

Childhood leukaemia risks: from unexplained findings near nuclear installations to recommendations for future research

This content has been downloaded from IOPscience. Please scroll down to see the full text.

2014 J. Radiol. Prot. 34 R53

(<http://iopscience.iop.org/0952-4746/34/3/R53>)

View [the table of contents for this issue](#), or go to the [journal homepage](#) for more

Download details:

IP Address: 81.194.12.17

This content was downloaded on 19/06/2014 at 12:10

Please note that [terms and conditions apply](#).

Review

Childhood leukaemia risks: from unexplained findings near nuclear installations to recommendations for future research

D Laurier^{1,12}, B Grosche², A Auvinen³, J Clavel⁴, C Cobaleda⁵,
A Dehos², S Hornhardt², S Jacob¹, P Kaatsch⁶, O Kosti⁷,
C Kuehni⁸, T Lightfoot⁹, B Spycher⁸, A Van Nieuwenhuyse¹⁰,
R Wakeford¹¹ and G Ziegelberger^{2,*}

¹ Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN), BP 17, F-92262 Fontenay-aux-Roses Cedex, France

² Federal Office for Radiation Protection (BfS), Ingolstaedter Landstr. 1, D-85764 Neuherberg, Germany

³ Radiation and Nuclear Safety Authority (STUK), Helsinki/University of Tampere, School of Health Sciences, FI-33014 Tampere, Finland

⁴ CESP-Equipe d'Epidémiologie environnementale des cancers INSERM UMR-S 1018, Université Paris-Sud, 16 avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif Cedex, France

⁵ Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, CSIC/UAM, Nicolas Cabrera 1, 28049 Madrid, Spain

⁶ German Childhood Cancer Registry (GCCR), Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology, and Informatics, University Medical Centre Mainz, 55101 Mainz, Germany

⁷ National Academy of Sciences, 500 Fifth Street, NW, Washington, DC 20001, USA

⁸ Institute of Social and Preventive Medicine, University of Bern, Finkenhubelweg 11-3012 Berne, Switzerland

⁹ ECSG, Department of Health Sciences, University of York, Seebohm Rowntree Building, Heslington, York YO10 5DD, UK

¹⁰ Scientific Institute of Public Health WIV-ISP, Juliette Wytsmanstraat 14, 1050 Brussels, Belgium

¹¹ Dalton Nuclear Institute, The University of Manchester, Pariser Building—G Floor, Sackville Street, Manchester M13 9PL, UK

E-mail: dominique.laurier@irsn.fr, bgrosche@bfs.de, anssi.auvinen@uta.fi, jacqueline.clavel@inserm.fr, ccobaleda@cbm.uam.es, peter.kaatsch@unimedizin-mainz.de, okosti@nas.edu, kuehni@ispm.unibe.ch, Tracy.Lightfoot@ecsg.york.ac.uk, an.vannieuwenhuyse@wiv-isp.be and Richard.Wakeford@Gmail.com

Received 19 December 2013, revised 20 February 2014

Accepted for publication 3 April 2014

Published 18 June 2014

¹² Author to whom any correspondence should be addressed.

* On behalf of all the Workshop participants (list in appendix).



Content from this work may be used under the terms of the Creative Commons Attribution 3.0 licence. Any further distribution of this work must maintain attribution to the author(s) and the title of the work, journal citation and DOI.

Abstract

Recent findings related to childhood leukaemia incidence near nuclear installations have raised questions which can be answered neither by current knowledge on radiation risk nor by other established risk factors. In 2012, a workshop was organised on this topic with two objectives: (a) review of results and discussion of methodological limitations of studies near nuclear installations; (b) identification of directions for future research into the causes and pathogenesis of childhood leukaemia. The workshop gathered 42 participants from different disciplines, extending widely outside of the radiation protection field. Regarding the proximity of nuclear installations, the need for continuous surveillance of childhood leukaemia incidence was highlighted, including a better characterisation of the local population. The creation of collaborative working groups was recommended for consistency in methodologies and the possibility of combining data for future analyses. Regarding the causes of childhood leukaemia, major fields of research were discussed (environmental risk factors, genetics, infections, immunity, stem cells, experimental research). The need for multidisciplinary collaboration in developing research activities was underlined, including the prevalence of potential predisposition markers and investigating further the infectious aetiology hypothesis. Animal studies and genetic/epigenetic approaches appear of great interest. Routes for future research were pointed out.

Keywords: childhood, leukaemia, risk, nuclear installations, aetiology, epidemiology

1. Introduction

Leukaemia is the commonest type of childhood malignancy, accounting for ~30% of all diagnoses in children less than 15 years of age in economically developed regions of the world. The heterogeneous nature of leukaemia is well established. In childhood, the major subtypes are acute lymphoblastic leukaemia (ALL) and acute myeloid leukaemia (AML) with ALL occurring approximately five times more frequently than AML [1, 2]; chronic myeloid leukaemia (CML) also occurs rarely. Acute leukaemia can be further classified into distinct subtypes according to cell lineage, stage of immunophenotypic maturation and specific molecular genetic abnormalities [3]. Of these, B-cell-precursor ALL is the commonest subtype. In contrast to other subtypes like T-cell ALL or AML, its incidence has a distinct age peak in children aged two to five years [4].

Many factors have been proposed to be causative of childhood leukaemia [5–7]. However, to date, the only established risk factors for childhood leukaemia are Down syndrome, sex (with boys more often affected than girls, with a ratio ~1.2 : 1), chemotherapeutic drugs and acute exposure to ionising radiation at moderate and high doses (above 100 mSv). Several studies suggested that risk may exist at lower radiation doses and dose rates, and that this risk is compatible with current predictions [8–11]. In 1990, the hypothesis of hereditary radiation effects on childhood leukaemia risk was proposed by Gardner *et al* to explain the Sellafield cluster [12], but consecutive negative studies lead to the rejection of this hypothesis [13, 14]. Exposure to 50 Hz electric and magnetic fields (ELF-EMF) is also suggested as a risk factor for childhood leukaemia [15], but there is as yet no biological evidence supporting the epidemiological evidence [16]. There is consistent evidence from

epidemiological studies that high birth weight is a determinant of disease risk [17–19]. The role of exposure to infectious agents and immune function in relation to risk of childhood ALL is also under investigation [20, 21], but the mechanisms by which these factors could play a role are still not clear.

