 - 1.4	0.012	-	0.013	0.004	0.03 - 0.64	0.15 - 0.41
<b>Total ingestion</b>	0.09 - 2.3	0.11 - 0.21	0.012 - 0.1	0.08 - 2.4	0.1 - 0.8	0.13 - 2.5	0.35 - 0.84
<b>Total</b>	3.1 - 6.6	0.13 - 0.23	0.06 - 0.15	0.79 - 3.2	1.3 - 1.9	0.24 - 2.6	0.5 - 3.6 *

*\*dans une version précédente une valeur erronée du total apparaissait comme 2.5-3.6*

Les doses efficaces pour les adultes sont environ 30 % inférieures aux doses pour les enfants de 1 à 2 ans. Les essais qui donnèrent lieu aux expositions les plus importantes sont Aldébaran, Arcturus et Centaure. Les voies d'atteinte les plus importantes sont l'irradiation externe due au dépôt au sol pour Aldébaran et Encelade, l'ingestion d'eau de boisson aux îles Gambier pour Rigel et Phoebe, l'ingestion de produits de la mer pour Rigel et Arcturus à Tureia, et l'inhalation pour les adultes pour Centaure. Les ingestions d'eau de boisson et de produits de la mer constituent des importantes voies d'atteinte pour les populations vivant dans les îles et atolls près des sites des essais où la variété des produits alimentaires était très limitée. A Tahiti, qui était le lieu de résidence de plus de la moitié de la population de Polynésie française, il y a une grande variété de produits alimentaires, y compris le lait de vache frais, et l'ingestion d'eau de boisson a un rôle mineur. Les estimations de dose à la thyroïde sont présentées dans le Tableau 7 pour les enfants de 1 à 2 ans et dans le Tableau 8 pour les adultes. Les doses à la thyroïde, qui correspondent principalement à l'iode-131, sont 5 à 10 fois plus élevées que les doses efficaces. Les principales voies d'atteinte sont sensiblement les mêmes, bien que l'irradiation externe joue un rôle moins important. L'ingestion de lait de vache frais par les enfants, qui est la voie d'atteinte prédominante pour les essais qui furent effectués au Nevada (NCI 1997 ; Simon et al. 1990) et au Kazakhstan (Gordeev 2002, 2006a et b) n'est importante qu'à Tahiti. Dans une autre étude (Drozdovitch et al. 2009), les doses individuelles à la thyroïde ont été calculées pour les 602 sujets d'une étude cas-témoin de cancer de la thyroïde résultant des essais atmosphériques en Polynésie française. Ces sujets habitaient dans 46 îles et atolls de la Polynésie. La méthode d'estimation des doses était différente et indépendante de celle utilisée par les autorités françaises. Les doses obtenues étaient en accord raisonnable avec celles des autorités françaises.

Les doses aux gonades n'ont pas été explicitement estimées. Il est généralement considéré qu'en ce qui concerne l'irradiation externe, la dose aux gonades est égale à la dose efficace. En cas de contamination interne par un mélange de produits de fission, les doses aux gonades sont très inférieures aux doses à la thyroïde, car aucun élément n'a les gonades pour organe cible.

### 3 – Autres contributions aux doses reçues par les habitants de la Polynésie française.

Deux autres sources de rayonnements ionisants ont contribué aux doses reçues par les habitants de la Polynésie française : la radioactivité d'origine naturelle et les examens médicaux. Une synthèse récente des résultats de surveillance de l'IRSN (2018a et b) montre qu'en 2016, sur la base de l'analyse de prélèvements d'air, de sol et d'aliments, la dose efficace annuelle à Tahiti est essentiellement due à l'irradiation naturelle et est évaluée à environ 1.4 mSv, répartie à parts égales entre l'exposition externe et l'ingestion. Cette valeur est une sous-estimation car la dose due à l'inhalation des produits à vie courte du radon n'a pas été prise en considération. La dose efficace annuelle due aux examens médicaux n'a pas été estimée sur la base d'informations locales. Si on considère les usages médicaux identiques en Polynésie française et en métropole, l'exposition médicale annuelle moyenne serait de 1.6 mSv (IRSN 2018a).



**Tableau 7 – Estimation des doses à la thyroïde (mGy) pour les enfants de 1 à 2 ans résidant dans les îles où les retombées les plus importantes ont été mesurées après certains essais (DSND, Mai 2006 ; DSND, Octobre 2006).**

Essai	ALDEBARAN	RIGEL	RIGEL	ARCTURUS	ENCELADE	PHOEBE	CENTAURE
<b>Date (jj/mm/aa)</b>	02/07/66	24/09/66	24/09/66	02/07/67	12/6/1971	08/08/71	17/07/74
<b>Lieu d'exposition</b>	GAMBIER	GAMBIER	TUREIA	TUREIA	TUREIA	GAMBIER	TAHITI
<b>Dose à la thyroïde (mGy) pour enfants de 1 à 2 ans</b>							
<b>Dépôt 6 mois</b>	2.9	0.019	0.05	0.7	1.12	0.11	0.05 - 1.2
<b>Panache</b>	0.02 - 0.21	0.000047	0.00014	0.006	0.005	0.00052	0.002 - 0.1
<b>Total externe</b>	2.9 - 3.1	0.019	0.05	0.7	1.12	0.11	0.05 - 1.3
<b>Inhalation</b>	3 -30	0.011	0.03	0.23 - 1.4	0.14-0.82	0.01 - 0.04	0.57 - 24
<b>Eau</b>	0 - 0.6	4.4 - 7.3	0.52 - 0.88	1.2	3 - 21	4.3 - 88	0.22 - 1.3
<b>Lait</b>	-	-	-	-	-	-	4.5 - 25
<b>Produits de la mer</b>	0.022 – 23	0.02 - 0.38	0.06 - 1.1	0.56 - 35	0.67 - 4.5	0.2 - 0.6	2.9 - 3.4
<b>Végétaux</b>	1.3 – 19	0.13	-	0.21	0.04	0.34 - 9.0	4.3 - 12
<b>Total ingestion</b>	1.3 – 48	4.6 - 7.8	0.58 - 2.0	2.0 - 36	4 - 26	4.8 - 98	14 - 42
<b>Total</b>	7.2 – 81	4.6 - 7.8	0.6 - 2.0	2.2 - 38	5 - 28	4.9 - 98	14 - 50

