

Désinvolture statistique ou malhonnêteté scientifique ?
Des centrales nucléaires aux feux de cheminées
Société de Calcul Mathématique
12 février 2015

André Aurengo

Ancien administrateur d'EDF
Ancien membre bénévole du CS de Bouygues
Président du Conseil médical d'EDF
Conseiller du Haut Commissaire du CEA

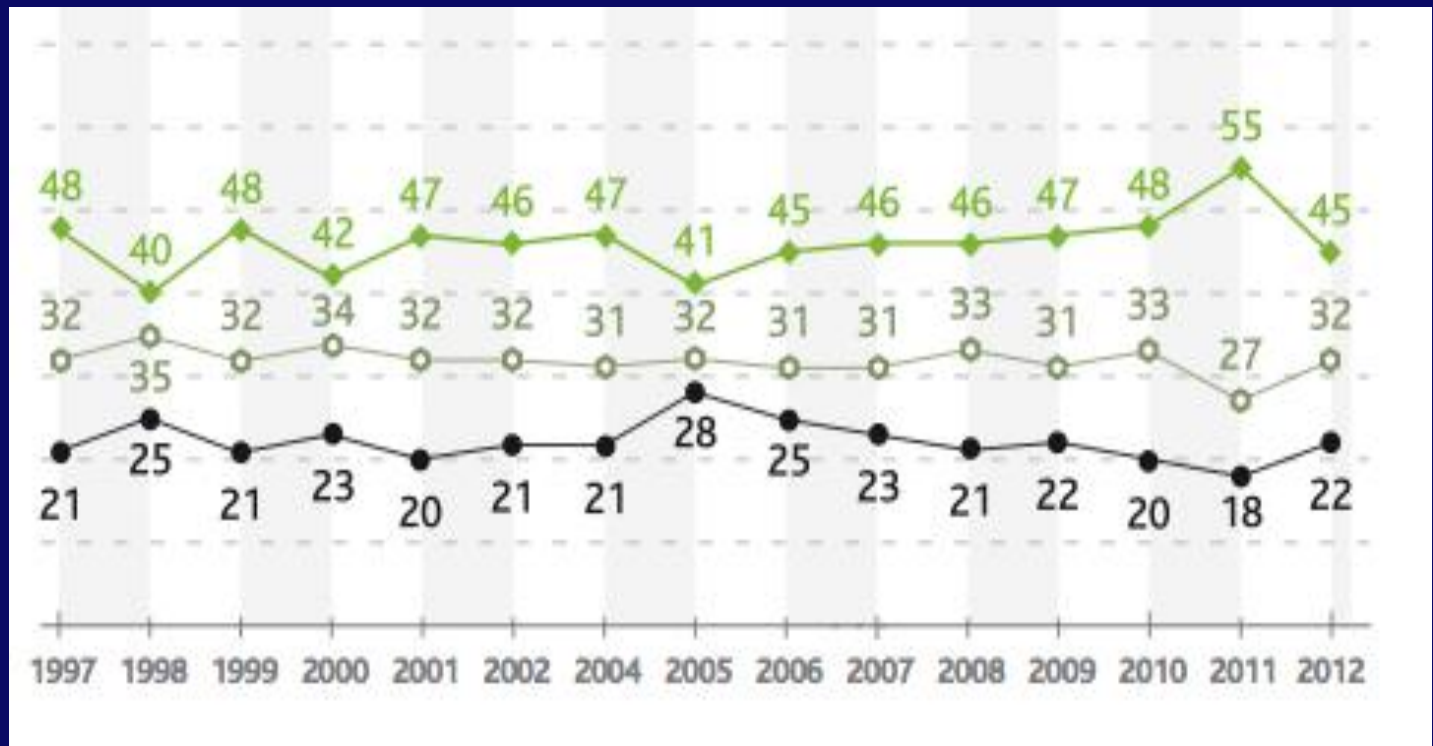
opinions

Considérez-vous que les risques des centrales nucléaires pour les Français en général sont (%) :

élevés

moyens

faibles



Considérez-vous que les risques des déchets radioactifs pour les Français en général sont (%) :

élevés

moyens

faibles

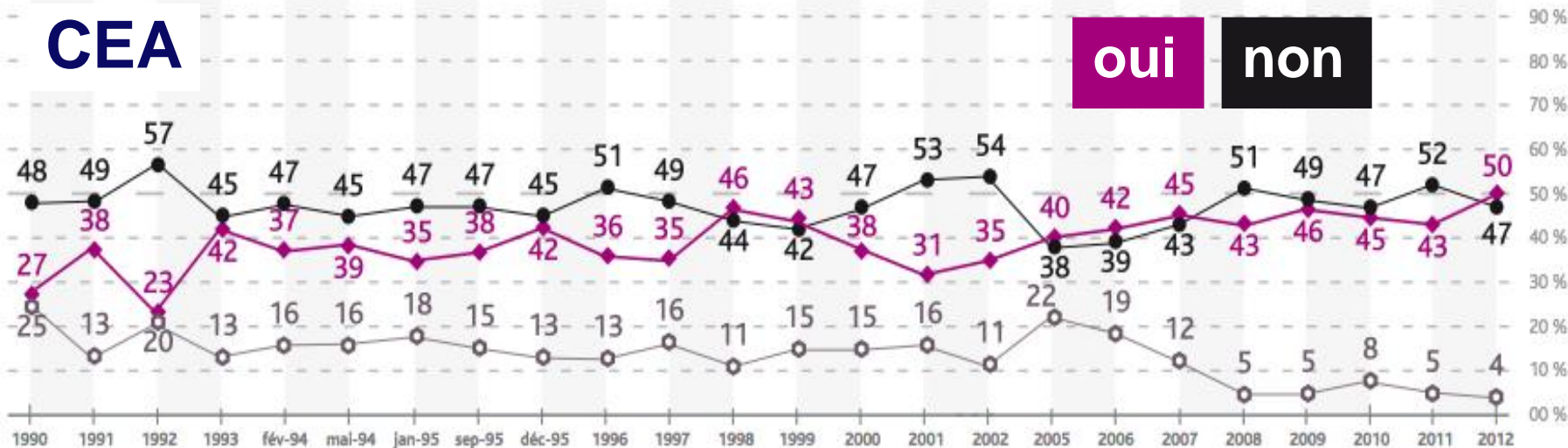


Les sources d'informations suivantes vous disent-elles la vérité sur le nucléaire en France ?

