

> Jeudi 4 avril

09 h 05 - 10 h 15 Salle Manadiers

SESSION PARALLÈLE

> SANTÉ HUMAINE – Épidémiologie

Président : François PAQUET

Responsable de l'axe programme santé environnement

Julie FENDLER - Extensions des modèles de mélange par régression bayésienne sur profils d'exposition pour estimer les effets sanitaires de co-expositions radiologiques à faibles doses. Application aux travailleurs du cycle du combustible nucléaire.

Théo SILVESTRE - Modélisation spatio-temporelle et outils d'IA pour l'analyse dose-réponse et la prédiction de lésions cérébrales et de troubles cognitifs radio-induits chez des patients traités par radiothérapie pour un glioblastome.

Afi HENYOH - Relations entre l'exposition résidentielle au radon au début de la vie et les effets sur la santé à l'âge adulte, au sein de la cohorte CONSTANCES.

Yanis HAZEM - Phénomènes de haute énergie dans les systèmes orageux et étude dosimétrique.

SUJET DE LA THÈSE

Extensions des modèles de mélange par régression bayésienne sur profils d'exposition pour estimer les effets sanitaires de co-expositions radiologiques à faibles doses.
Application aux travailleurs du cycle du combustible nucléaire

Doctorante :	Julie FENDLER
Date du début de la thèse :	01/11/2021
Laboratoire IRSN :	PSE-SAN/SESANE/LEPID
Référent IRSN de la thèse :	Sophie ANCELET
Direction de la thèse :	Chantal GUIHENNEUC/Université Paris V - Faculté de médecine
École doctorale :	Université Paris-Saclay – Santé publique - ED 570
Financement de la thèse :	IRSN & ORANO (PIC Epidémio)

En épidémiologie, les risques de pathologies potentiellement induites par des expositions multiples à faibles doses aux rayonnements ionisants sont peu étudiés et donc a fortiori peu connus. Cette thèse de biostatistique vise à développer des modèles probabilistes bayésiens et des algorithmes de machine learning pour la caractérisation de risques sanitaires associés à des co-expositions radiologiques à faibles doses. Elle s'inscrit dans la stratégie scientifique de l'IRSN en répondant aux questions suivantes : « Quels sont les effets d'une exposition à de faibles doses ? » et « Comment améliorer les concepts, méthodes et outils destinés à évaluer le risque suite aux expositions des travailleurs ? ».

Le cas d'application considéré dans cette thèse est l'estimation du risque de décès par cancer du poumon dans la cohorte française des mineurs d'uranium qui, dans le cadre de leur activité professionnelle, sont simultanément exposés au radon, aux poussières d'uranium et aux rayonnements gamma. Un précédent travail de thèse a montré l'importance de considérer simultanément ces trois co-expositions radiologiques dans les estimations de risque. Pour cela un modèle de mélange bayésien par régression sur profils d'expositions (BPRM) a été développé, afin d'identifier des groupes de mineurs ayant des caractéristiques d'expositions similaires ainsi qu'un risque similaire de décès par cancer du poumon. Des problèmes persistaient quant à l'estimation du nombre de groupes. De plus, la dimension temporelle ainsi que les erreurs de mesure sur les expositions ont été ignorées dans ces premiers travaux.

Trois axes de travail ont été définis :

- Implémenter un algorithme d'inférence bayésienne plus efficace des modèles BPRM
- Étendre les modèles BPRM afin de tenir compte de la dimension temporelle des données de co-expositions
- Étendre les modèles BPRM afin de tenir compte des erreurs de mesure sur les co-expositions

Un nouvel algorithme d'inférence du modèle BPRM a été implémenté à l'aide de la bibliothèque d'accélération de code Google JAX afin d'estimer le nombre inconnu de groupes et de diminuer drastiquement les temps de calculs. Différentes méthodes de post-traitement ont également été proposées et comparées afin de stabiliser l'estimation du nombre de groupes. Une augmentation du risque de décès par cancer du poumon est mise en évidence pour deux groupes de mineurs. Le premier rassemble les mineurs ayant été fortement exposés au radon, aux rayonnements gamma et aux poussières d'uranium. Le second groupe comprend des mineurs exposés sur une longue période et ayant un âge à la première exposition faible.

Mots clés : épidémiologie, statistique, rayonnements ionisants, faibles doses.