**Tableau 8 – Estimation des doses à la thyroïde (mGy) pour les adultes résidant dans les îles où les retombées les plus importantes ont été mesurées après certains essais (DSND, Mai 2006 ; DSND, Octobre 2006).**

<b>Essai</b>	<b>ALDEBARAN</b>	<b>RIGEL</b>	<b>RIGEL</b>	<b>ARCTURUS</b>	<b>ENCELADE</b>	<b>PHOEBE</b>	<b>CENTAURE</b>
<b>Date (jj/mm/aa)</b>	02/07/66	24/09/66	24/09/66	02/07/67	12/06/71	08/08/71	17/07/74
<b>Lieu d'exposition</b>	GAMBIER	GAMBIER	TUREIA	TUREIA	TUREIA	GAMBIER	TAHITI
<b>Dose à la thyroïde (mGy) pour adultes</b>							
<b>Dépôt 6 mois</b>	2.9	0.019	0.05	0.7	1.12	0.11	0.05 - 1.2
<b>Panache</b>	0.02 - 0.21	0.000047	0.00014	0.006	0.005	0.00052	0.002 - 0.1
<b>Total externe</b>	2.9 - 3.1	0.019	0.05	0.7	1.12	0.11	0.05 - 1.3
<b>Inhalation</b>	1.3 -13	0.005	0.015	0.1 - 0.63	0.04-0.25	0.004-0.02	0.27 - 11
<b>Eau</b>	0 - 1.3	1.0 - 1.7	0.12 - 0.20	0.29	0.66 - 4.7	1.0 - 19	0.05 - 0.3
<b>Lait</b>	-	-	-	-	-	-	0.4 - 1.7
<b>Produits de la mer</b>	0.01 - 8.6	0.07 - 0.26	0.02 - 0.73	0.34 - 24	0.46 - 2.5	0.06 - 0.2	1.2 - 2.0
<b>Végétaux</b>	1.0 - 14	0.1	-	0.13	0.02	0.27 - 7.1	1.7 - 4.5
<b>Total ingestion</b>	1.0 - 24	1.1 - 2.1	0.14 - 0.93	0.8 - 24	1 - 7	1.3 - 27	4 - 9
<b>Total</b>	5.2 - 40	1.1 - 2.1	0.2 - 1.0	1.6 - 25	2 - 29	1.4 - 27	4 - 17

#### 4 – Estimation de la dose aux gonades reçue par les adultes

La dose aux gonades reçue par un sujet d'une étude épidémiologique ne peut être estimée correctement qu'au prix d'une interview personnelle qui porterait pour les membres du public sur les habitudes alimentaires du sujet au cours de la période d'exposition (entre 1966 et 1974), accompagnées d'une étude dosimétrique détaillée sur les débits de dose externe sur les lieux de résidence et sur la contamination des aliments pendant la période d'exposition. Pour les travailleurs, il suffirait d'obtenir l'historique complet de la dose enregistrée lors des travaux liés aux essais nucléaires. En absence de ces renseignements, on peut dire que les essais atmosphériques conduiraient, en moyenne, à des doses aux gonades d'environ 1 mGy :

- Pour les travailleurs, la dose externe, qui est égale à la dose efficace, serait vraisemblablement inférieure à 0,2 mGy (Tableau 4), tandis que la dose interne serait très faible, puisque le plutonium et l'iode qui sont les éléments qui ont contribué le plus à la dose interne, ne comptent pas les gonades comme organe cible. La dose interne aux gonades serait due aux radionucléides tels que Cesium-137 qui est distribué dans le corps entier de manière uniforme et qui seraient inhalés ou ingérés de la même manière que le plutonium et l'iode.
- Pour les membres du public, la dose d'irradiation externe serait comprise entre 0,2 et 2,9 mGy, en cas de présence dans l'île ou l'atoll le plus exposé au moment des essais donnant lieu à une contamination importante (Tableau 4). La dose interne (Tableau 6) serait due essentiellement à l'ingestion de Cs-137 dans les aliments et serait probablement égale à une fraction de mGy. Il faut noter cependant que la présence dans les aliments ingérés de produits de fission tels que Sr-89 qui émettent une proportion substantielle de rayons  $\beta$  de faible énergie et qui pourraient s'accrocher à l'ADN (Schmitz-Feuerhake et al. 2016) augmenterait la dose aux gonades dans une proportion difficilement chiffrable.

Il convient également d'ajouter les doses dues à l'irradiation naturelle et la dose due à l'irradiation médicale :

- La composante externe de l'irradiation naturelle (dose aux gonades = dose efficace) est évaluée à 0,7 mGy a<sup>-1</sup>. La composante interne de la dose efficace (0,7 mSv a<sup>-1</sup>) est essentiellement due au Po-210 qui est distribué dans les tissus mous. En supposant que la concentration de Po-210 est la même dans tous les tissus mous et en utilisant une valeur de  $w_R$  pour particules  $\alpha$ , la dose interne aux gonades serait d'environ 0,04 mGy a<sup>-1</sup>.
- La dose efficace due aux examens et traitements médicaux est estimée à 1,6 mSv a<sup>-1</sup>. Il est raisonnable de penser que les gonades seraient protégées dans la plupart des examens médicaux de sorte que la dose aux gonades serait bien plus faible que la dose efficace ; elle est ici subjectivement évaluée à 0,5 mGy a<sup>-1</sup>.