CEA

oui

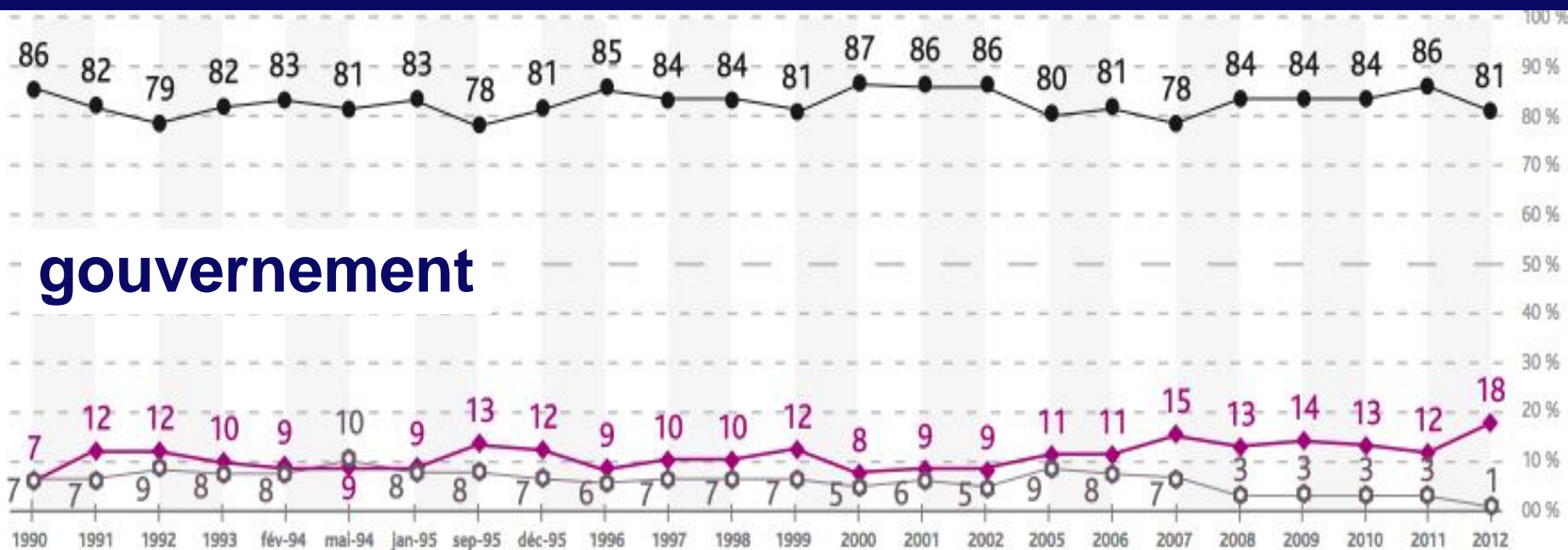
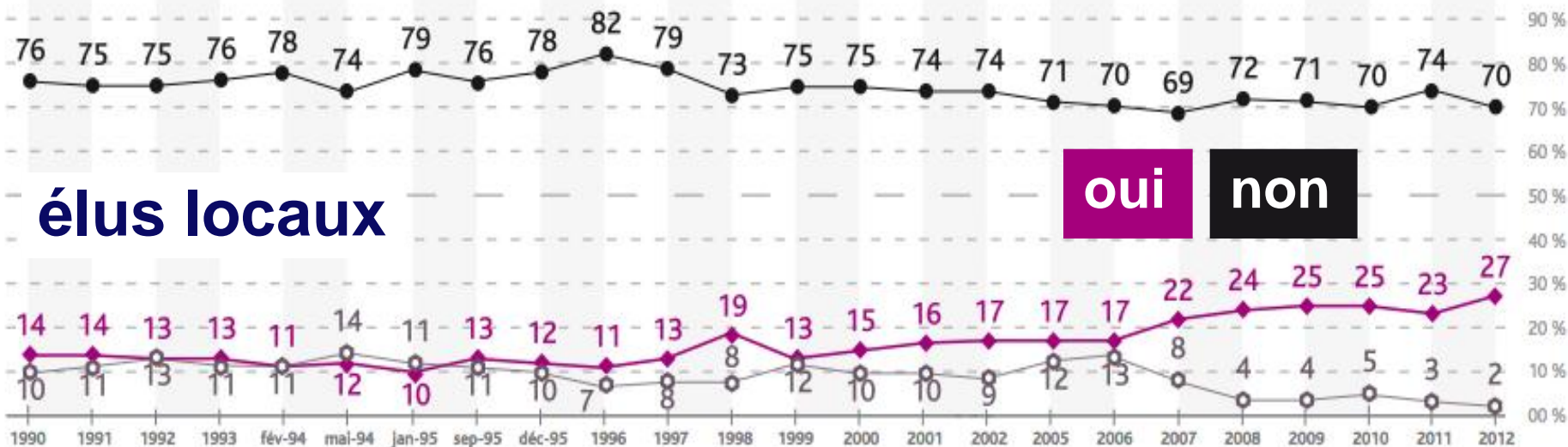
non



EDF



Les sources d'informations suivantes vous disent-elles la vérité sur le nucléaire en France ?