Living near a nuclear facility became a suspected risk factor for childhood leukaemia after the 1984 report on an increased leukaemia risk in the village of Seascale close to the British nuclear fuel reprocessing plant of Sellafield [22]. Since then, a number of studies have investigated the leukaemia risk near nuclear facilities, including nuclear power plants (NPPs), and several reviews were published [23–25]. Between 2008 and 2011, several meetings were held and several committees were convened to review existing results of cancer risks around nuclear facilities and provide recommendations, e.g. in Germany [7, 26], in France [27], in Sweden [28] and in the UK [29]. Based on the recommendations from these meetings, the German Federal Office for Radiation Protection (BfS) and the French Institute for Radiological Protection and Nuclear Safety (IRSN) decided to organise a focused workshop on the topic of future research on childhood leukaemia, bringing together researchers from a wide range of related disciplines. This workshop was organised under the auspices of the Multidisciplinary European Low Dose Initiative (MELODI, www.melodi-online.eu) and was held in France in June 2012. The Workshop had two aims: (a) to review the latest results and to discuss methodological limitations of studies of childhood leukaemia incidence close to nuclear installations; and (b) to identify new directions for future research into the causes and pathogenesis of leukaemia in children. Thus, the Workshop did not just cover the effect of radiation-related leukaemia risk, but also other major known or suspected risk factors of childhood leukaemia.

This paper summarises the results of the Workshop. Its first part deals with the issue of childhood leukaemia risk near nuclear installations and focuses on a review of available findings, the design of epidemiological studies and suggested improvements for the future. The second part concerns the aetiology of childhood leukaemia and the underlying disease biology (B-cell development and haematopoietic stem cells (HSCs)), environmental, infectious and genetic risk factors and the relevance of animal models. Recommendations are then detailed.

2. Studies of childhood leukaemia risk near nuclear installations

A major aspect of the Workshop was to discuss the current hypothesis regarding an excess risk of childhood leukaemia near nuclear installations. Participants provided an overview of studies undertaken in Europe in recent years and of those planned in the United States. Special attention was paid to leukaemia risk in the youngest age group. Due to the diversity of epidemiological designs and analysis methods, methodological aspects of recent studies were considered.

2.1. Review of current knowledge about the risk of childhood leukaemia near nuclear installations

Based on a combination of several criteria (statistical significance, validity of the methodology, confirmation by different authors using different approaches and persistence over time), the Workshop participants agreed that there is convincing evidence for three confirmed clusters of childhood leukaemia near nuclear installations: these are near the Sellafield reprocessing plant in Cumbria, England; the Dounreay reprocessing plant in Northern Scotland; and the Kruemmel NPP in Northern Germany [23]. However, leukaemia clusters also have been

reported elsewhere and are not specific to nuclear installations. For example, the Fallon cluster in Churchill County, Nevada, is a striking example of a leukaemia cluster [30]: 14 children were diagnosed with ALL during the period 1997–2003 while only three to four cases were expected. Despite the comprehensive public health investigation launched by the US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) the cause of the cluster remains unknown.

Several reviews of childhood leukaemia risks near nuclear installations already exist [23–25, 31, 32], as well as a meta-analysis [33], which has been criticised due to doubts over the validity of the selection process and potential publication bias [29, 34, 35]. The review of results from multisite studies was updated during the Workshop by considering studies about childhood leukaemia risk near NPPs published after 2008 (Germany [36, 37], Switzerland [38], France [39, 40], Finland [41], Great Britain [29] and Belgium [42]). Consistent with other authors [43], the Workshop participants noted that, even when the associations are not statistically significant, the results from these recent studies demonstrated some elevated risk of childhood leukaemia when considering the 0–4-year age category within 5 km from a NPP. However, results are based on small numbers, and considerable methodological differences between studies (design, statistical analyses, periods covered, diagnosis quality and administrative units analysed) do not allow the combination of their results by simply adding numbers. Moreover, a compilation of results available for the complementary 5–14 year age category performed during the Workshop did not indicate an elevated risk of childhood leukaemia in this age category.

Based on the available literature, the Workshop participants concluded that there was no elevated risk of childhood leukaemia globally near NPPs in children less than 15 years old.

The rather consistent pattern of increased leukaemia risk in the 0–4-year olds needs to be verified in the future and should not be interpreted as a causal association, but it may provide clues about a possible link between childhood leukaemia and living in the close proximity of a nuclear facility (see [44]).

Two new studies have been published since the Workshop. The first one considered cancer incidence within 25 km of the three Ontario NPPs using an ecological study design [45]. The second is a case–control study including all leukaemia and non-Hodgkin lymphoma cases diagnosed below age five years in Great Britain, and analysing risk related to distance from 13 NPPs [46]. Both studies showed no excess risks near NPPs. Nevertheless, as in previous studies, the numbers of cases were small when focusing on the 0–4 year age category within 5 km of the NPPs. The US National Research Council (NRC) recently published a report on the assessment of cancer risks in populations near US nuclear facilities [47]. The NRC committee recommended considering two different study designs: (1) an ecologic study of multiple cancer types of populations living near nuclear facilities and (2) a record-linkage-based case–control study of cancers in children born near nuclear facilities. Testing the feasibility of a dose assessment was also recommended. The launch of a pilot study, based on seven nuclear installations located in six US states, was announced in October 2012.

2.2. Methodological aspects of studies performed

2.2.1. Epidemiological design. Most of the studies performed since the early 1980s have been of ecological design (i.e. average rates in geographical areas). This type of analysis can be subject to well-known types of bias (ecological fallacy, migration, sensitivity to the arbitrary choice of the study perimeter, etc). Thus, more recent studies used individual based designs, i.e. case–control [36, 40] and cohort design [38, 41]. Whilst these approaches can avoid some of the limitations associated with ecologic study design, other limitations exist (selection bias,

participation bias, migration bias, lack of control of confounding factors, small sample size, etc). Furthermore, response bias specific to case-control studies is well documented [48, 49]. Indeed, at the German KiKK study data from a detailed questionnaire were not used due to the potential response bias [36]. Nevertheless, if the geographic unit used in an ecologic study is small enough (for example municipalities in France), results from case-control and ecologic studies are in agreement [36, 37, 40]. In conclusion, for the specific question of childhood leukaemia incidence near NPPs, no clear preference is evident; each design presents advantages and limitations. Future study protocols have to be developed according to the availability of data, the input required versus the scientific return and the hypotheses to be tested, with specific attention paid to minimise potential biases. Notwithstanding this, efforts to evaluate the feasibility of combining data from different existing studies to increase statistical power might be useful.

2.2.2. Power and prior hypothesis. The Workshop participants underlined the necessity for a continuing surveillance of childhood leukaemia incidence near NPPs, but not limited to NPPs. Nevertheless, they recommended that no new studies are set up before an explicit hypothesis is formulated. The main analysis to test this hypothesis must be specified, and the associated statistical power must be calculated *a priori* (which is not systematically done in the usual practice). Multisite studies are preferred to single-site studies, as they have a greater statistical power and provide a broader context for the interpretation of results, i.e. comparing risks between sites of similar characteristics.

Large-scale studies, not focused on potential sources of risk, are useful with respect to the question of whether childhood leukaemia has the tendency to cluster. Hitherto, results are not consistent (e.g. [50–53]). The issue of clustering is important for the interpretation of local clusters (in particular with respect to the infection hypothesis) and should be investigated further, but independently from the existence of nuclear sites. It was also concluded that new studies on childhood leukaemia near nuclear installations should aim to look at other potential causes of leukaemia.