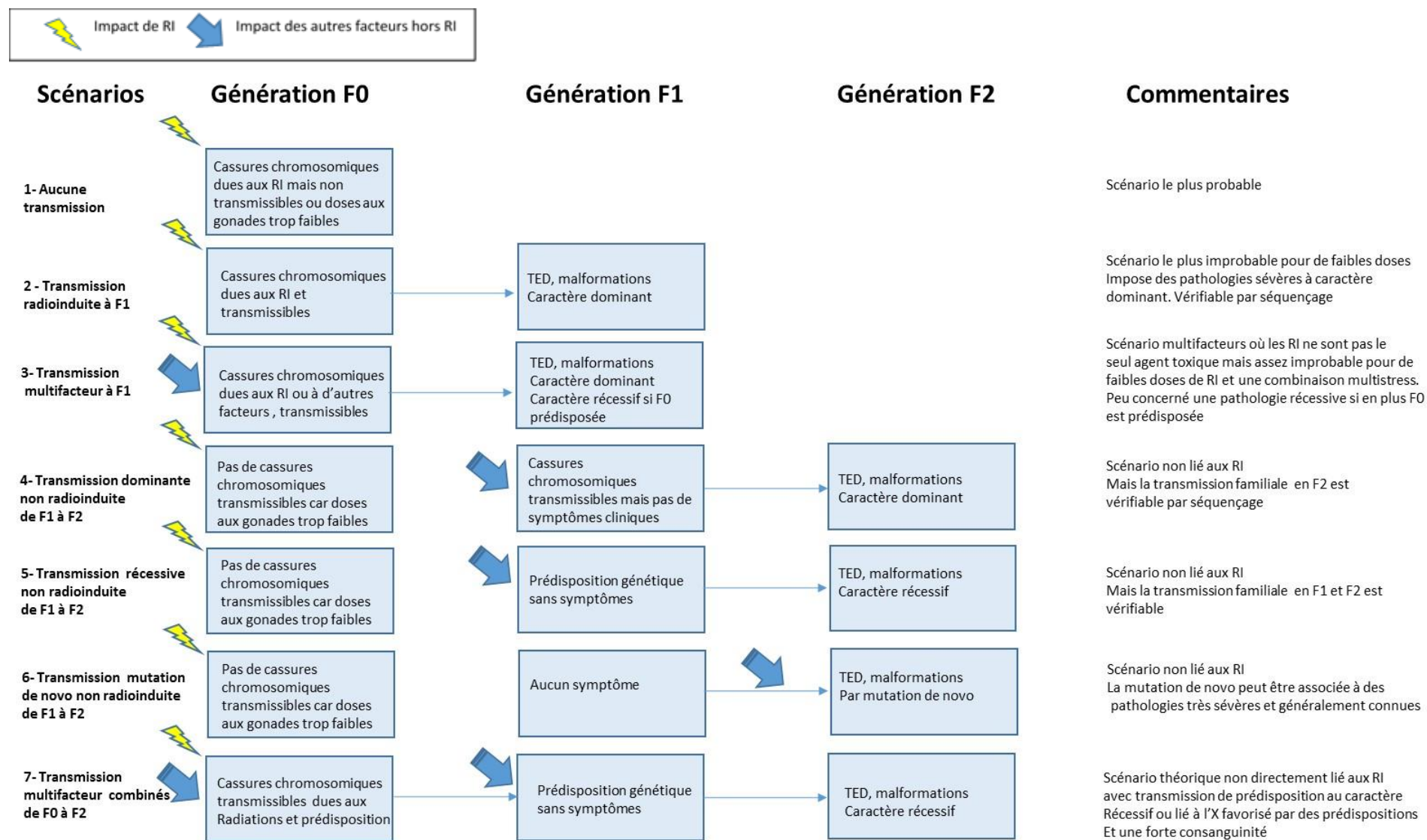
Au total, une estimation très approximative de la dose aux gonades serait d'environ 1 mGy pour l'exposition due aux essais nucléaires et d'environ 2 mGy a<sup>-1</sup> pour les autres expositions aux rayonnements ionisants.



## 5 – Références bibliographiques citées dans l'annexe 5

- Bourges G. Radiological consequences of the atmospheric tests on the islands of French Polynesia from 1966 to 1974. Study of the radiological situation at the Atolls of Mururoa and Fangataufa. Paris : CEA/DAM/DRIF/DASE ; 1997.
- Coulon R, Arnould C, Bory P, Ducouso R, Sarbach J. La surveillance de l'environnement associée aux essais nucléaires en Polynésie française. *Radioprotection* 44(3):281-307; 2009.
- De Vathaire F, Drozdovitch V, Brindel P, Rachedi F, Boissin JL, Sebbag J, Shan L, Bost-Bezeaud F, Petitdidier P, Paoaafaite J, Teuri J, Bouville A, Cardis E, Hill C, Doyon F. Thyroid cancer following nuclear tests in French Polynesia. *British Journal of Cancer* 103:1115-1121; 2010.
- Drozdovitch V., Bouville A., Doyon F., Brindel P., Cardis E., de Vathaire F. Reconstruction of individual radiation doses for a case-control study of thyroid cancer in French Polynesia. *Health Phys* 2008 ; 94(5):418-433.
- DSND – Calculs d'impacts dosimétriques des retombées des essais ALDEBARAN (2 juillet 1966), ENCELADE (12 juin 1971), CENTAURE (17 juillet 1974). Commissariat à l'Énergie Atomique, Mai 2006a.
- DSND – Calculs d'impacts dosimétriques des retombées des essais RIGEL (24 septembre 1966), ARCTURUS (2 juillet 1967), PHOEBE (8 août 1971). Dossier Complémentaire. Commissariat à l'Énergie Atomique, Octobre 2006b.
- Gordeev K, Vasilenko I, Lebedev A, Bouville A, Luckyanov N, Simon SL, Stepanov Y, Shinkarev S, Anspaugh L. Fallout from nuclear tests: dosimetry in Kazakhstan. *Radiat Environ Biophys* 41:61-67; 2002.
- Gordeev K, Shinkarev S, Ilyin L, Bouville A, Hoshi M, Luckyanov N, Simon SL. Retrospective dose assessment for the population living in areas of local fallout from the Semipalatinsk Nuclear Test Site, Part I: External Exposure. *J. Radiat. Res.*, 47, Suppl., A129-A136, 2006a.
- Gordeev K, Shinkarev S, Ilyin L, Bouville A, Hoshi M, Luckyanov N, Simon SL. Retrospective dose assessment for the population living in areas of local fallout from the Semipalatinsk Nuclear Test Site, Part II: Internal exposure to thyroid. *J. Radiat. Res.*, 47, Suppl., A137-A141, 2006b.
- IRSN – Bilan de la surveillance de la radioactivité en Polynésie française en 2016. Synthèse des résultats du réseau de surveillance de l'IRSN. Rapport IRSN DG/2018-00004 ; 2018a.
- IRSN – Annexes au bilan de surveillance de la radioactivité en Polynésie française en 2016. Rapport IRSN DG/2018-00004 Annexes ; 2018b.
- MD - Ministère de la Défense. La Dimension Radiologique des Essais Nucléaires en Polynésie – A l'épreuve des faits. République Française; 2007.
- NCI – U.S. National Cancer Institute. Estimated exposures and thyroid doses received by the American people from Iodine-131 in fallout following Nevada atmospheric nuclear bomb tests. NIH Publication No. 97-4264. National Cancer Institute, Bethesda, MD, 1997.
- Schmitz-Feuerhake I, Busby C, Pflugbeil S. Genetic radiation risks: a neglected topic in the low-dose debate. *Environmental Health and Toxicology* 31: Article ID: e2016001; 2016.
- Simon SL, Lloyd RD, Till JE, Hawthorne HA, Gren DC, Rallison ML, Stevens W. Development of a method to estimate thyroid dose from fallout radioiodine in a cohort study. *Health Phys* 59(5), 669-691 (1990).