précarité épidémiologique

études épidémiologiques cas - témoins

- cas

300 enfants
leucémie

- « dose » D_C

- témoins

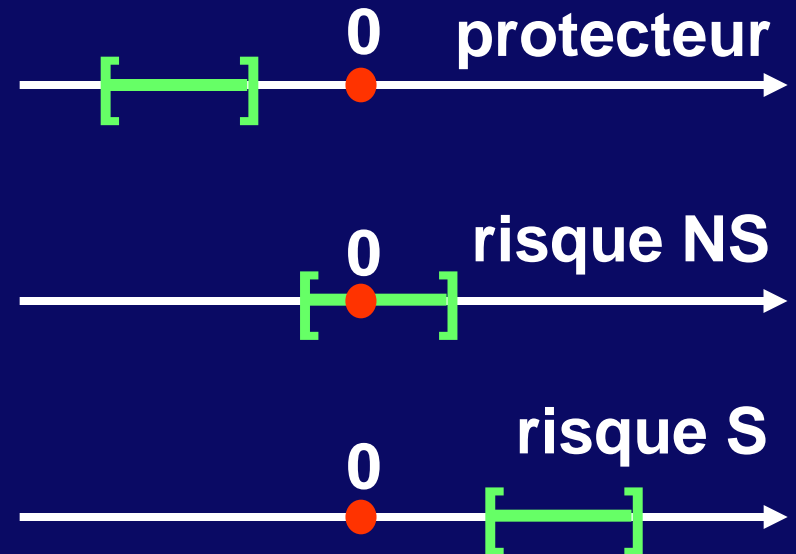
300 enfants
âge / sexe

- « dose » D_T

comparaison

$D_C // D_T$

ERR = excès risque relatif / U
IC = intervalle de confiance 95%



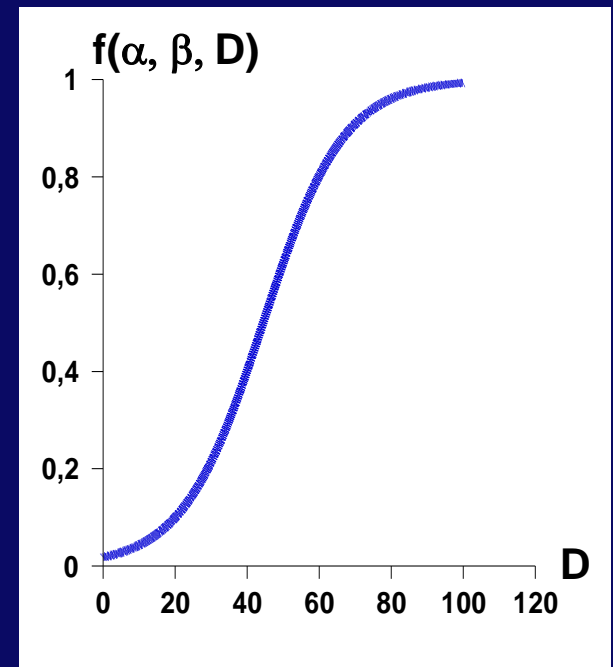
les études cas-témoins

- les plus nombreuses
- faiblesses
 - estimation rétrospective de l'exposition / indicateur
 - facteurs de confusion
 - incertitudes & biais d'anamnèse
 - amalgame exposition / indicateur
 - modèle dose - risque
 - surinterprétation de la causalité
- avantages
 - pathologies rares
 - durée raisonnable
 - publiables quelles que soient leurs faiblesses

la régression logistique

- facteur de risque « dose » = D
- paramètres α, β
- probabilité maladie (cas) = $f(\alpha, \beta, D)$
- probabilité inverse (témoin) = $1 - f(\alpha, \beta, D)$

$$f(\alpha, \beta, D) = \frac{\exp(\alpha + \beta D)}{1 + \exp(\alpha + \beta D)}$$



maximum de vraisemblance

• cas doses C_1, C_2, \dots, C_n

• témoins doses T_1, T_2, \dots, T_n

• vraisemblance

$$V(\alpha, \beta) = f(\alpha, \beta, C_1) \times f(\alpha, \beta, C_2) \times \dots \times f(\alpha, \beta, C_n) \\ \times (1 - f(\alpha, \beta, T_1)) \times (1 - f(\alpha, \beta, T_2)) \times \dots \times (1 - f(\alpha, \beta, T_n))$$

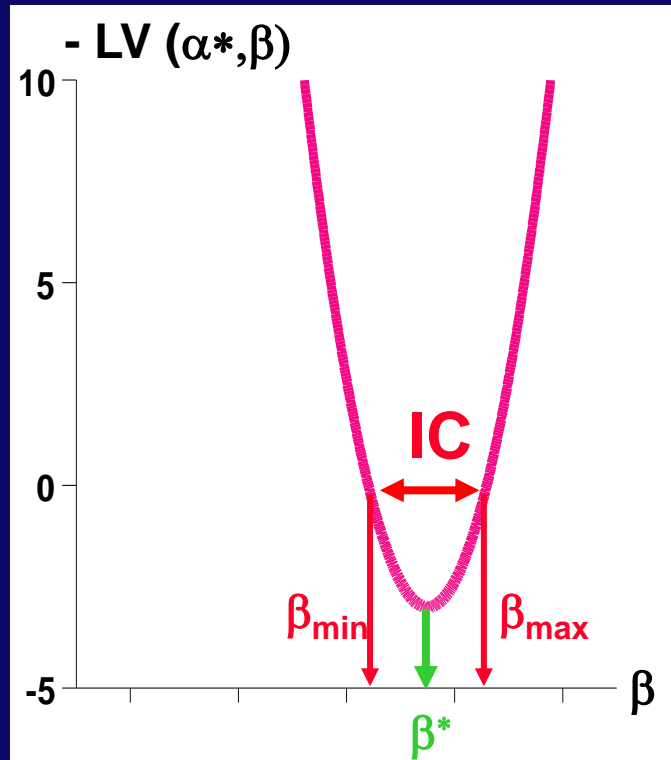
• logarithme de la vraisemblance $LV(\alpha, \beta) = \log(V(\alpha, \beta))$

• on cherche α^*, β^* qui minimisent $-LV(\alpha, \beta)$

• on montre $OR = \exp(\beta^*)$

intervalle de confiance sur β^*

- α^*, β^* minimisent $-LV(\alpha, \beta)$



$$OR = \exp(\beta^*)$$

$$IC = [\exp(\beta_{min}) - \exp(\beta_{max})]$$

ERR # OR - 1

incertitude sur les « doses »

- dose **ESTIMÉE** connue E
- dose **RÉELLE** inconnue R
- probabilité maladie $f(\alpha, \beta, R) \neq f(\alpha, \beta, E)$

prise en compte de l'incertitude sur la dose

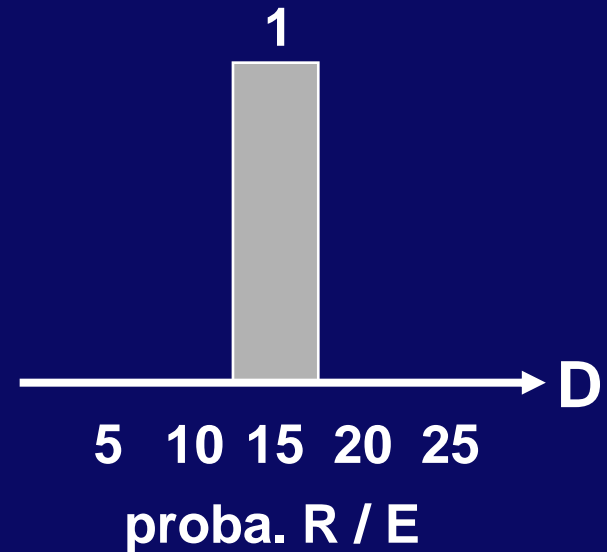
5 classes de dose : 5, 10, 15, 20, 25

$E = 15$ (dose estimée)

méthode « classique »