2.2.3. Pertinent outcomes. The Workshop participants agreed that it was reasonable for studies near nuclear sites to have considered childhood leukaemia as the main potential outcome; but given the heterogeneity of the diseases collectively described as ‘leukaemia’, future studies should distinguish between leukaemia subtypes. Combined analyses of data from several countries in Europe may allow the accumulation of a sufficiently large number of cases for such subtype-specific analyses. Further, the unclear and somewhat arbitrary (at least, historically) distinction between some forms of childhood NHL and some forms of childhood ALL must be borne in mind.

Other outcomes may be considered, but only if they are clearly hypothesis-driven. For example, the Belgian NUCABEL study considered thyroid cancer in addition to childhood leukaemia, because the study was ordered following the Fleurus nuclear incident involving releases of iodine-131 [42]. Among pathologies that were hypothesised to be potentially associated to either pre-conceptional [54] or *in utero* exposure, congenital malformations might also be considered as a possible health indicator, as was done for example in Germany in parallel to the KiKK study [55]. It was noted that information on other diseases (especially childhood cancers other than leukaemia) might help with the interpretation of results in that, for example, a common bias could be manifest over all types of childhood cancer rather than just childhood leukaemia.

2.2.4. Exposure indicators. Distance can be easily and reliably determined, but it constitutes only a crude proxy for radiation exposure from nuclear installations. Better exposure indicators are needed for investigating health effects around nuclear sites. This recommendation is

in accordance with that of the NRC report which calls for absorbed doses to individual organs to be estimated [47].

Based on the results from exposure monitoring or dosimetric estimates, the orders of magnitude of the doses attributable to current routine discharges appear to be small. The so-called ‘radioecological studies’ conducted in the UK [56–58], in Germany [59] and in France [60, 61] indicated that the levels of doses attributable to releases from the plants were well below those due to natural sources of radiation (100 to 1000 times, or more) and could not explain the observed number of cases [62, 63]. The feasibility and pertinence of measurements of radionuclides (tritium and carbon-14 and possibly other radionuclides) in environmental media or directly in children (e.g. urine analysis), or other dosimetric approaches to evaluate individual doses should be investigated, as the direct measurement of the body contents of radionuclides such as caesium-137 and plutonium-239/240 have provided valuable information in the past (e.g. [58, 64, 65]).

It is also important that the characteristics of the local population (demography, sociology, socio-economic status (SES), life habits, day-care attendance, etc) are determined in as much detail as possible. Also, attention should be given to suspected potential environmental risk factors for leukaemia, such as ELF-EMF, pesticides, air pollution, and proximity of a petrol station or industrial sites.

2.3. Routes of improvement

The Workshop participants concluded that systematic registration of childhood leukaemia cases is needed based on exhaustive and standardised recording systems, including population-based registries. Continuation and development of ongoing registration activities have to be supported; this might include additional information to be collected in order to capture early life exposures. Reconstructing the exposure history of the children (place of birth, residential history, antenatal exposures, etc) is desirable, wherever possible with reasonable effort. Also, efforts should be made for studies to include collection of biological samples to support research into the pathogenesis of childhood leukaemia.

The Workshop participants encourage collaboration between teams involved in this research topic to bring together investigators from different studies, and control for methodological differences, in order to better interpret and evaluate the coherence and differences of the results obtained in various countries. Participation in cross-border initiatives would also facilitate investigating possible health effects in the vicinity of the many nuclear sites that are located close to national borders, as is in the case of France and Belgium (Chooz NPP). Also, the consideration of several potential confounders that may lead to differences in findings among countries—e.g. SES, urban–rural status, population density—should be considered; but the strong overlapping of these factors should be kept in mind in the interpretation of the results. Finally, collaboration should provide the framework for an international combined analysis, which is the best approach to the derivation of pooled risk estimates. A working group at the European level should verify the feasibility and pertinence of such pooling effort, with a special attention to minimising biases.

3. Aetiology and mechanisms of childhood leukaemia initiation and development

The second part of the Workshop focused on the aetiology and mechanisms of childhood leukaemia initiation and development, taking into account different environmental exposures and genetic risk factors [5]. It is the aim of international consortia like the Childhood

Leukaemia International Consortium (CLIC) [66] and the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C) [67], to pool data to further understand the causes of childhood leukaemia. Workshop participants provided an overview of current knowledge and identified possible steps forward. Specific attention was given to B-cell-precursor ALL, which is the commonest subtype of childhood leukaemia.

3.1. *The multistep development of childhood leukaemia*

Childhood leukaemia is a heterogeneous disease, and its development is a multistep process [7, 68]. Current results indicate that the first step occurs *in utero* converting a haematopoietic precursor or stem-cell to a preleukaemic clone [69, 70]. Specific chromosomal translocations, as a result of DNA double strand break or high hyperploidy, arising probably from a single-step mechanism [71] are the commonest cytogenetic abnormalities in B-cell-precursor ALL. For example, the translocation RUNX1-ETV6 occurs with a frequency of approximately 20% in ALL, and high hyperploidy is found in 25–30% of ALL cases. It has been shown that approximately one in 100 new-borns carry the RUNX1-ETV6 translocation, which is a rate significantly higher than the overall incidence rate of ALL in the population [72]. This would imply that preleukaemic clones are frequent, and normally extinguished (or at least kept at bay) by natural processes. However, such high frequency of RUNX1-ETV6 translocation was not confirmed in another recent study [73].

Beyond the known genetic or epigenetic event(s), other elements must interact to lead to the development of acute leukaemia [74, 75], but so far, epidemiological studies have not been able to distinguish between the correlation of various potential risk factors with the initial and subsequent genetic events.

Efforts need to concentrate on determining the time of origin of the preleukaemic clone and its prevalence at birth, as this is important for the understanding of the role and pertinent time window at which risk factors under consideration would be involved [76]. The nature of the cell-of-origin cannot be identified by studying ALL samples at the time of diagnosis [77]. Thus, prospective designs have to be considered, and birth cohorts may prove of great interest. Given the rarity of the disease, a worldwide coordinated approach is needed to allow comparison of the prevalence of the preleukaemic clone in different countries and ethnic groups. So far, little is known about ALL incidence and trends in developing countries, but the incidence of pre-B ALL generally appears to be low in low-income and middle-income countries and increases substantially as countries undergo socio-economic development [78, 79].