## Annexe 6 : scénarios possibles ou théoriques pour expliquer la présence de TED en génération F2



**Annexe7 DLI des Auteurs**

## DECLARATION DE LIENS D'INTERETS

Vous avez accepté d'apporter votre contribution à l'Inserm.

Conformément aux dispositions de sa Charte de l'Expertise, l'Institut veille au respect des principes d'impartialité et d'indépendance lorsqu'il sollicite des experts pour lui permettre d'accomplir ses missions. La transparence et la gestion des conflits d'intérêts est un devoir de l'Institut afin de préserver la crédibilité de ses experts, ainsi que la confiance du public dans la science et dans la communauté scientifique. Dès lors, tout expert agissant pour le compte de l'Inserm, doit, avant le début de sa mission, déclarer ses liens d'intérêts.

La notion de lien d'intérêt recouvre des liens professionnels et financiers unissant l'expert à une personne morale (entreprise, organisme, etc.) ou une personne physique ayant une activité entrant dans le champ de compétence de l'Inserm. Elle recouvre donc également les liens institutionnels, familiaux, intellectuels ou moraux. Ces liens sont de nature à influencer sur l'expertise.

La typologie des liens proposée dans la présente déclaration formalise les situations les plus courantes. La déclaration des liens d'intérêts a pour objet d'identifier ces liens et de permettre leur évaluation sur la base de critères objectifs et concrets conformément à la procédure de gestion des liens d'intérêts. Par ailleurs, et parce que cette typologie n'est pas exhaustive, vous devez en toute conscience examiner et signaler tout élément présent, passé ou prévu, non prévu dans la présente déclaration et pouvant biaiser votre jugement ou faire naître une suspicion de conflits d'intérêts entre votre mission pour l'Institut et vos activités extérieures.

Enfin, au cours de votre mission, il vous appartient de vous abstenir de porter un jugement ou de participer à une décision si vous estimez en conscience ne pouvoir apporter à l'examen du dossier en cause l'impartialité requise ou si vous craignez que votre impartialité ne soit mise en doute.

Le refus de déclaration a pour effet de vous exclure de l'expertise.

Les données collectées dans le cadre de cette déclaration des liens d'intérêts font l'objet d'un traitement dans le respect des dispositions de la loi n°78-17, modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Tout champ laissé vierge constitue une donnée signifiant que l'expert n'a rien à déclarer. Ce traitement a été enregistré auprès de la CNIL sous le numéro 1562716 v 1.

"Les déclarations sont accessibles dans leur intégralité aux personnes en charge de la gestion des conflits d'intérêts à l'Inserm et pour la gestion de ces conflits d'intérêts. Elles sont également accessibles aux autorités administratives ou judiciaires.

Des extractions de ces déclarations, limitées aux mentions pouvant être publiées (voir tableaux ci-après), sont diffusées, dans un souci de transparence, auprès du public à l'occasion notamment de la communication ou de la publication des résultats de l'expertise.

Les déclarations de liens d'intérêts sont conservées de manière confidentielle pendant quinze (15) ans après la fin de l'expertise, avant d'être détruites.

Vous disposez d'un droit d'accès aux données vous concernant et d'un droit de rectification des dites données qui peuvent être exercés

Par courrier, à l'adresse suivante :

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Inserm  
Président-directeur général  
101, rue de Tolbiac  
75664 Paris Cedex 13 - France.

Ou par courrier, à l'adresse suivante  
[teleassistance.dsi@inserm.fr](mailto:teleassistance.dsi@inserm.fr)

Pour des questions de preuve, il est précisé que la modification d'une déclaration constitue une nouvelle déclaration. Cette dernière n'a pas pour effet d'effacer la précédente déclaration qui est donc conservée puis détruite dans les conditions ci-avant exposées.

La méthode d'analyse des déclarations et de gestion des conflits d'intérêts est décrite dans un document annexe. Au regard des intérêts déclarés, l'Institut décidera si les experts pressentis peuvent participer aux travaux.

Il est rappelé que le faux et l'usage de faux constituent des infractions pénales.

Je soussigné(e) (nom et prénom) SCALVILLÉ...ANDRÉ.....

Reconnais avoir pris connaissance de l'obligation de déclarer tout lien d'intérêts direct ou par personne interposée avec les entreprises, établissements ou organismes dont les activités, les techniques et les produits entrent dans le champ de compétence de l'Inserm ou de l'instance collégiale, de la commission, du conseil, du groupe de travail, dont je suis membre ou invité à apporter mon expertise, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans les mêmes secteurs.