$R = 15$ (dose réelle)

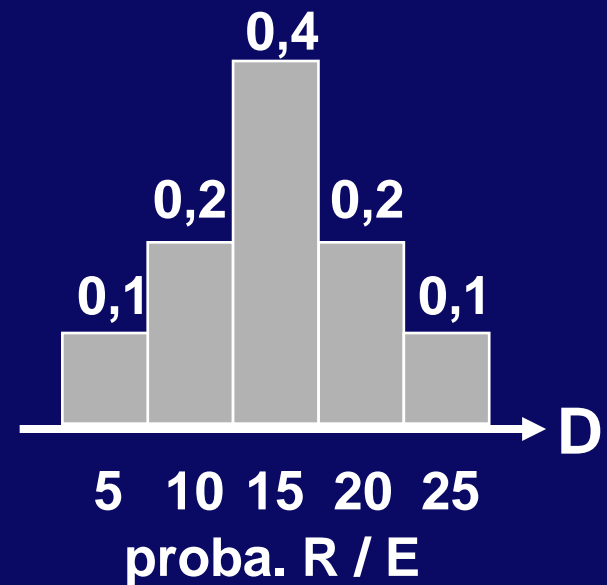
proba. maladie = $f(\alpha, \beta, 15)$



prise en compte de l'incertitude

proba. maladie / $E = 15$

$0,1 f(\alpha, \beta, 5) + 0,2 f(\alpha, \beta, 10)$
 $+ 0,4 f(\alpha, \beta, 15)$
 $+ 0,2 f(\alpha, \beta, 20) + 0,1 f(\alpha, \beta, 25)$



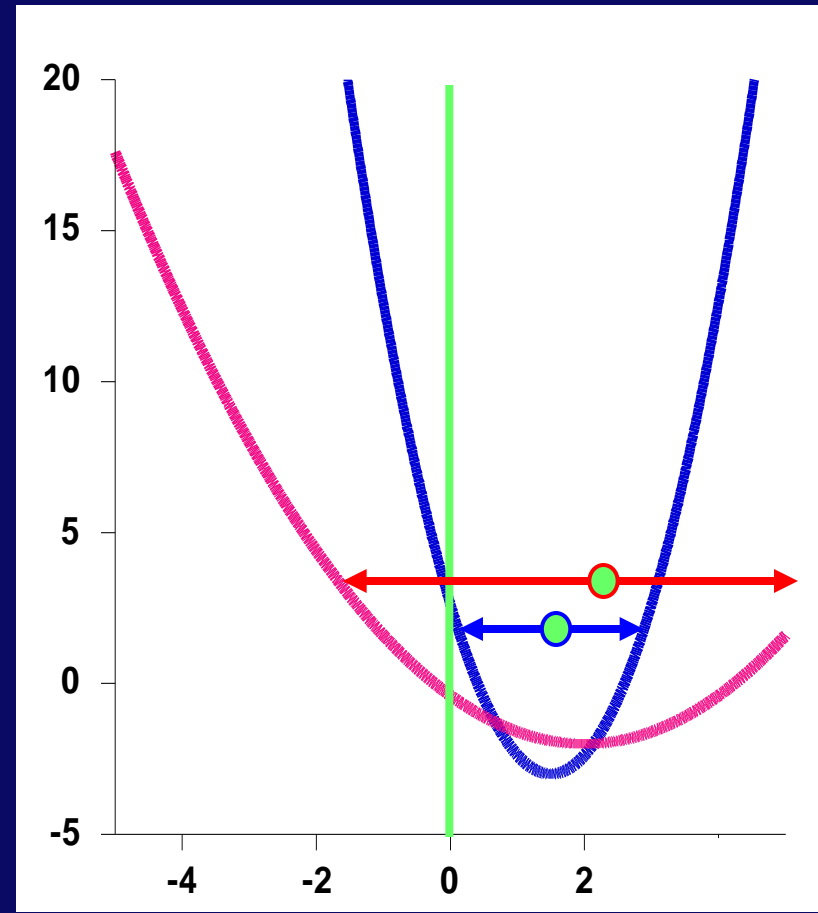
conséquences sur β^* et son intervalle de confiance