3.2. *Inherited susceptibilities*

Childhood ALL arises as a consequence of a limited number of genetic alterations [80]. Several independent genome-wide association studies (GWAS) have confirmed a number of genetic variants that affect genetic susceptibility to ALL, although they are individually modest in their effects. In the most recent GWAS on ETV6-RUNX1-positive ALL, a few (ETV6-RUNX1-specific) susceptibility loci, predominantly related to pathways controlling embryonic and B-cell development and differentiation, were identified [81]. Based on copy number alterations, cases could be categorised into four distinct subgroups revealing genetic diversity within ETV6-RUNX1-positive ALL which is of importance for improving treatment strategies [82, 83]. Polymorphisms in many other pathways have been investigated in relation to risk of ALL such as DNA repair and cell cycle control genes [84, 85]. A meta-analysis on candidate genetic variations, however, saw significant associations in only eight out of 25 polymorphic variants [86]. GWAS revealed that common genetic variations contribute to the risk

of B-cell-precursor ALL [87]. On the other hand, a high concordance of subtypes of ALL within families has also been reported [88], indicating strong genetic and/or environmental risk factors are restricted to specific ALL subtypes. This implies that future studies on risk factors should distinguish between ALL subtypes. Similarly, leukaemias in infants and in young children are different genetic and clinical entities that should be examined separately in future epidemiological study.

Next-generation sequencing (whole genome or transcriptome sequences, exome capture and sequencing, analyses of the methylome) of ALL cases might uncover a common signature. In contrast to GWAS, deep sequencing focuses on mutations and other detailed differences e.g. in the epigenome, which could, at least partly, reflect the effects of the environment. As for other cancers [89, 90], this could help to characterise leukaemia subgroups that might not show up in an overall approach, or detect common patterns/footprints possibly correlated to external risk factors [91–93].

3.3. Developmental aspects

Haematopoiesis in the embryo occurs in stages [94]. The first stage occurs early in intra-uterine life and aims at producing red blood cells, whilst the second generates all lineages of blood cells and HSCs. During foetal life, HSCs are characterised by a high level of cell cycle activity (approximately 100% per 24h) and become quiescent upon seeding the bone marrow, a process finalised in humans at an age of approximately two years. The properties and functionality of the developing haematopoietic system may prove important for the onset, but also for the outcome of the disease. Indeed, different age groups are associated with different leukaemia subtypes: MLL-related B-cell ALL is the main subtype in the age group 0–1, while B-cell-precursor childhood ALL peaks around 2–5 years.

Cell cycle activity of HSCs is carefully modulated by a complex network of cell-intrinsic and cell-extrinsic mechanisms [94] and the understanding of the age-dependent cell cycle regulation might, therefore, provide clues to the development of leukaemia subtypes. Epidemiologic studies should aim at distinguishing the leukaemia subtypes associated to different age categories. Animal models may give further insight into haematopoiesis in different age groups and on external influences on these processes.

3.4. Microenvironment

In view of the high cell division rate during foetal and infant haematopoiesis and the mutation potential of lymphoid cells, any genotoxic compound as well as the weakening of cell cycle checkpoint stringency and immunological surveillance can increase malignant transformation.

The stromal microenvironment is known to be important for HSCs' proliferation, activity or quiescence, respectively, and for B-lineage development and differentiation. Leukaemia-specific genetic aberrations have been found in the mesenchymal stem cells in some ALL cases [95]. Overall, the role of the microenvironment on the persistence of preleukaemic clones and the plasticity of leukaemia cells needs to be uncovered. In a mouse model the lineage fate of leukaemia cells (B-cell ALL versus AML) was determined by the host microenvironment [96].

3.5. Immune system and the infectious hypothesis

The hypothesis that childhood leukaemia is a rare response to an infection is persistent. Kinlen suggested that childhood leukaemia could arise as a rare consequence of exposure to a specific

unidentified common infection, the rare outcome being particularly evident at times of unusual population mixing, when a relatively large number of susceptible children encounter a relatively large number of infected individuals leading to (largely subclinical) epidemics [21, 97–99]. It has been suggested that the construction of a nuclear facility in a rural area might promote unusual social contacts and population mixing that could represent at least a cofactor of the risk observed [98]. This infection hypothesis could also provide an explanation for the leukaemia cluster in Fallon, USA [30, 100]. Greaves hypothesised that a paucity of exposure to infectious agents in the first year of life and subsequent ‘delayed’ infectious challenge may be causal in the development of B-cell-precursor ALL in the peak ages two to five years [20, 101]. This hypothesis is supported by studies that have looked at self-reported day-care attendance as proxy for social contacts [102], but other studies observed that children who developed B-ALL aged 2–5 years had significantly more clinically diagnosed infectious illness episodes in the first year of life compared to controls [103]. This suggests that immune deregulation in children who develop ALL may be detectable several years before diagnosis [104, 105]. Further support for this observation is provided by demonstrating that Interleukin 10 levels in neonates are reduced in new-borns who develop leukaemia [106].

The influence of infections on HSC proliferation has been shown [107], thus confirming a relation with infections, immune system and inflammation on a molecular basis. Further studies should try to include the development and status of the immune system in the foetus compared to infants, young children and adults.

If a specific infectious agent is responsible for childhood leukaemia then it should be detectable. Identification of gene variants should be possible by revisiting already available single-nucleotide polymorphism (SNP) data. Deep sequencing should help finding the presence of pertinent viruses or epigenetic marks of their action if there was a virus-based hit-and-run mechanism, but it should be borne in mind that if childhood leukaemia is a rare response to a common infection then the responsible agent is likely to have infected most children, and only those in remote rural areas may have escaped infection.

3.6. *Animal models*

As an animal model, a ‘multi-hit’ model is highly desirable to study the mechanisms of initiating events (genetic, epigenetic or environmental hits) as well as the nature and role of the further hits, their kinetics and age-dependence and potential risk factors (intrinsic versus extrinsic factors: chemicals, radiation, infections/inflammation, immune control of malignant progression). For many years the existing animal models were only of limited versatility, and therefore the generation of new, more adequate animal models for childhood leukaemia is necessary [108, 109]. Mouse models can contribute in supporting hypotheses derived from human molecular studies, and vice versa, as for instance the contribution of gene variants or the identification of new (epi)genetic susceptibility genes.

The ultimate goal is to be able to mimic in the mouse the features of human B-cell ALL, at each level (molecule, cell, tissue, whole organism), including initiation, progression, evolution, response to therapy and eventual cure or relapse. Mouse models of B-cell ALL are useful for exploring the abnormal processes in haematopoiesis leading to leukaemia and the role of the immune system and for identifying fingerprints of exposure [77]. Other models, like the NOD/SCID mice, offer the possibility of studying premalignant human cord HSCs and follow up their development.

Additionally, the analysis of host genetic background in leukaemia development would give further benefits. In a well-defined mouse model the animals should be exposed to possible risk factors (radiation, chemicals, infections/inflammation, replicative stress, etc) followed by complete phenotyping with standardised protocols. A mouse model of controlled genetic

variability with a backcross between two syngeneic mouse strains (a resistant one and a susceptible one) would allow the assessment of the role of the various low-susceptibility genes.