Je renseigne cette déclaration en qualité :

d'agent de l'Inserm

de membre ou conseil d'une instance collégiale, d'une commission, d'un comité ou d'un groupe de travail (veuillez préciser) au sein de l'Inserm: .....

de personne invitée à apporter mon expertise à Proje.dés.expertises.collectives.de.l.inserm.....

autre : préciser .....

Je m'engage à actualiser ma DPI dès qu'une modification intervient concernant ces liens ou que de nouveaux liens sont noués, et au minimum annuellement même sans modification.

Il vous appartient, à réception de l'ordre du jour d'une réunion, de vérifier si les liens d'intérêt que vous avez déclarés ou qui pourraient apparaître de manière ponctuelle sont compatibles avec votre présence lors de tout ou partie de cette réunion et d'en avvertir l'interlocuteur désigné au sein de l'institution et, le cas échéant, le président de séance, si possible, avant sa tenue. En cas de conflits d'intérêts, votre présence est en effet susceptible d'entacher d'irrégularité les décisions prises ou les recommandations, références ou avis émis et d'entraîner l'annulation de la décision prise ou de celle qu'aura pu prendre l'administration au vu de cette délibération.

1 VOTRE ACTIVITÉ PRINCIPALE

1.1 Votre activité principale exercée actuellement

**Activité libérale**

ACTIVITÉ	LIEU D'EXERCICE	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)



**Autre (activité bénévole, retraité...)**

ACTIVITÉ	LIEU D'EXERCICE	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
Retraite	Rockville, MD, USA	12/1984	12/2010



**Activité salariée**

EMPLOYEUR PRINCIPAL	ADRESSE DE L'EMPLOYEUR	FONCTION OCCUPÉE dans l'organisme	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
U.S. National Cancer Institute	9609 Medical Center Drive / Rockville MD 20850	Senior Radiation Physicist	12/1984	12/2010



1.2 Vos activités exercées à titre principal au cours des cinq dernières années

A ne remplir que si différente de celles remplies dans la rubrique 1.1.

**Activité libérale**

ACTIVITÉ	LIEU D'EXERCICE	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)



Autre (activité bénévole, retraité...)

ACTIVITÉ	LIEU D'EXERCICE	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)



Activité salariée

EMPLOYEUR PRINCIPAL	ADRESSE DE L'EMPLOYEUR	FONCTION OCCUPÉE dans l'organisme	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)



## 2 VOS ACTIVITÉS EXERCÉES À TITRE SECONDAIRE

- 2.1 Vous participez ou vous avez participé à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou produits entrent dans le champ de compétence de l'Inserm ou de l'instance collégiale objet de la déclaration

Sont notamment concernés les établissements de santé, les entreprises et les organismes de conseil, les organismes professionnels (sociétés savantes, réseaux de santé, CNPS), les associations de patients.

- Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique. Actuellement ou au cours des cinq années précédentes :

ORGANISME (société, établissement, association)	FONCTION OCCUPÉE dans l'organisme	RÉMUNÉRATION (montant à porter au tableau A.1)	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
		Aucune Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):		



- 2.2 Vous exercez ou vous avez exercé une activité de consultant, de conseil ou d'expertise auprès d'un organisme entrant dans le champ de compétence, de l'Inserm ou de l'instance collégiale objet de la déclaration

Il peut s'agir notamment d'une activité de conseil ou de représentation, de la participation à un groupe de travail, d'une activité d'audit, de la rédaction d'articles ou de rapports d'expertise.

- Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique.

Actuellement et au cours des cinq années précédentes :

ORGANISME (société, établissement, association)	FONCTION OCCUPÉE dans l'organisme	RÉMUNÉRATION (montant à porter au tableau A.2)	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
INSERM	CONSULTANT	Aucune Au déclarant • A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser): BOUVILLE DOSE ASSESSMENT	02/2015	12/2016





2.3 Vous participez ou vous avez participé à des travaux scientifiques et études pour des organismes publics et/ou privés entrant dans le champ de compétence, de l'Inserm ou de l'instance collégiale objet de la déclaration

Doivent être mentionnées les participations à des travaux scientifiques, notamment la réalisation d'essais ou d'études cliniques ou précliniques, d'études épidémiologiques, d'études médico-économiques, d'études observationnelles sur les pratiques et prescriptions, etc.

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique. Actuellement et au cours des cinq années précédentes :

ORGANISME (société, établissement, association)	DOMAINE et type de travaux	NOM du produit de santé ou sujet traité	SI ESSAIS OU ÉTUDES cliniques ou précliniques préciser	RÉMUNÉRATION (montant à porter au tableau A.3)	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
			Type d'étude : Etude monocentrique Etude multicentrique Votre rôle : Investigateur principal coordonnateur Expérimentateur principal Co-investigateur Expérimentateur non principal	Aucune Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):		



2.4 Vous avez rédigé un article, intervenez ou êtes intervenu dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence, de l'Inserm ou de l'instance collégiale, objet de la déclaration

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique.

Actuellement et au cours des cinq années précédentes :

ENTREPRISE ou organisme invitant (société, association)	LIEU ET INTITULÉ de la réunion	SUJET de l'intervention, le nom du produit visé	PRISE EN CHARGE des frais de déplacement	RÉMUNÉRATION (montant à porter au tableau A.4)	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
POLE DES EXPERTISES COLLECTIVES DE L'INSERM	PARIS - REUNION D'EXPERTISE COLLECTIVE	RECONSTRUCTION DES DOSES LIÉES AUX ESSAIS NUCLEAIRES	Oui Non	Aucune Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):	03/2018	03/2018



2.5 Vous êtes inventeur et/ou détenteur d'un brevet ou d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le champ de compétence de l'Inserm ou de l'instance collégiale objet de la déclaration

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique.