ce que l'on publie :
méthode classique

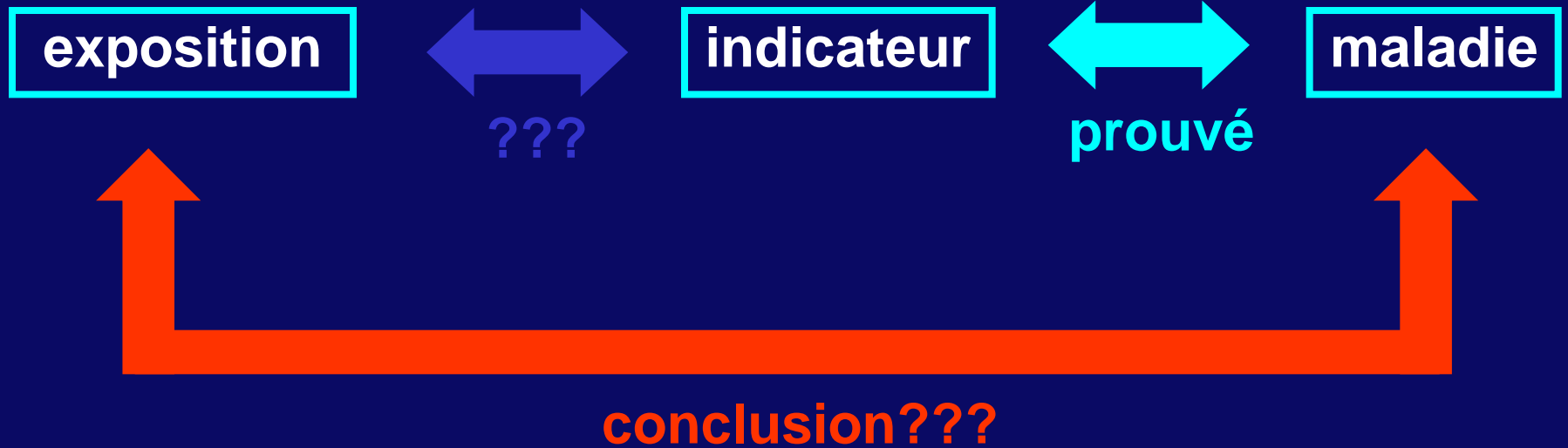
risque juste significatif

en réalité :
prise en compte
de l'incertitude

risque non significatif

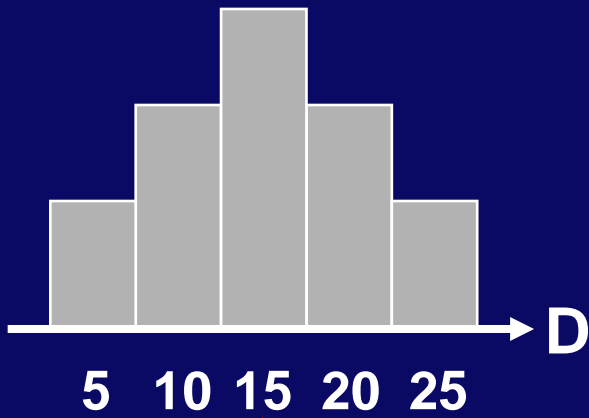


les indicateurs d'exposition

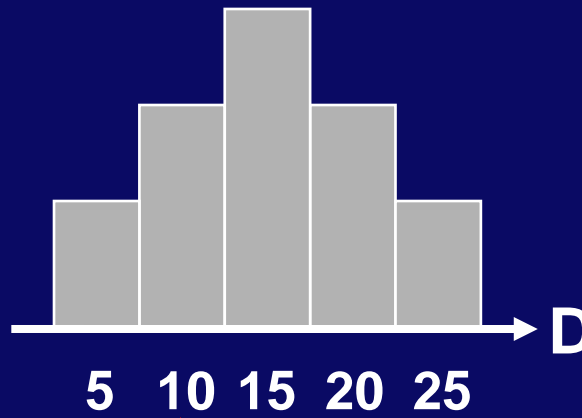


- essais nucléaires
- retombées Tchernobyl
- CEM 50-60 Hz
- portables
- pesticides
- GéoCap

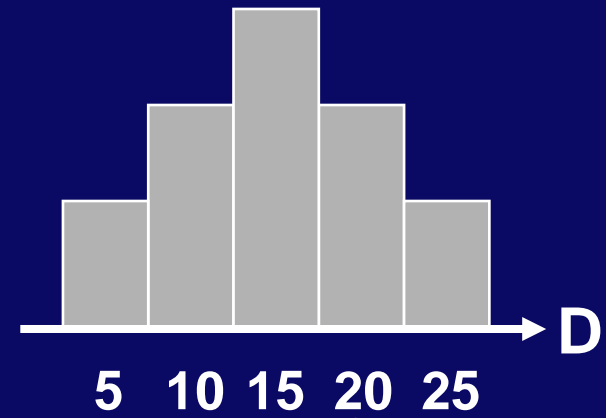
biais d'anamnèse : probabilité R / E



non biaisé



sous estimé



surestimé

- biais différentiel cas-témoins
- biais d'anamnèse
- prise en compte ?
- études de cohortes
- évaluation objective de l'exposition

- exemples**
- essais nucléaires
 - alcool
 - portables
 - tabac

applications

Interphone portable et tumeurs cérébrales

étude cas - témoins

- 13 pays
- 2.700 gliomes
- 2.400 méningiomes
- 1.100 neurinomes du VIII
- rétrospective
- interrogatoire faits > 10 ans

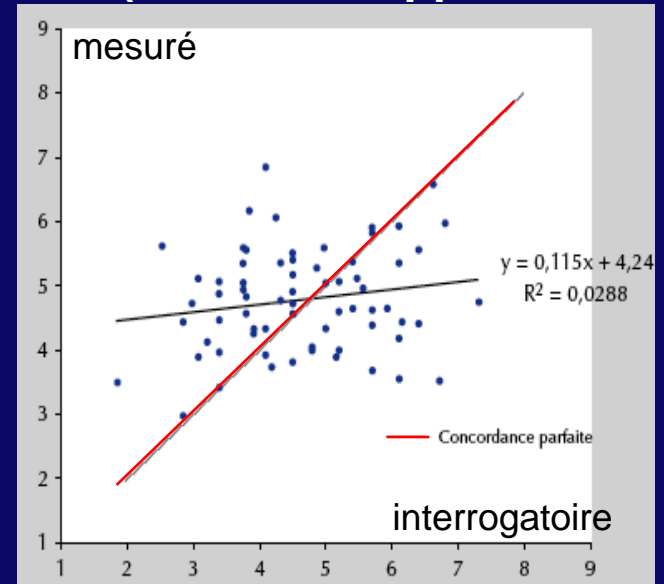
pré-étude de validation

- interrogatoire J - 6 mois

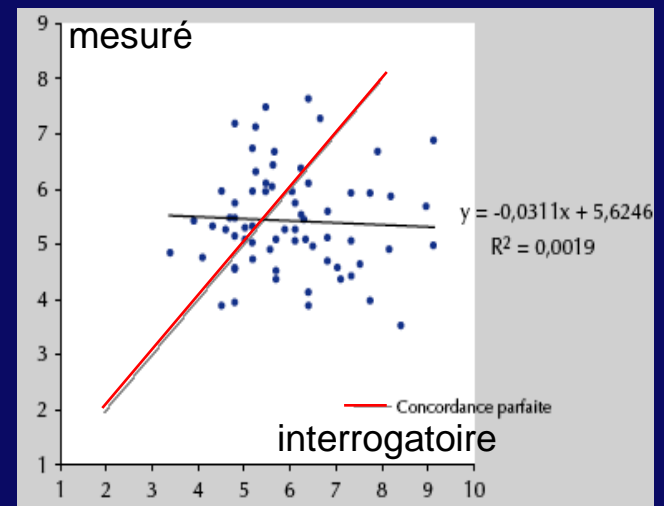
étude réelle

- interrogatoire J - 10 ans
- incertitudes majeures
- biais d'anamnèse
- incertitudes non prises en compte

Ln(nombre d'appels / mois)



Ln(durée des appels)



Interphone : *Int J Epidemiology* 2010

utilisateurs réguliers

gliomes	ERR = - 0,19	IC _{95%} [-0,3 / -0,06]	diminution du risque
méningiome	ERR = - 0,21	IC _{95%} [-0,32 / -0,09]	diminution du risque

biais de participation ? «other methodological limitations » ?

sous-groupe : au delà de 10 ans

gliomes	ERR = - 0,02	IC _{95%} [-0,24 / 0,26]	neutre
méningiome	ERR = - 0,17	IC _{95%} [-0,39 / 0,14]	neutre

sous-sous-groupe : au delà de 10 ans et ≥ 640 h

gliomes	ERR = 0,4	IC _{95%} [0,03 / 0,89]	augmentation du risque
méningiome	ERR = 0,15	IC _{95%} [-0,19 / 0,62]	neutre

