

Thèses remarquées

Effets sanitaires des faibles doses à faibles débits de dose : modélisation de la relation dose-réponse dans une cohorte de travailleurs du nucléaire. Camille Metz-Flamant. Thèse de l'université Paris-Sud 11, École doctorale de santé publique (ED420), soutenue le 19 septembre 2011. Laboratoire d'accueil : Laboratoire d'épidémiologie (LEPID), IRSN/DRPH/SRBE, Fontenay-aux-Roses. Directeur de thèse : Dr Dominique Laurier, responsable du laboratoire d'épidémiologie de l'IRSN.

L'objectif de cette thèse est de contribuer à l'amélioration des connaissances des effets sanitaires des expositions chroniques externes à de faibles doses de rayonnements ionisants. Ce travail s'appuie sur la cohorte des travailleurs du nucléaire CEA-AREVA NC après prolongation du suivi jusqu'en 2004. Les étapes spécifiques de la thèse étaient (1) réaliser un bilan des études épidémiologiques chez les travailleurs du nucléaire, (2) finaliser la base de données et effectuer une analyse descriptive de la cohorte, (3) quantifier l'association dose-réponse par différentes méthodes statistiques et (4) modéliser la relation exposition-temps-risque pour les leucémies.

La cohorte inclut tous les travailleurs employés plus d'un an entre 1950 et 1994 dans le groupe CEA-AREVA NC et surveillés pour une exposition externe aux rayonnements ionisants. Le statut vital, les causes de décès, l'historique de carrière et la dose externe annuelle ont été reconstitués pour chaque travailleur. Le « rapport de mortalité standardisé » a été calculé en utilisant comme référence les taux nationaux de décès. L'analyse de la relation dose-réponse a été réalisée avec un modèle en excès de risque relatif, en régression de Poisson et modèle de Cox. L'analyse des facteurs modifiants a été effectuée par ajout d'un terme d'interaction dans le modèle et par la méthode des fenêtres d'exposition.

La cohorte est composée de 36 769 travailleurs suivis en moyenne jusqu'à l'âge de 60 ans. Entre 1968 et 2004, 5 543 décès ont été observés, dont 2 213 décès par cancer, 62 par leucémie et 1 314 par pathologie cardiovasculaire. La dose moyenne externe cumulée chez les travailleurs exposés (57 % de la cohorte) est de 21,7 milliSieverts (mSv). Un fort Healthy Worker Effect est observé dans la cohorte (Metz-Flamant *et al.*, 2009a, 2011a). Des excès significatifs de cancers de la plèvre et du mélanome ont été observés mais sans relation avec la dose. Pour les décès par cancers solides, cancer du poumon et maladies cardiovasculaires, aucune association significative n'a été observée avec la dose (Metz-Flamant *et al.*, 2011a). Une relation dose-réponse significative a été mise en évidence pour le risque de décès par leucémie, plus importante pour les doses reçues dans les 15 ans suivant l'exposition et pour des débits de dose années de plus de 10 mSv/an (Metz-Flamant *et al.*, submitted).

Ce travail de thèse contribue à l'évaluation des risques associés à des expositions chroniques externes aux rayonnements ionisants (Metz-Flamant *et al.*, 2009b, 2011b). Notre étude retrouve principalement l'existence d'un risque de leucémies associé à dose cumulée et a permis une première analyse des facteurs modifiant la relation dose-réponse. La prolongation

THÈSES REMARQUÉES

du suivi a permis d'améliorer la précision des estimations de risque. Combinée à d'autres cohortes de travailleurs du nucléaire, cette étude permettra de quantifier plus précisément les risques associés à de faibles doses chroniques, afin de valider les hypothèses actuelles du système de radioprotection.

Références

- Metz-Flamant C., Rogel A., Caer S. *et al.* (2009a) Mortality among workers monitored for radiation exposure at the French nuclear fuel company, *Arch. Environ. Occup. Health* **64**, 242-250.
- Metz-Flamant C., Bonaventure A., Milliat F. *et al.* (2009b) Low doses of ionizing radiation and risk of cardiovascular disease: A review of epidemiological studies, *Rev. Epidemiol. Santé Publique* **57**, 347-359.
- Metz-Flamant C., Samson E., Caer-Lorho S. *et al.* (2011a) Solid cancer mortality associated with chronic external radiation exposure at the French atomic energy commission and nuclear fuel company, *Radiat. Res.* **176**, 115-127.
- Metz-Flamant C., Guseva Canu I., Laurier D. (2011b) Malignant pleural mesothelioma risk among nuclear workers. A review, *J. Radiol. Prot.* **31**, 9-23.
- Metz-Flamant C., Samson E., Caer-Lorho S. *et al.*, Leukemia risk associated with chronic external exposure to ionizing radiation in a French cohort of nuclear workers, *Eur. J. Epidemiol.*, submitted.