SUJET DE LA THÈSE

Modélisation spatio-temporelle et outils d'IA pour l'analyse dose-réponse et la prédiction de lésions cérébrales et de troubles cognitifs radio-induits chez des patients traités par radiothérapie pour un glioblastome

Doctorant :	Théo SILVESTRE
Date du début de la thèse :	17/10/2022
Laboratoire IRSN :	PSE-SAN/SESANE/LEPID
Référent IRSN de la thèse :	Sophie ANCELET
Direction de la thèse :	Sophie ANCELET / IRSN & Florence FORBES / INRIA
École doctorale :	Université Paris Saclay – Santé publique - ED 570
Financement de la thèse :	projet ANR RADIO-AIDE

Cette thèse de biostatistique s'inscrit au sein du projet ANR « RADIO-AIDE ». Elle vise à développer des modèles probabilistes spatio-temporels (ST) et des algorithmes d'apprentissage pour mieux comprendre les mécanismes neurotoxiques sous-jacents à l'apparition de lésions cérébrales et de troubles cognitifs chez des patients traités par radiothérapie (RT) pour un glioblastome. La thèse s'appuie sur les données de la cohorte EpiBrainRad qui inclut actuellement 250 patients traités pour un glioblastome à l'hôpital de la Pitié Salpêtrière ou à l'Institut de Cancérologie de Strasbourg Europe. La toxicité potentielle de la RT cérébrale sur le système nerveux central fait partie des questions de recherche prioritaires de l'IRSN en radioprotection concernant l'identification et la prévention des effets secondaires dits "non-cancer" résultant de l'utilisation des rayonnements ionisants (RI) à des fins thérapeutiques. Pour atteindre cet objectif, la thèse est découpée en 3 axes de recherche spécifiques :

1. Estimer l'association potentielle entre la progression ST de lésions cérébrales post-RT et la répartition spatiale de la dose de RI absorbée au cerveau. Pour ce faire, nous proposons une modélisation de type mélange d'experts, basée sur une régression logistique par morceaux et différentes modélisations spatiales (modèle de Potts caché, modèle conditionnel autorégressif) pour tenir compte de la répartition spatiale de la dose et des lésions cérébrales.
2. Ajouter une prise en compte de l'apparition de troubles cognitifs post-RT. Cela implique d'étendre le(s) modèle(s) précédemment proposé(s) en décrivant des données de scores cognitifs évalués en différents temps de suivi et en tenant compte du statut tumoral du patient.
3. Prédire l'occurrence individuelle de troubles cognitifs à un stade précoce post-RT, avec une quantification des incertitudes de prédiction associées. Cela impliquera de comparer les prédictions obtenues avec les modèles probabilistes ST précédemment définis aux prédictions obtenues à partir du développement d'une approche par *Deep Learning* bayésien.

Un intérêt méthodologique majeur de cette thèse est l'amélioration des méthodes et outils destinés à évaluer le risque consécutif aux expositions des patients aux RIs. En effet, nous devons travailler à la fois avec un petit nombre d'individus (restreignant pour la prédiction de troubles cognitifs) et une grande quantité de données (plus de $1e07$ valeurs par image/IRM). C'est pourquoi nous avons opté pour le cadre statistique bayésien, et le C++ pour optimiser les temps de calculs et la mémoire utilisée. Plusieurs algorithmes d'apprentissage (VBEM, MCMC, et SMC) sont implémentés et comparés sur données simulées et sur celles de la cohorte EpiBrainRad.

Mots clés : biostatistique, statistique bayésienne, modélisation spatio temporelle, rayonnements ionisants, radiothérapie, radioprotection.

SUJET DE LA THÈSE

Relations entre l'exposition résidentielle au radon au début de la vie et les effets sur la santé à l'âge adulte, au sein de la cohorte CONSTANCES

Doctorante :	Afi HENYOH
Date du début de la thèse :	02/11/2022
Laboratoire IRSN :	PSE-SAN/SESANE/LEPID
Référent IRSN de la thèse :	Enora CLERO
Direction de la thèse :	Olivier LAURENT/IRSN
École doctorale :	Université Paris Saclay - Santé publique - ED 570
Financement de la thèse :	H2020 RADONORM

L'effet cancérigène pulmonaire du radon est aujourd'hui bien documenté chez les mineurs et en population générale (WHO 2009). Toutefois, des questions se posent quant à de possibles autres effets sanitaires du radon tels que certains cancers non-pulmonaires ou encore des pathologies non cancéreuses. De plus, les relations entre l'exposition au radon à différents stades de la vie (enfance, puberté...) et les effets cancérigènes tardifs (à l'âge adulte) restent mal caractérisées.

C'est à ces questions de recherche que le projet de thèse cherche à répondre en exploitant les données d'environ 76 000 participants de la cohorte Constances inclus entre 2012 et 2017, pour lesquels sont disponibles l'historique résidentiel complet depuis la naissance, les informations sur des facteurs de risque de maladies chroniques, ainsi que les données sur les événements de santé d'intérêt survenus au cours du suivi. Ceci permettra d'estimer les risques de cancers et de pathologies non-cancéreuses potentiellement associés à l'exposition résidentielle au radon cumulée durant l'enfance, dans le but d'améliorer les connaissances sur les effets sanitaires de l'exposition chronique à de faibles doses de radon, à des fins d'expertises et de décisions (question N°1 de la stratégie scientifique de l'IRSN en radioprotection : "Quels sont les effets d'une exposition à de faibles doses ?")