4. Conclusions and recommendations

The Workshop participants suggested a general need for a better understanding of the causes of childhood leukaemia. This should also shed light in understanding childhood leukaemia near nuclear installations. The path forward should involve extended multidisciplinary collaborations to improve consistency of approaches between countries and researchers in order to facilitate a better understanding of the results regarding the occurrence of childhood leukaemia near nuclear installations. Overall, stronger networking amongst investigators in different disciplines involved in research on childhood leukaemia is warranted. This should be done in parallel with work that focuses on as accurate as possible exposure characterisation, limiting confounding, measuring differential bias, and controlling selection bias. To improve the understanding of the existing results, further work should focus primarily on childhood leukaemia, though noting that studies of other diseases may help interpretation (i.e. is the association confined to childhood leukaemia or not?).

It was emphasised that risk factors under consideration should be analysed in relation to childhood leukaemia subtypes, e.g. include tumour characterisation by genetic/epigenetic profiles in conjunction with epidemiological data. To that extent, the re-evaluation of existing material (e.g. from GWAS) in view of new hypotheses was seen as a promising way forward.

Focusing alone on the relationship between childhood leukaemia and nuclear installations is unlikely to help. Emphasis should be placed on better understanding of the causes of childhood leukaemia and how these causes are distributed among the childhood population. Ways forward have been pointed out, trying to integrate hypotheses and modern biological and experimental techniques, if possible. Research strategies need to take full account of the existing body of evidence, so that duplication of research is avoided and the focus is upon promising avenues of investigation.

The following recommendations can be highlighted from the MELODI Workshop:

- (a) The surveillance of childhood leukaemia incidence should be continued, not only around nuclear installations.
- (b) No specific epidemiological study design is recommended. Various approaches are potentially fruitful as long as they are based on prior hypotheses, provide accurate exposure estimates and avoid major biases.
- (c) Setting up of new studies on childhood leukaemia near nuclear installations is not necessary unless they include new features, e.g. a close link to research into the pathogenesis of childhood leukaemia. Collection of bio-specimens (e.g. cord blood or neo-natal blood spots) is important to allow research of biomarkers, and their analysis should be done at appropriate time windows.
- (d) Efforts should be made to harmonise exposure estimates (probably including the assessment of relevant incorporated radionuclides), to better characterise the population with respect to demography, urban/rural status, life habits and sociologic factors, patterns of population mixing, as well as other potential environmental risk factors including ELF-EMF, proximity of chemical factories, petrol stations, highways, etc.
- (e) Studies should distinguish between leukaemia subtypes, ensuring consistency of subgroup definitions across studies for comparability. Epigenetic/genetic profiles of childhood leukaemia should be used in conjunction with epidemiologic data.

- (f) The implementation of an international working group is recommended to better understand the variability of results between countries. This group would be a step forward to verifying the feasibility and pertinence of international pooling analysis. Specific aims of a pooled analysis are increasing statistical power to allow analyses of leukaemia subtypes, overcoming the problems of boundaries and harmonising the study designs.
- (g) Prevalence of the preleukaemic clone (ETV6-RUNX1 and other translocations) has to be determined.
- (h) Determining the relationship between leukaemia and the immune function is of major importance, especially regarding the hypothesis of an infectious cause. An urban–rural stratification of existing SNP array data should be done. Deep sequencing of the genomes of leukaemia cases should be extended to allow detecting potential viral sequences.
- (i) The linkage between epidemiology and experimental science needs to be improved. Animal studies can improve our understanding of the male:female ratio and the effects of birth weight, susceptibility targets, the role of immune system, and normal haematopoiesis and early stages of leukaemia development.

Activities have to be coordinated on a multi-national level. The European platform on low-dose research MELODI should assist in bringing scientists from different disciplines closer together, in interaction with international research consortia that already exist.

Appendix. List of participants (organisation, country)

Auvinen A (STUK, FI), Badie C (HPA, UK), Bithell J (CCRG, UK), Borkhardt A (U Duesseldorf, DE), Clavel J (INSERM, FR), Chartier M (IRSN, FR), Chokkalingam A (U Berkeley, USA), Cobaleda Hernandez C (CBMSO, ES), Dehos A (BfS, DE), Dekkers F (RIVM, NL), Dwyer T (MCRI, AUS), Empereur-Bissonnet P (InVS, FR), Grosche B (BfS, DE), Hémon D (INSERM, FR), Hornhardt S (BfS, DE), Infante-Rivard C (U McGill, CA), Jacob S (IRSN, FR), Jouve A (EC, BE), Kaatsch P (GCCR, DE), Kinlen L (Uni Oxford, UK), Kostı O (NAS, US), Kuehni C (U Bern, CH), Laurier D (IRSN, FR), Little M (NCI, US), Lightfoot T (Uni York, UK), Ohkubo C (EMF Inf Center, JP), Passegue E (UCSF, US), Repussard J (IRSN, FR), Richardson D (U N Carolina, US), Romeo Paul-H (CEA, FR), Rösli M (U Basel, CH), Sanchez-Garcia I (IBMCC Salamanca, ES), Spycher B (U Bern, CH), Stanulla M (U Kiel, DE), Tirmarche M (IRSN, FR), Van Nieuwenhuysen A (WIV-ISP, BE), Voisin P (IRSN, FR), Wakeford R (U Manchester, UK), Weiss W (BfS, DE), Wojcik A (U Stockholm, SE), Zeeb H (BIPS, DE), Ziegelberger G (BfS, DE).

References

- [1] Belson M, Kingsley B and Holmes A 2007 Risk factors for acute leukemia in children: a review *Environ. Health Perspect.* **115** 138–45
- [2] Kaatsch P and Mergenthaler A 2008 Incidence, time trends and regional variation of childhood leukaemia in Germany and Europe *Radiat. Prot. Dosim.* **132** 107–13
- [3] Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B and Kaatsch P 2005 International classification of childhood cancer, third edition *Cancer* **103** 1457–67
- [4] Kroll M, Stiller C, Richards S, Mitchell C and Carpenter M 2012 Evidence of under-diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia in poorer communities in Great Britain *Br. J. Cancer* **106** 1556–9