Simulation du mouvement pulmonaire personnalisée par réseau de neurones artificiels pour la radiothérapie externe. R. Laurent. Thèse de doctorat de l'Université de Franche-Comté, soutenue le 21 septembre 2011, laboratoire d'accueil : IRMA/ENI-SYS/FEMTO-ST, UMR 6174 CNRS. Directeur de thèse : Pr L. Makovicka. Co-encadrants : J. Henriot et M. Salomon.

Grâce au développement de techniques innovantes en radiothérapie externe, de nouvelles voies se sont ouvertes dans la recherche du gain de précision dans la distribution de dose en passant notamment par l'imagerie. Cependant, utilisée pour connaître le mouvement, elle est non seulement irradiante pour le patient mais peut être aussi lourdement « artéfactée ». La simulation numérique NEMOSIS (NEural NETwork MOTion SIMulation System) basée sur les Réseaux de neurones artificiels (RNA) développée dans ce travail de thèse permet, en plus de déterminer de façon personnalisée le mouvement pulmonaire, de réduire les doses nécessaires initiales à son établissement.

Les RNA sont des outils d'interpolation nécessitant un apprentissage à partir de cas concrets. Ainsi, des jeux de données ont été formés à partir d'acquisition de scanner 4D de patient réel sur lesquels des radiothérapeutes ont marqué de nombreux points caractéristiques à l'aide de repère anatomique au sein des poumons (divisions et subdivisions des bronches principalement) (Laurent *et al.*, 2010). Les données originales étant « artéfactées », une technique de lissage également basée sur les réseaux de neurones a été mise au point et a apporté un gain allant jusqu'à 25 % dans la convergence de l'apprentissage du mouvement pulmonaire.

La validation de la plate-forme de simulation a été faite en plusieurs points : l'analyse de l'ensemble des incertitudes mises en jeu, la quantification de l'influence des données 4D sur la modélisation de l'hystérésis ainsi qu'une comparaison par rapport à un estimateur du mouvement pulmonaire déjà validé. L'ensemble des résultats présentés ont montré que NEMOSIS apportait un degré de précision similaire voire supérieur par rapport aux méthodes de la littérature (inférieur à la dimension des voxels) tout en apportant un gain en temps de calcul important, puisque celui-ci est en temps réel (7 millisecondes pour générer une phase respiratoire) (Laurent *et al.*, 2011a).

Le développement de NEMOSIS offre des perspectives d'application en routine clinique. En effet, dans sa version optimisée, le mouvement pulmonaire peut être simulé de façon personnalisée à partir d'une seule acquisition tomographique permettant ainsi de réduire le bilan dosimétrique d'imagerie de façon significative : un scanner 4D irradiant 5 à 7 fois plus le patient qu'une acquisition 3D en respiration libre. À cela s'ajoute également la capacité de définir à chaque instant de la respiration les contours tumoraux à partir d'un tracé initial effectué par le radiothérapeute. Les résultats ont montré qu'au stade de développement actuel, dans le cas le plus défavorable pour notre plate-forme, 85 % du volume tumoral est commun entre celui du médecin et celui de NEMOSIS (Laurent *et al.*, 2011b).

Ces résultats prometteurs encouragent à l'optimisation de notre plate-forme dans la prise en compte d'autres paramètres à la fois physiologique, physique et pathologique du patient.

THÈSES REMARQUÉES

- Laurent R., Henriet J., Salomon M., Sauget M., Nguyen F., Gschwind R., Makovicka L. (2010) Simulation of Lung motions using an artificial neural network, *Cancer/Radiothérapie* **15** (2), 123-129.
- Laurent R., Henriet J., Salomon M., Sauget M., Gschwind R., Makovicka L. (2011a) Respiratory Lung Motion using an Artificial Neural Network. *Neural Computing and Application* (accepted), <http://dx.doi.org/10.1007/s00521-011-0727-y>.
- Laurent R., Henriet J., Salomon M., Sauget M., Gschwind R., Makovicka L. (2011b) Development of an innovative method to simulate lung motions, *European Journal of Cancer* **47** Suppl. 1, S604.