« but there are implausible values of reported use in this group »

ERR des gliomes > sujets qui disent téléphoner du côté de la tumeur

Interphone : des auteurs peu convaincus

la question est de savoir si les cas qui rapportent des temps d'utilisation peu crédibles reflètent une tendance générale des cas à surestimer les expositions davantage que les témoins, ce qui pourrait contribuer à l'excès de risque apparent dans les 10% les plus exposés

..il y a des preuves que les cas ont tendance à surestimer leur exposition passée davantage que les témoins

par analogie avec les cancérogènes connus, l'absence d'augmentation du risque avec la dose, la durée d'exposition ou le délai depuis la première exposition plaide contre une relation causale

aucune alerte sanitaire pour les tumeurs cérébrales

- mortalité stable depuis 1990 (légère diminution)
- 4 milliards de portable dans le monde
- promotion : délai de quelques années

Little Br Med J 2012

- incidence gliomes aux USA 1992 - 2008
- d'après les « résultats » d'Interphone : + 40 %
- en réalité stable (- 0,02% / an NS)

Interphone

- a coûté 16 M\$
- a « justifié » le classement des radiofréquences en 2B

les risques avérés ne semblent émouvoir personne...

- conduite automobile mains libres ou non
- traverser sans précaution
- plusieurs centaines de morts par an

études danoise et Cerenat

étude danoise. *BMJ* 2011

Danois nés entre 1925 et 1980

358 403 contrats

10 729 cas de tumeur cérébrale 1990-2007

RR global # 1

Utilisation \geq 13 ans

RR (H) = 1.03 [0.83

RR (F) = 0.90

Utilisation \geq 10 ans

RR (H) = 1.04 [0.85

Gliome

RR (F) = 1.04 [0.56

Utilisation \geq 10 ans

RR (H) = 0.90

Méningiome

RR (F) = 0.93 [0.46

Pas de lien côté tumeur - côté utilisation

étude danoise. *BMJ* 2011

erreurs de classement exposés / non exposés

Subscription holders who are not using their phone will erroneously be classified as exposed and people without a subscription but still using a mobile phone will erroneously be classified as unexposed.

Because we excluded corporate subscriptions, mobile phone users who do not have a subscription in their own name will have been misclassified as unexposed.

Also, as data on mobile phone subscriptions were available only until 1995, individuals with a subscription in 1996 or later were classified as non-users.

l' étude danoise n' a aucune validité

étude Cerenat *Internat J Cancer* 2014

- estimation de l'exposition interrogatoire : *biais d'anamnèse ?*
- type de portable connu : 1273 / 2075 (sans distinguer 2G et 3G)
- cas ou témoin connu des enquêteurs
- participation : gliome 66% ; méningiome 75% ; témoin 45%
- multiplication des sous-groupes

Cerenat	253 gliomes	194 méningiomes
Interphone	2708 gliomes	2409 méningiomes

Avec les mêmes faiblesses méthodologiques qu'Interphone, on voit mal comment cette nouvelle étude, statistiquement beaucoup moins puissante, pouvait apporter des résultats plus probants qu'Interphone.

cinq études

Cassures double brin de l'ADN dues aux mammographies

Colin C, Foray N et al. Int J Rad Biol 2011

- plus nombreuses chez les patientes à haut risque de cancer du sein

Etude rétrospective scanner de l'enfant.

Pearc MS et al. Lancet 2012

- 50 mGy : risque leucémie x 3 ; 60 mGy : risque cancer du cerveau x 3

Mammographie et risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1/2. Etude rétrospective

Pijpe A et al. BMJ 2012

- dose > 17,4 mGy : RR = 3.84 [1.67 - 8.79]

Leucémie aiguë de l' enfant et proximité des CNPE

Sermage-Faure, Clavel J et al. Int J Cancer 2012

- distance < 5 km : OR = 1,9 [1.0 - 3,3]

Leucémie aiguë de l' enfant et proximité des lignes THT

Sermage-Faure, Clavel J et al. British J Cancer 2013

- distance ligne 225-400 kV = OR « augmenté » = 1,7 [0,9 - 3,6]

mutation BRCA1/2

Mammographie et risque de cancer du sein chez les femmes porteuses d'une mutation BRCA 1/2. Etude rétrospective

Pijpe A et al. BMJ 2012

- étude cas-témoins rétrospective
- risque de cancer du sein chez les femmes HR
- augmenté par l'exposition diagnostique aux RX
- dose > 17,4 mGy : RR = 3.84 [1.67 to 8.79]

pièges épidémiologiques

- motif de l'examen
- estimation rétrospective de la dose
- biais d'anamnèse
- dosimétrie incertaine
- incertitude non prise en compte dans l'analyse
- 1 mGy = 6 mois à La Paz ou 10 jours à Espirito Santo

TDM enfant

Etude rétrospective scanner de l'enfant.

Pearc MS et al. Lancet 2012

- dose cumulée 50 mGy : risque leucémie x 3
- dose cumulée 60 mGy : risque cancer du cerveau x 3

pièges épidémiologiques

- motif de l'examen
- estimation rétrospective de la dose
- biais d'anamnèse
- dosimétrie incertaine
- incertitude non prise en compte dans l'analyse

mutation BRCA1/2

Cassures double brin de l'ADN dues aux mammographies
Colin C, Foray N et al. Int J Rad Biol 2011

- exposition cellules mammaires : 2, 4, 2+2 mGy
- CDB (haut risque) > CDB (faible risque)
- CDB (2+2 mGy) > CDB (4 mGy)

le vrai problème est le devenir des cellules lésées

Absence de réparation des CDB de l'ADN de cellules humaines exposées à de très faibles doses de RI

Rothkamm K & Lobrich M. PNAS 2003

- exposition cellules 1 mGy
- pas de division : persistance des DSB
- divisions induites : disparition des cellules DSB

Leucémie aiguë de l'enfant et proximité des CNPE

Sermage-Faure, Clavel J et al. Int J Cancer 2012

estimation de la dose

distance au CNPE (géolocalisation)

dose calculée par l'IRSN

présentation des résultats

- 1990 - 2001 : risque non significatif
- 2002 - 2007 : distance < 5 km : OR = 1,9 [1.0 - 3,3]
- 1990 - 2007 : risque non significatif
- 2002 - 2007 : dose IRSN pas de risque significatif

- pas d'historique de résidence
- géolocalisation imprécise
- sous groupe (dans le temps)
- pas de validation par la dose