- [5] Buffler P A, Kwan M L, Reynolds P and Urayama K Y 2005 Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence *Cancer Invest.* **23** 60–75
- [6] Health Council of the Netherlands (HCN) 2012 *Childhood Leukaemia and Environmental Factors (HCN Publication No 2012/33)* (The Hague: HCN)
- [7] Matthes R and Ziegelberger G 2008 Risk factors for childhood leukaemia *Proc. ICNIRP Workshop (Berlin, Germany, 5–7 May 2008)* *Radiat. Prot. Dosim.* **132** 107–275
- [8] Doll R and Wakeford R 1997 Risk of childhood cancer from fetal irradiation *Br. J. Radiol.* **70** 130–9
- [9] Kendall G M, Little M P, Wakeford R, Bunch K J, Miles J C, Vincent T J, Meara J R and Murphy M F 2013 A record-based case–control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006 *Leukemia* **27** 3–9
- [10] Pearce M S *et al* 2012 Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study *Lancet* **380** 499–505
- [11] Wakeford R 2013 The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation—a review *J. Radiol. Prot.* **33** 1–25
- [12] Gardner M J, Snee M P, Hall A J, Powell C A, Downes S and Terrell J D 1990 Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria *Br. Med. J.* **300** 423–9
- [13] Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment 2002 Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children: a review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children *COMARE 7th Report* (London: Health Protection Agency)
- [14] Wakeford R 2003 Childhood leukaemia and radiation exposure of fathers—the end of the road, perhaps? *J. Radiol. Prot.* **23** 359–62
- [15] International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 2002 *Non-ionizing radiation: I. Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields, IARC Monographs 80* (Lyon: IARC)
- [16] Schüz J 2011 Exposure to extremely low-frequency magnetic fields and the risk of childhood cancer: update of the epidemiological evidence *Prog. Biophys. Mol. Biol.* **107** 339–42
- [17] Caughey R W and Michels K B 2009 Birth weight and childhood leukemia: a meta-analysis and review of the current evidence *Int. J. Cancer* **124** 2658–70
- [18] Hjalgrim L L, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H and Engels E A 2003 Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies *Am. J. Epidemiol.* **158** 724–35
- [19] O'Neill K A, Bunch K J and Murphy M F 2012 Intrauterine growth and childhood leukemia and lymphoma risk *Expert Rev. Hematol.* **5** 559–76
- [20] Greaves M 2006 Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia *Nature Rev. Cancer* **6** 193–203
- [21] Kinlen L 2011 Childhood leukaemia, nuclear sites, and population mixing *Br. J. Cancer* **104** 12–8
- [22] Black D 1984 Investigation of the possible increased incidence of cancer in West Cumbria *Report of the Independent Advisory Group* (London: HMSO)
- [23] Laurier D, Jacob S, Bernier M O, Leuraud K, Metz C, Samson E and Laloi P 2008 Epidemiological studies of leukaemia in children and young adults around nuclear facilities: a critical review *Radiat. Prot. Dosim.* **132** 182–90
- [24] Grosche B 2006 Leukämiehäufigkeit in der Umgebung kerntechnischer Anlagen—eine Übersicht (Leukaemia incidence near nuclear installations—an overview) *Umweltmed. Forsch. Prax* **11** 7–19
- [25] Laurier D, Grosche B and Hall P 2002 Risk of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear installations—findings and recent controversies *Acta Oncol.* **41** 14–24
- [26] Ziegelberger G *et al* 2011 Research recommendations toward a better understanding of the causes of childhood leukemia *Blood Cancer J.* **1** e1
- [27] Sommelet D *et al* 2011 *Basic nuclear installations and childhood leukaemia Report of the Pluralist Working Group chaired by Prof. Danièle Sommelet* ASN-DGS-DGPR, Paris
- [28] Wojcik A and Feychting M 2010 Childhood leukaemia around nuclear facilities *SSM Report* 2010:21 (Stockholm: Swedish Radiation Safety Authority (SSM))
- [29] Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment 2011 Further consideration of the incidence of childhood leukaemia around nuclear power plants in Great Britain *COMARE 14th Report* (London: Health Protection Agency)
- [30] Francis S S, Selvin S, Yang W, Buffler P A and Wiemels J L 2012 Unusual space-time patterning of the Fallon, Nevada leukemia cluster: evidence of an infectious etiology *Chem. Biol. Interact.* **196** 102–9

- [31] Beral V, Roman E and Bobrow M 1993 *Introduction in Childhood Cancer and Nuclear Installations. Papers, Abstracts, Letters, Editorials, Reports Published since 1984* (Plymouth: Br Med J Pub)
- [32] Laurier D and Bard D 1999 Epidemiologic studies of leukaemia among persons under 25 years of age living near nuclear sites *Epidemiol. Rev.* **21** 188–206
- [33] Baker P J and Hoel D G 2007 Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities *Eur. J. Cancer Care* **16** 355–63
- [34] Bernier M, Grégoire E, Jacob S, Laloi P, Laurier D, Leuraud K, Metz C and Samson E 2008 Les études épidémiologiques des leucémies autour des installations nucléaires chez l'enfant et le jeune adulte: revue critique *Report No DRPH/SRBE 2008-01* Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay-aux-Roses
- [35] Spix C and Blettner M 2009 Re: Baker P J and Hoel D G 2007 European Journal of Cancer Care 16, 355–363. Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities *Eur. J. Cancer Care* **18** 429–30
- [36] Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S and Blettner M 2008 Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants *Int. J. Cancer* **122** 721–6
- [37] Kaatsch P, Spix C, Jung I and Blettner M 2008 Childhood leukemia in the vicinity of nuclear power plants in Germany *Dtsch. Arztebl. Int.* **105** 725–32
- [38] Spycher B D, Feller M, Zwahlen M, Roosli M, von der Weid N X, Hengartner H, Egger M and Kuehni C E 2011 Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study *Int. J. Epidemiol.* **40** 1247–60
- [39] Clavel J, Sermage-Faure C, Goujon-Bellec S, Rudant J, Guyot-Goubin A, Chartier M, Laurier D and Hemon D 2012 Childhood leukemia around French nuclear power plants: the Geocap study, 2002–2007. Responses to letters *Int. J. Cancer* **131** 2974–5
- [40] Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S, Chartier M, Guyot-Goubin A, Rudant J, Hemon D and Clavel J 2012 Childhood leukemia around French nuclear power plants—the Geocap study, 2002–2007 *Int. J. Cancer* **131** 769–80
- [41] Heinavaara S, Toikkanen S, Pasanen K, Verkasalo P K, Kurttio P and Auvinen A 2010 Cancer incidence in the vicinity of Finnish nuclear power plants: an emphasis on childhood leukemia *Cancer Causes Control* **21** 587–95
- [42] Bollaerts K *et al* 2012 *Monitoring of Possible Health Effects of Living in the Vicinity of Nuclear Sites in Belgium* (Brussels: Institut Scientifique de Santé Publique WIV-ISP)
- [43] Koerblein A and Fairlie I 2012 French Geocap study confirms increased leukemia risks in young children near nuclear power plants *Int. J. Cancer* **131** 2970–1
- [44] Grosche B 2008 The 'Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken' study: results put into perspective *Radiat. Prot. Dosim.* **132** 198–201
- [45] Lane R, Dagher E, Burt J and Thompson P A 2013 Radiation exposure and cancer incidence (1990 to 2008) around nuclear power plants in Ontario, Canada *J. Environ. Prot.* **4** 888–913
- [46] Bithell J F, Murphy M F, Stiller C A, Toumpakari E, Vincent T and Wakeford R 2013 Leukaemia in young children in the vicinity of British nuclear power plants: a case-control study *Br. J. Cancer* **109** 2880–5
- [47] Committee on the Analysis of Cancer Risks in Populations near Nuclear Facilities 2012 *Analysis of Cancer Risks in Populations near Nuclear Facilities—Phase I* (Washington, DC: National Research Council (NRC); Nuclear and Radiation Studies Board; Division on Earth and Life Studies)
- [48] Breslow N E and Day N E 1980 *Statistical Methods in Cancer Research vol I The Analysis of Case-Control Studies (IARC Scientific Publication No 32)* (Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC))
- [49] Schulz K F and Grimes D A 2002 Case-control studies: research in reverse *Lancet* **359** 431–4
- [50] Alexander F 1998 Clustering of childhood acute leukaemia: The EUROCLUS Project. *Radiat. Environ. Biophys.* **37** 71–4
- [51] Westermeier T and Michaelis J 1995 Applicability of the Poisson distribution to model the data of the German Children's Cancer Registry *Radiat. Environ. Biophys.* **34** 7–11
- [52] Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment 2006 The distribution of childhood leukaemia and other childhood cancers in Great Britain 1969–1993 *COMARE 11th Report* (London: Health Protection Agency)
- [53] Schmiedel S, Blettner M, Kaatsch P and Schuz J 2010 Spatial clustering and space-time clusters of leukemia among children in Germany, 1987–2007 *Eur. J. Cancer* **25** 627–33