NATURE DE L'ACTIVITÉ et nom du brevet, produit...	STRUCTURE QUI MET à disposition le brevet, produit...	PERCEPTION intéressement	RÉMUNÉRATION (montant à porter au tableau A. 5)	DÉBUT (mois/ année)	FIN (mois/ année)
		Oui Non	Aucune Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):		



3 Activités que vous dirigez ou avez dirigées et qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence de l'Inserm

Le type de versement peut prendre la forme de subventions ou contrats pour études ou recherches, bourses ou parrainage, versements en nature ou numéraires, matériels, taxes d'apprentissage...

Sont notamment concernés les présidents, trésoriers et membres des bureaux et conseils d'administration.

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique. Actuellement et au cours des cinq années précédentes :

STRUCTURE ET ACTIVITÉ bénéficiaires du financement	ORGANISME À BUT lucratif financeur (*)	DÉBUT (mois/ année)	FIN (mois/ année)

(\*) Le pourcentage du montant des financements par rapport au budget de fonctionnement de la structure et le montant versé par le financeur sont à porter au tableau B.1.



4 Participations financières dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence de l'Inserm

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique.

Actuellement :

Tout intérêt financier : valeurs mobilières cotées ou non, qu'il s'agisse d'actions, d'obligations ou d'autres avoirs financiers en fonds propres ; doivent être déclarés les intérêts dans une entreprise ou un secteur concerné, une de ses filiales ou une société dont elle détient une partie du capital dans la limite de votre connaissance immédiate et attendue. Il est demandé d'indiquer le nom de l'établissement, l'entreprise ou organisme, le type et la qualité des valeurs ou pourcentage du capital détenu.  
(Les fonds d'investissement en produits collectifs de type SICAV ou FCP – dont la personne ne contrôle ni la gestion ni la composition – sont exclus de la déclaration.)



STRUCTURE CONCERNÉE	TYPE D'INVESTISSEMENT (*)
(*) Le pourcentage de l'investissement dans le capital de la structure et le montant détenu sont à porter au tableau C.1.	

5 Proches parents salariés et/ou possédant des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence de l'Inserm que vous considérez devoir porter à la connaissance de l'organisme objet de la déclaration

Les personnes concernées sont :

- le conjoint (époux [se], ou concubin [e]), ou pacsé [e]), parents (père et mère) et enfants de ce dernier ;
- les enfants ;
- les parents (père et mère).

Cette rubrique doit être renseignée si le déclarant a connaissance des activités de ses proches parents.

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique.

Actuellement ou, si les activités sont connues, au cours des cinq années précédentes :



Proche(s) parent(s) ayant un lien avec les organismes suivants (Le lien de parenté est à indiquer au tableau D.1)	ORGANISMES CONCERNÉS

6 - Autres liens d'intérêts que vous considérez devoir porter à la connaissance de l'Inserm

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique. Actuellement, au cours des cinq années précédentes :

ÉLÉMENT OU FAIT CONCERNÉ	COMMENTAIRES (le montant des sommes perçues est à porter au tableau E.1)	DÉBUT (mois/ année)	FIN (mois/ année)



## DECLARATION DE LIENS D'INTERETS

Vous avez accepté d'apporter votre contribution à l'Inserm.

Conformément aux dispositions de sa Charte de l'Expertise, l'Institut veille au respect des principes d'impartialité et d'indépendance lorsqu'il sollicite des experts pour lui permettre d'accomplir ses missions. La transparence et la gestion des conflits d'intérêts est un devoir de l'Institut afin de préserver la crédibilité de ses experts, ainsi que la confiance du public dans la science et dans la communauté scientifique. Dès lors, tout expert agissant pour le compte de l'Inserm, doit, avant le début de sa mission, déclarer ses liens d'intérêts.

La notion de lien d'intérêt recouvre des liens professionnels et financiers unissant l'expert à une personne morale (entreprise, organisme, etc.) ou une personne physique ayant une activité entrant dans le champ de compétence de l'Inserm. Elle recouvre donc également les liens institutionnels, familiaux, intellectuels ou moraux. Ces liens sont de nature à influencer sur l'expertise.

La typologie des liens proposée dans la présente déclaration formalise les situations les plus courantes. La déclaration des liens d'intérêts a pour objet d'identifier ces liens et de permettre leur évaluation sur la base de critères objectifs et concrets conformément à la procédure de gestion des liens d'intérêts. Par ailleurs, et parce que cette typologie n'est pas exhaustive, vous devez en toute conscience examiner et signaler tout élément présent, passé ou prévu, non prévu dans la présente déclaration et pouvant biaiser votre jugement ou faire naître une suspicion de conflits d'intérêts entre votre mission pour l'Institut et vos activités extérieures.

Enfin, au cours de votre mission, il vous appartient de vous abstenir de porter un jugement ou de participer à une décision si vous estimez en conscience ne pouvoir apporter à l'examen du dossier en cause l'impartialité requise ou si vous craignez que votre impartialité ne soit mise en doute. Le refus de déclaration a pour effet de vous exclure de l'expertise.

Les données collectées dans le cadre de cette déclaration des liens d'intérêts font l'objet d'un traitement dans le respect des dispositions de la loi n°78-17, modifiée, relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés. Tout champ laissé vierge constitue une donnée signifiant que l'expert n'a rien à déclarer. Ce traitement a été enregistré auprès de la CNIL sous le numéro 1562716 v 1.

"Les déclarations sont accessibles dans leur intégralité aux personnes en charge de la gestion des conflits d'intérêts à l'Inserm et pour la gestion de ces conflits d'intérêts. Elles sont également accessibles aux autorités administratives ou judiciaires.

Des extractions de ces déclarations, limitées aux mentions pouvant être publiées (voir tableaux ci-après), sont diffusées, dans un souci de transparence, auprès du public à l'occasion notamment de la communication ou de la publication des résultats de l'expertise.

Les déclarations de liens d'intérêts sont conservées de manière confidentielle pendant quinze (15) ans après la fin de l'expertise, avant d'être détruites.

Vous disposez d'un droit d'accès aux données vous concernant et d'un droit de rectification desdites données qui peuvent être exercés

Par courrier, à l'adresse suivante :

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale - Inserm  
Président-directeur général  
101, rue de Tolbiac  
75664 Paris Cedex 13 - France.