La première année de la thèse a principalement consisté à réaliser une revue systématique et une méta-analyse. Au total 132 études ont été incluses dans la revue systématique, et 46 dans la méta-analyse. Dans l'ensemble, la méta-analyse n'a pas montré d'association statistiquement significative entre le radon et les maladies autres que le cancer pulmonaire, bien que l'association soit proche de la significativité pour certains sites de cancer (par exemple, foie, intestin et rectum, peau, testicule, œsophage, bouche et pharynx).

Les prochaines étapes prévues pour l'année 2 sont : la finalisation de la rédaction de l'article sur la revue bibliographique, la finalisation de la préparation des données de la cohorte, en particulier la reconstitution de l'exposition au radon depuis la naissance (croisement des codes Insee des communes depuis la naissance jusqu'à 2020 et d'une cartographie des concentrations de radon) et l'identification des événements de santé dans le SNDS ; puis l'étude des relations entre l'exposition au radon résidentielle durant l'enfance et différentes pathologies cancéreuses, circulatoires, et pulmonaires en utilisant notamment des modèles de survie et/ou de régression de Poisson. L'année 3 sera consacrée au risque de maladie neurodégénérative et à la rédaction du manuscrit de thèse.

Mots clés : radon, cohorte CONSTANCES, cancers, maladies cardiovasculaires, maladies pulmonaires, maladies neurodégénératives.

SUJET DE LA THÈSE

Phénomènes de haute énergie dans les systèmes orageux et étude dosimétrique

Docteurant :	Yanis HAZEM
Date du début de la thèse :	01/10/2022
Laboratoire IRSN :	PSE-SAN/SDOS/LDRI
Référent IRSN de la thèse :	François TROMPIER
Direction de la thèse :	Sébastien CELESTIN/CNRS Orléans
École doctorale :	Université d'Orléans – Énergie – Matériaux - Sciences de la terre et de l'univers - ED 552
Financement de la thèse :	CNRS, IRSN, Région Centre

Ce projet de thèse s'inscrit dans la thématique du GTR1, notamment sur la troisième grande question scientifique relative à la radioprotection humaine qui consiste à améliorer les outils destinés à évaluer les risques aux expositions des travailleurs. Il vise à quantifier l'exposition des personnels navigants aux phénomènes radiatifs d'origine électrique produits dans les orages tels que les « *Terrestrial Gamma ray Flashes* » (TGF) et « *Gamma ray Glows* » (GRG).

Il s'agit de développer une approche basée sur de la mesure pour évaluer les modèles et calculs utilisés dans une thèse précédente pour l'évaluation des doses. Un spectromètre (XStorm) spécifiquement développé pour la mesure et la détection des flashes (~100 μ s) d'électrons et de RX de haute énergie (40 MeV) ainsi que des neutrons secondaires produits est associé à un moulin à champ pour corrélérer les émissions X avec les variations des champs électriques. Les instruments seront déployés d'une part lors des campagnes CNES Stratéole-2 pour observer ces phénomènes depuis la stratosphère et OREO ou plusieurs ballons sondes seront lâchés simultanément.

XStorm est un spectromètre compact qui détecte les photons entre 0.4 et 20 MeV. Chaque particule détectée est datée avec une précision temporelle de 600 nS. XStorm est composé de deux scintillateurs montés sur SiPM : un BGO pour les photons de haute énergie et un scintillateur plastique EJ276 pour la détection des neutrons par « *pulse shape discrimination* ». Les deux scintillateurs sont compensés en température. La phase initiale de la thèse s'est concentrée sur la finalisation de la nacelle OREO et sur la calibration et fiabilisation des détecteurs. La linéarité des deux analyseurs multicanaux (ADC12 bits + FPGA) utilisés a été vérifiée sur toute la gamme d'énergie des particules susceptibles d'être produites par les TGF et les GRG. Compte tenu de la très mauvaise résolution en énergie du plastique, une approche s'appuyant sur la caractérisation des fronts Compton de sources gamma et des muons a été utilisée. Concernant le moulin à champ, qui mesure un champ électrostatique, l'étalonnage a été réalisé en l'incorporant dans la nacelle OREO afin de prendre en compte les perturbations engendrées par celle-ci. Les instruments sont intégrés dans une coque sphérique en polystyrène revêtue intégralement d'un film d'aluminium afin de protéger l'électronique du bruit électromagnétique.

Dans cette présentation, nous présenterons les campagnes Stratéole-2 et OREO, les systèmes physiques étudiés (TGF et GRG), ainsi que les travaux effectués durant la première année de la thèse.

Mots clés : TGFs, RREA, scintillator, EFM.