- [54] Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment 2004 A review of pregnancy outcomes following preconceptional exposure to radiation *COMARE 8th Report* (London: Health Protection Agency)
- [55] Queisser-Luft A, Wiesel A, Stolz G, Mergenthaler A, Kaiser M, Schlaefer K, Wahrendorf J, Blettner M and Spix C 2011 Birth defects in the vicinity of nuclear power plants in Germany *Radiat. Environ. Biophys.* **50** 313–23
- [56] Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment 1996 The incidence of cancer and leukaemia in young people in the vicinity of the Sellafield site, West Cumbria: further studies and an update of the situation since the report of the Black Advisory Group in 1984 *COMARE 4th Report* (London: Department of Health)
- [57] Dionian J, Wan S and Wrixon A 1987 Radiation doses to members of the public around AWRE Aldermaston, ROF Burghfield and AERE Harwell *National Radiological Protection Board (NRPB), Report NRPB-R202* (London: HMSO)
- [58] Stather J W, Dionian J, Brown J, Fell T P and Muirhead C R 1988 The risk of leukemia in Seascale from radiation exposure *Health Phys.* **55** 471–81
- [59] Strahlenschutzkommission (SSK) 2009 *Bewertung der epidemiologischen Studie zu Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken (KiKK-Studie). Wissenschaftliche Begründung zur Stellungnahme der Strahlenschutzkommission (Evaluation of the epidemiological study on childhood cancer near nuclear power plants (KiKK-Study) Scientific Justification for the Statement of the Radiation Protection Commission) Heft 58* (Berlin: Berichte der Strahlenschutzkommission (SSK))
- [60] Laurier D, Rommens C, Drombry-Ringeard C, Merle-Szeremeta A and Degrange J 2000 Evaluation du risque de leucémie radio-induite à proximité d'installations nucléaires: l'étude radio-écologique Nord-Cotentin (Assessment of the risk of radiation-induced leukaemia in the vicinity of nuclear installations: the Nord-Cotentin radio-ecological study) *Rev. Epidemiol. Sante Publique* **48** (Suppl. 2) 24–36
- [61] Nord-Cotentin Radioecology Group (GRNC) 2000 *Estimation of Exposure Levels to Ionizing Radiation and Associated Risks of Leukemia for Populations in the Nord-Cotentin: Synthesis* (Fontenay-aux-Roses: Institut de Protection et de Sécurité Nucléaire)
- [62] Grosche B 2011 Comment on 'A German storm affecting Britain: childhood leukaemia and nuclear power plants' *J. Radiol. Prot.* **31** 503–4
- [63] Kinlen L 2011 A German storm affecting Britain: childhood leukaemia and nuclear power plants *J. Radiol. Prot.* **31** 279–84
- [64] Wakeford R, Darby S C and Murphy M F 2010 Temporal trends in childhood leukaemia incidence following exposure to radioactive fallout from atmospheric nuclear weapons testing *Radiat. Environ. Biophys.* **49** 213–27
- [65] Watson W S and Sumner D J 1996 The measurement of radioactivity in people living near the Dounreay Nuclear Establishment, Caithness, Scotland *Int. J. Radiat. Biol.* **70** 117–30
- [66] Metayer C *et al* 2013 The Childhood Leukemia International Consortium *Cancer Epidemiol.* **37** 336–47
- [67] Brown R C, Dwyer T, Kasten C, Krotoski D, Li Z, Linet M S, Olsen J, Scheidt P and Winn D M 2007 Cohort profile: the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C) *Int. J. Epidemiol.* **36** 724–30
- [68] Hanahan D and Weinberg R A 2011 Hallmarks of cancer: the next generation *Cell* **144** 646–74
- [69] Ford A M, Ridge S A, Cabrera M E, Mahmoud H, Steel C M, Chan L C and Greaves M 1993 *In utero* rearrangements in the trithorax-related oncogene in infant leukaemias *Nature* **363** 358–60
- [70] Wiemels J L, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden O B, Addison G M, Masera G, Saha V, Biondi A and Greaves M F 1999 Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children *Lancet* **354** 1499–503
- [71] Paulsson K and Johansson B 2009 High hyperdiploid childhood acute lymphoblastic leukemia *Genes Chromosomes Cancer* **48** 637–60
- [72] Mori H, Colman S M, Xiao Z, Ford A M, Healy L E, Donaldson C, Hows J M, Navarrete C and Greaves M 2002 Chromosome translocations and covert leukemic clones are generated during normal fetal development *Proc. Natl Acad. Sci. USA* **99** 8242–7
- [73] Lausten-Thomsen U, Madsen H O, Vestergaard T R, Hjalgrim H, Nersting J and Schmiegelow K 2011 Prevalence of t(12;21)[ETV6-RUNX1]-positive cells in healthy neonates *Blood* **117** 186–9
- [74] Slany R K 2009 The molecular biology of mixed lineage leukemia *Haematologica* **94** 984–93