Ou par courrier, à l'adresse suivante  
[teleassistance.dsi@inserm.fr](mailto:teleassistance.dsi@inserm.fr)

Pour des questions de preuve, il est précisé que la modification d'une déclaration constitue une nouvelle déclaration. Cette dernière n'a pas pour effet d'effacer la précédente déclaration qui est donc conservée puis détruite dans les conditions ci-avant exposées.

La méthode d'analyse des déclarations et de gestion des conflits d'intérêts est décrite dans un document annexe. Au regard des intérêts déclarés, l'Institut décidera si les experts pressentis peuvent participer aux travaux. Il est rappelé que le faux et l'usage de faux constituent des infractions pénales.

Je soussigné(e) (nom et prénom) FEDELY.MICOLAS

Reconnais avoir pris connaissance de l'obligation de déclarer tout lien d'intérêts direct ou par personne interposée avec les entreprises, établissements ou organismes dont les activités, les techniques et les produits entrent dans le champ de compétence de l'Inserm ou de l'instance collégiale, de la commission, du conseil, du groupe de travail, dont je suis membre ou invité à apporter mon expertise, ainsi qu'avec les sociétés ou organismes de conseil intervenant dans les mêmes secteurs.

Je renseigne cette déclaration en qualité :

d'agent de l'Inserm

de membre ou conseil d'une instance collégiale, d'une commission, d'un comité ou d'un groupe de travail (veuillez préciser) au sein de l'Inserm: .....

de personne invitée à apporter mon expertise à Expertise.Collective.Radiat.02

autre : préciser .....

Je m'engage à actualiser ma DPI dès qu'une modification intervient concernant ces liens ou que de nouveaux liens sont noués, et au minimum annuellement même sans modification.

Il vous appartient, à réception de l'ordre du jour d'une réunion, de vérifier si les liens d'intérêt que vous avez déclarés ou qui pourraient apparaître de manière ponctuelle sont compatibles avec votre présence lors de tout ou partie de cette réunion et d'en avvertir l'interlocuteur désigné au sein de l'institution et, le cas échéant, le président de séance, si possible, avant sa tenue. En cas de conflits d'intérêts, votre présence est en effet susceptible d'entacher d'irrégularité les décisions prises ou les recommandations, références ou avis émis et d'entraîner l'annulation de la décision prise ou de celle qui aura pu prendre l'administration au vu de cette délibération.

1 VOTRE ACTIVITÉ PRINCIPALE

1.1 Votre activité principale exercée actuellement

**Activité libérale**

ACTIVITÉ	LIEU D'EXERCICE	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)



**Autre (activité bénévole, retraité...)**

ACTIVITÉ	LIEU D'EXERCICE	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)



**Activité salariée**

EMPLOYEUR PRINCIPAL	ADRESSE DE L'EMPLOYEUR	FONCTION OCCUPÉE dans l'organisme	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
INSERM	DR INSERM LYON UMR1052	DR2	1/1/2003	



1.2 Vos activités exercées à titre principal au cours des cinq dernières années

A ne remplir que si différente de celles remplies dans la rubrique 1.1.

**Activité libérale**

ACTIVITÉ	LIEU D'EXERCICE	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)



Autre (activité bénévole, retraité...)

ACTIVITÉ	LIEU D'EXERCICE	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)



Activité salariée

EMPLOYEUR PRINCIPAL	ADRESSE DE L'EMPLOYEUR	FONCTION OCCUPÉE dans l'organisme	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
Université LYON I	Université LYON I	Cours Master et DU	1 j /an	
Université GRENOBLE	Université GRENOBLE	Cours Master et DU	2H/an	
Université PARIS XI	Université PARIS XI	Cours DU	1 j/an	





## 2 VOS ACTIVITÉS EXERCÉES À TITRE SECONDAIRE

2.1 Vous participez ou vous avez participé à une instance décisionnelle d'un organisme public ou privé dont l'activité, les techniques ou produits entrent dans le champ de compétence de l'Inserm ou de l'instance collégiale objet de la déclaration

Sont notamment concernés les établissements de santé, les entreprises et les organismes de conseil, les organismes professionnels (sociétés savantes, réseaux de santé, CNPS), les associations de patients.

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique. Actuellement ou au cours des cinq années précédentes :

ORGANISME (société, établissement, association)	FONCTION OCCUPÉE dans l'organisme	RÉMUNÉRATION (montant à porter au tableau A.1)	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
INSERM CSS8	Membre de commission CSS8	Aucune • Au déclarant • A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):	2012	2016
Société Internationale de Radiobiologie de Langue Française (SIRLAF)	trésorier puis président	Aucune • Au déclarant • A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):	2003	2017



2.2 Vous exercez ou vous avez exercé une activité de consultant, de conseil ou d'expertise auprès d'un organisme entrant dans le champ de compétence, de l'Inserm ou de l'instance collégiale objet de la déclaration

Il peut s'agir notamment d'une activité de conseil ou de représentation, de la participation à un groupe de travail, d'une activité d'audit, de la rédaction d'articles ou de rapports d'expertise.

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique.

Actuellement et au cours des cinq années précédentes :

ORGANISME (société, établissement, association)	FONCTION OCCUPÉE dans l'organisme	RÉMUNÉRATION (montant à porter au tableau A.2)	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
		Aucune Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):		



2.3 Vous participez ou vous avez participé à des travaux scientifiques et études pour des organismes publics et/ou privés entrant dans le champ de compétence, de l'Inserm ou de l'instance collégiale objet de la déclaration

Doivent être mentionnées les participations à des travaux scientifiques, notamment la réalisation d'essais ou d'études cliniques ou précliniques, d'études épidémiologiques, d'études médico-économiques, d'études observationnelles sur les pratiques et prescriptions, etc.