Leucémie aiguë de l'enfant et lignes THT

Sermage-Faure, Clavel J et al. British J Cancer 2013

estimation de l'exposition aux champs magnétiques

- par « géolocalisation » : adresse => latitude & longitude
- régression par rapport à l'état de l'art
 - 1 code de câblage (1979)
 - 2 mesures fixes (chambre, école)
 - 3 dosimètre portable
 - 4 distance aux lignes lors de la naissance (Draper)
- Géocap : géolocalisation imprécise (20 à 1000 m)
- pas d'historique de résidence
- charge de la ligne ? autres sources ?
- pas de validation par des mesures

présentation des résultats

effectif global

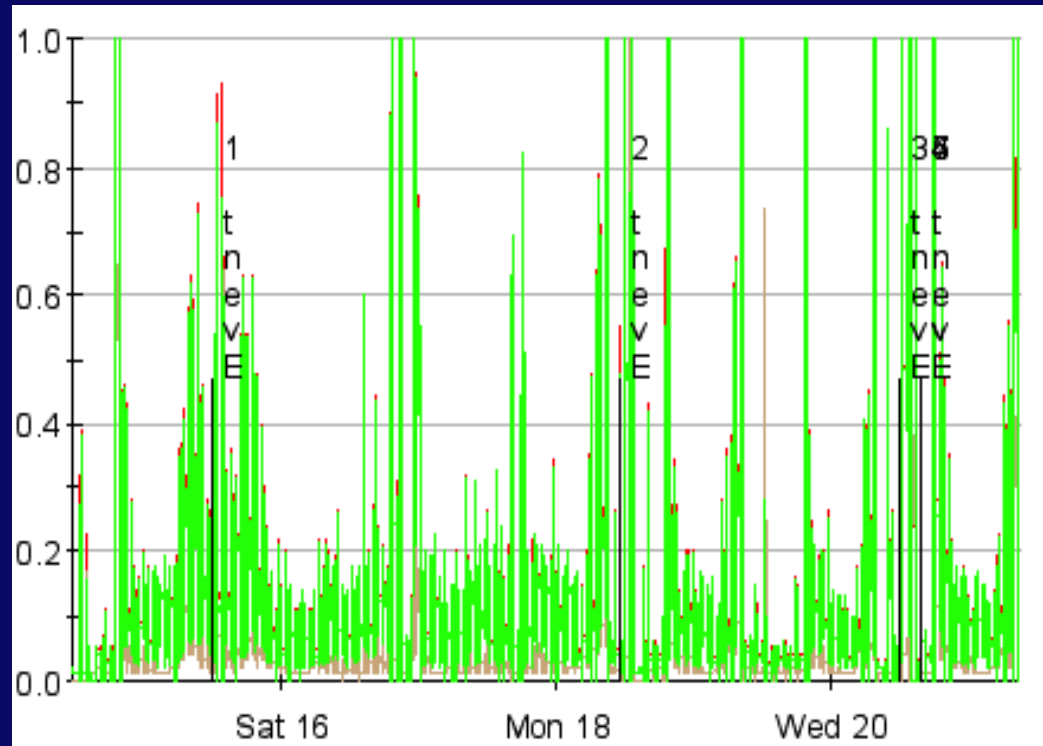
- 2779 cas
- 30 000 témoins

distance ligne THT (225 - 400 kV) < 50 m

	cas	témoins	OR	IC 95%
géocodage automatique	9	60	1,7	[0,9 -3,6]
photo ou « manuel »	5	35	1,4	[0,5 - 3,5]

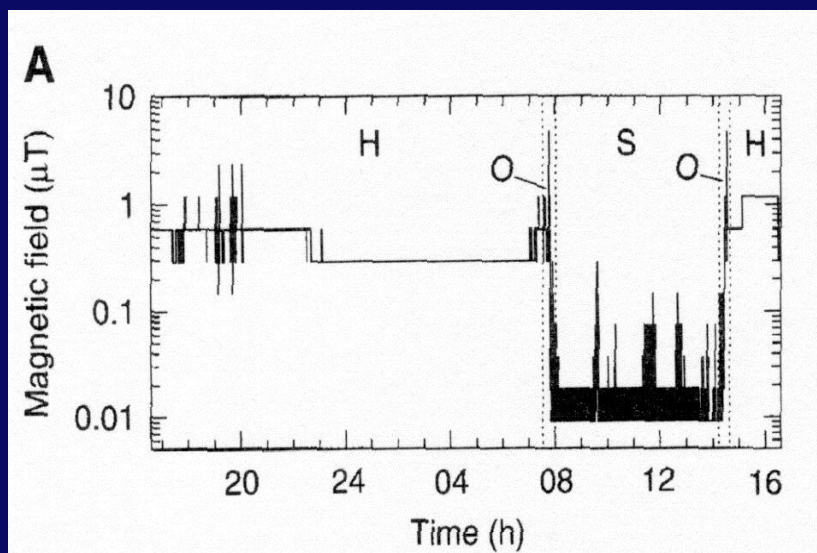
Résultat : increased odds ratios (OR) were observed for AL occurrence and living within 50 m of a VHV-HVOL
OR = 1.7 [0.9 - 3.6]

enregistrement continu du champ magnétique

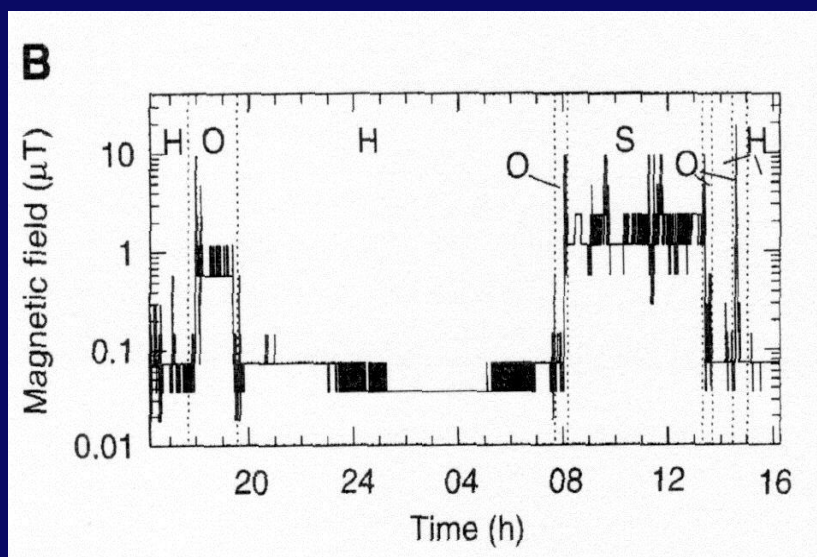


- trajet en tramway : 13.41 µT
- machine à café : 0,06 µT
- portique anti-voil dans un centre commercial : 18.63 µT
- moyenne au domicile : 0,12 µT + bruit de fond
- colonnes électriques à côté de la porte d'entrée
- à 50 m : ligne SNCF (50Hz)
- à 100 m : ligne de tramway

enregistrement individuel



A habite près des
lignes mais
l'école en est loin



B habite loin des
lignes mais
l'école en est
proche

Vistness et al
Bioelectromagnetics 1997

les conflits d'intérêt, parlons-en !