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique. Actuellement et au cours des cinq années précédentes :

ORGANISME (société, établissement, association)	DOMAINE et type de travaux	NOM du produit de santé ou sujet traité	SI ESSAIS OU ÉTUDES cliniques ou précliniques préciser	RÉMUNÉRATION (montant à porter au tableau A.3)	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
Projet THEODORA Incluant Mon Labo INSERM, le centre Léon-Bérard et la société NEOLYS	Dans le cadre de l'appel d'offre de l'INSERM, le centre Léon-Bérard et la société NEOLYS	Tests de radiosensibilité	Type d'étude : Etude monocentrique • Etude multicentrique Votre rôle : • Investigateur principal coordonnateur • Co-investigateur principal Expérimentateur non principal	• Aucune Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):	2015	2018



2.4 Vous avez rédigé un article, intervenez ou êtes intervenu dans des congrès, conférences, colloques, réunions publiques diverses ou formations organisés ou soutenus financièrement par des entreprises ou organismes privés entrant dans le champ de compétence, de l'Inserm ou de l'instance collégiale, objet de la déclaration

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique.

Actuellement et au cours des cinq années précédentes :

ENTREPRISE ou organisme invitant (société, association)	LIEU ET INTITULÉ de la réunion	SUJET de l'intervention, le nom du produit visé	PRISE EN CHARGE des frais de déplacement	RÉMUNÉRATION (montant à porter au tableau A.4)	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
ACCURAY	Conférence AERO Paris	Radiobiologie Effet de répétition des doses	Oui • Non	Aucune • Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):	6/2/16	



2.5 Vous êtes inventeur et/ou détenteur d'un brevet ou d'un produit, procédé ou toute autre forme de propriété intellectuelle non brevetée en relation avec le champ de compétence de l'Inserm ou de l'instance collégiale objet de la déclaration

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique.

NATURE DE L'ACTIVITE et nom du brevet, produit...	STRUCTURE QUI MET à disposition le brevet, produit...	PERCEPTION intéressément	RÉMUNÉRATION (montant à porter au tableau A. 5)	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)
Foray, N. Brevets Licenciés N.14 51215 (BR 2477 FR) Méthodes et procédés pour la	SATT Lyon	Oui Non	Aucune • Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):		
Foray, N. Brevets Licenciés 14 51216 (BR 2478 FR) Méthodes et procédés pour la	SATT Lyon	• Oui Non	Aucune • Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):		
Foray, N. Enveloppe Soileau déposée le 16/12/2013 Algorithme de détection de la	SATT Lyon	• Oui Non	Aucune • Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):		
Base de données radiobiologiques propriétaires COPERNIC sur la	SATT Lyon	• Oui Non	Aucune • Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):		
Création de la start-up NEODIS DIAGNOSTICS En avril 2014	SATT Lyon	• Oui Non	Aucune • Au déclarant A un organisme dont vous êtes membre ou salarié (préciser):		

3 Activités que vous dirigez ou avez dirigées et qui ont bénéficié d'un financement par un organisme à but lucratif dont l'objet social entre dans le champ de compétence de l'Inserm

Le type de versement peut prendre la forme de subventions ou contrats pour études ou recherches, bourses ou parrainage, versements en nature ou numéraires, matériels, taxes d'apprentissage...

Sont notamment concernés les présidents, trésoriers et membres des bureaux et conseils d'administration.

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique. Actuellement et au cours des cinq années précédentes :

STRUCTURE ET ACTIVITÉ bénéficiaires du financement	ORGANISME À BUT lucratif financeur (*)	DÉBUT (mois/année)	FIN (mois/année)

(\*) Le pourcentage du montant des financements par rapport au budget de fonctionnement de la structure et le montant versé par le financeur sont à porter au tableau B.1.

4 Participations financières dans le capital d'une société dont l'objet social entre dans le champ de compétence de l'Inserm

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique.

Actuellement :

Tout intérêt financier : valeurs mobilières cotées ou non, qu'il s'agisse d'actions, d'obligations ou d'autres avoirs financiers en fonds propres ; doivent être déclarés les intérêts dans une entreprise ou un secteur concerné, une de ses filiales ou une société dont elle détient une partie du capital dans la limite de votre connaissance immédiate et attendue. Il est demandé d'indiquer le nom de l'établissement, entreprise ou organisme, le type et la qualité des valeurs ou pourcentage du capital détenu.  
(Les fonds d'investissement en produits collectifs de type SICAV ou FCP – dont la personne ne contrôle ni la gestion ni la composition – sont exclus de la déclaration.)

STRUCTURE CONCERNÉE	TYPE D'INVESTISSEMENT (*)
NEOLYS DIAGNOSTICS Commercialisation de tests de radiosensibilité Consulting effectué dans le cadre d'une collaboration avec le labo	7,11% du capital D'un capital social initial de 11500 Euros (mise initiale de Nicolas Foray 1150 Euros), le capital social est aujourd'hui de 241428 Euros (assemblée générale du 22 mai 2014)
(*) Le pourcentage de l'investissement dans le capital de la structure et le montant détenu sont à porter au tableau C.1.	



5 Proches parents salariés et/ou possédant des intérêts financiers dans toute structure dont l'objet social entre dans le champ de compétence de l'Inserm que vous considérez devoir porter à la connaissance de l'organisme objet de la déclaration

Les personnes concernées sont :

- le conjoint (époux [se], ou concubin [e]), ou pacsé [e]), parents (père et mère) et enfants de ce dernier ;
- les enfants ;
- les parents (père et mère).

Cette rubrique doit être renseignée si le déclarant a connaissance des activités de ses proches parents.

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique.

Actuellement ou, si les activités sont connues, au cours des cinq années précédentes :

Proche(s) parent(s) ayant un lien avec les organismes suivants (Le lien de parenté est à indiquer au tableau D.1)	ORGANISMES CONCERNÉS



6 - Autres liens d'intérêts que vous considérez devoir porter à la connaissance de l'Inserm

Je n'ai pas de lien d'intérêt à déclarer dans cette rubrique. Actuellement, au cours des cinq années précédentes :

ÉLÉMENT OU FAIT CONCERNÉ	COMMENTAIRES (le montant des sommes perçues est à porter au tableau E.1)	DÉBUT (mois/ année)	FIN (mois/ année)