Protection à la maison et au bureau

Nous proposons une modification des équipements, à l' aide de protections en μ métal et acier à faible teneur en carbone, pour les zones des habitations et bureaux à haut niveau de champs électromagnétiques. ...

Consultations pour un évitement prudent

... Nous pouvons vous proposer un programme personnalisé, pour vous et votre famille, en tenant compte de vos préoccupations (inquiétudes) particulières et de votre environnement domestique.

Créer des intérieurs à bas champs

Nous pouvons vous aider à choisir et installer correctement des éclairages et appareils électroménagers à bas champ électromagnétique...

Pour des informations sur les techniques de câblage qui éliminent les hauts niveaux de champs électromagnétiques, nous proposons des consultations avec des entrepreneurs en installations électriques* et des électriciens.

*** *electrical contractors***

Cindy Sage
EMF Design

<http://www.silcom.com/~sage/emf/index.html>

multiplicité des tests le piège des sous-groupes

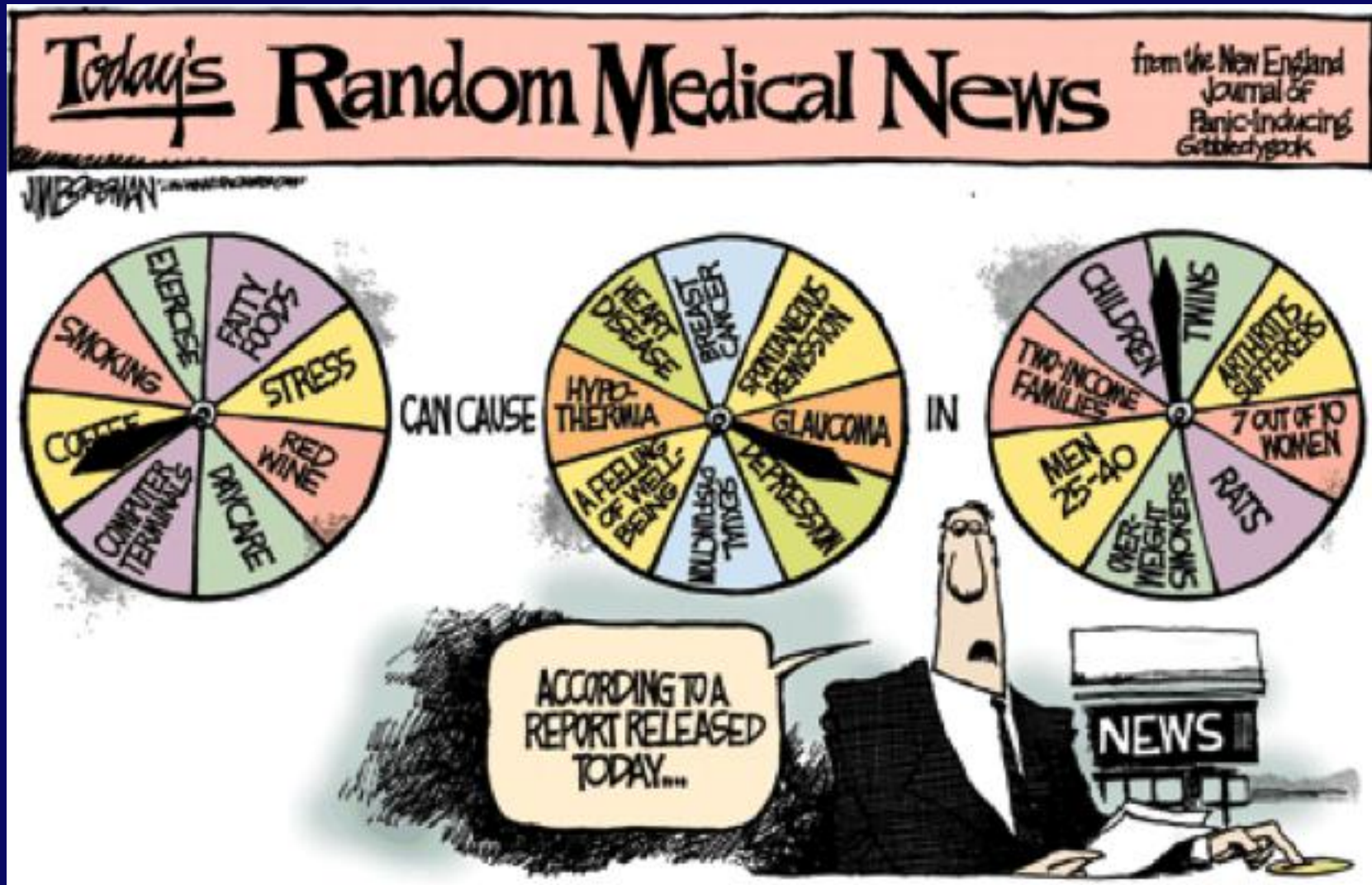
vaccination hépatite B et SEP

- Mikaeloff, Tardieu. *Neurology* 2008
- aucun lien
- 12 sous-groupes
- 192 tests dont
 - observant pour les vaccinations
EngerixB®
délai vaccin - SEP > 3 ans

ERR = 0,74 [0,03 - 1,95]

+ de 90 « chances » sur 100
de trouver un risque significatif

RMN ?



conclusion

Des milliers d'études par an sur les faibles risques.

Les contradictions viennent moins des incertitudes que de leur non prise en compte dans les analyses statistiques.

Les études cas-témoin sont particulièrement fragiles.

Les données devraient être accessibles aux chercheurs après un délai raisonnable.

Certaines études n'auraient pas dû être entreprises compte tenu de leurs faiblesses méthodologiques évidentes.

Une échelle de validité des études épidémiologiques est nécessaire.

Certaines études posent un problème éthique.

et les feux de cheminées ???

aurengo@wanadoo.fr