- [75] Schindler J W, Van Buren D, Foudi A, Krejci O, Qin J, Orkin S H and Hock H 2009 TEL-AML1 corrupts hematopoietic stem cells to persist in the bone marrow and initiate leukemia *Cell Stem Cell* **5** 43–53
- [76] Mullighan C G, Phillips L A, Su X, Ma J, Miller C B, Shurtleff S A and Downing J R 2008 Genomic analysis of the clonal origins of relapsed acute lymphoblastic leukemia *Science* **322** 1377–80
- [77] Cobaleda C and Sanchez-Garcia I 2009 B-cell acute lymphoblastic leukaemia: towards understanding its cellular origin *Bioassays* **31** 600–9
- [78] Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro R C, Harif M, Li C K, Kebudi R, Macfarlane S D and Howard S C 2013 Paediatric cancer in low-income and middle-income countries *Lancet Oncol.* **14** e104–16
- [79] Forman D, Bray F, Brewster D, Gombe Mbalawa C, Kohler B, Piñeros M, Steliarova-Foucher E, Swaminathan R and Ferlay J 2013 *Cancer Incidence in Five Continents* vol 10 (Lyon: International Agency for Research on Cancer (IARC)) <http://ci5.iarc.fr>, last accessed on 13 December 2013
- [80] Mullighan C G *et al* 2007 Genome-wide analysis of genetic alterations in acute lymphoblastic leukaemia *Nature* **446** 758–64
- [81] Ellinghaus E *et al* 2012 Identification of germline susceptibility loci in ETV6-RUNX1-rearranged childhood acute lymphoblastic leukemia *Leukemia* **26** 902–9
- [82] Borst L *et al* 2012 Genome-wide analysis of cytogenetic aberrations in ETV6/RUNX1-positive childhood acute lymphoblastic leukaemia *Br. J. Haematol.* **157** 476–82
- [83] Stanulla M and Schrappe M 2009 Treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia *Semin. Hematol.* **46** 52–63
- [84] Chokkalingam A P *et al* 2011 Haplotypes of DNA repair and cell cycle control genes, x-ray exposure, and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia *Cancer Causes Control* **22** 1721–30
- [85] Yang Y, Jin X, Yan C, Tian Y, Tang J and Shen X 2008 Case-only study of interactions between DNA repair genes (hMLH1, APEX1, MGMT, XRCC1 and XPD) and low-frequency electromagnetic fields in childhood acute leukemia *Leuk. Lymphoma* **49** 2344–50
- [86] Vijayakrishnan J and Houlston R S 2010 Candidate gene association studies and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia: a systematic review and meta-analysis *Haematologica* **95** 1405–14
- [87] Enciso-Mora V *et al* 2012 Common genetic variation contributes significantly to the risk of childhood B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia *Leukemia* **26** 2212–5
- [88] Schmiegelow K *et al* 2012 High concordance of subtypes of childhood acute lymphoblastic leukemia within families: lessons from sibships with multiple cases of leukemia *Leukemia* **26** 675–81
- [89] Pugh T J *et al* 2012 Medulloblastoma exome sequencing uncovers subtype-specific somatic mutations *Nature* **488** 106–10
- [90] Di Lizio L *et al* 2012 MicroRNA signatures in B-cell lymphomas *Blood Cancer J.* **2** e57
- [91] Pleasance E D *et al* 2010 A small-cell lung cancer genome with complex signatures of tobacco exposure *Nature* **463** 184–90
- [92] Zhang J *et al* 2012 The genetic basis of early T-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia *Nature* **481** 157–63
- [93] Downing J R, Wilson R K, Zhang J, Mardis E R, Pui C-H, Ding L, Ley T J and Evans W E 2012 The Pediatric Cancer Genome Project *Nature Genet.* **44** 619–22
- [94] Pietras E M, Warr M R and Passegue E 2011 Cell cycle regulation in hematopoietic stem cells *J. Cell Biol.* **195** 709–20
- [95] Shalapour S, Eckert C, Seeger K, Pfau M, Prada J, Henze G, Blankenstein T and Kammertoens T 2010 Leukemia-associated genetic aberrations in mesenchymal stem cells of children with acute lymphoblastic leukemia *J. Mol. Med.* **88** 249–65
- [96] Wang P-Y *et al* 2008 The biologic properties of leukemias arising from BCR/ABL-mediated transformation vary as a function of developmental origin and activity of the p19ARF gene *Blood* **112** 4184–92
- [97] Kinlen L 1988 Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain *Lancet* **2** 1323–7
- [98] Kinlen L J 1995 Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia *Br. J. Cancer* **71** 1–5
- [99] Kinlen L J 2012 An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing *Br. J. Cancer* **107** 1163–8

- [100] Steinmaus C, Lu M, Todd R L and Smith A H 2004 Probability estimates for the unique childhood leukemia cluster in Fallon, Nevada, and risks near other US Military aviation facilities *Environ. Health Perspect.* **112** 766–71
- [101] Greaves M F 1988 Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia *Leukemia* **2** 120–5
- [102] Urayama K Y, Ma X and Buffler P A 2008 Exposure to infections through day-care attendance and risk of childhood leukaemia *Radiat. Prot. Dosim.* **132** 259–66
- [103] Crouch S, Lightfoot T, Simpson J, Smith A, Ansell P and Roman E 2012 Infectious illness in children subsequently diagnosed with acute lymphoblastic leukemia: modeling the trends from birth to diagnosis *Am. J. Epidemiol.* **176** 402–8
- [104] Roman E, Simpson J, Ansell P, Kinsey S, Mitchell C D, McKinney P A, Birch J M, Greaves M and Eden T 2007 Childhood acute lymphoblastic leukemia and infections in the first year of life: a report from the United Kingdom Childhood Cancer Study *Am. J. Epidemiol.* **165** 496–504
- [105] Roman E, Simpson J, Ansell P, Lightfoot T and Smith A 2009 Infectious proxies and childhood leukaemia: findings from the United Kingdom Childhood Cancer Study (UKCCS) *Blood Cells Mol. Dis.* **42** 126–8
- [106] Chang J S, Zhou M, Buffler P A, Chokkalingam A P, Metayer C and Wiemels J L 2011 Profound deficit of IL10 at birth in children who develop childhood acute lymphoblastic leukemia *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **20** 1736–40
- [107] Baldrige M T, King K Y, Boles N C, Weksberg D C and Goodell M A 2010 Quiescent haematopoietic stem cells are activated by IFN-gamma in response to chronic infection *Nature* **465** 793–7
- [108] McCormick D L and Kavet R 2004 Animal models for the study of childhood leukemia: considerations for model identification and optimization to identify potential risk factors *Int. J. Toxicol.* **23** 149–61
- [109] Vicente-Duenas C, Cobaleda C, Perez-Losada J and Sanchez-Garcia I 2010 The evolution of cancer modeling: the shadow of stem cells *Dis. Models Mech.* **3** 149–55

Childhood leukemia around French nuclear power plants—The Geocap study, 2002–2007

Claire Sermage-Faure^{1,2}, Dominique Laurier⁴, Stéphanie Goujon-Bellec^{1,2,3}, Michel Chartier⁵, Aurélie Guyot-Goubin^{1,2,3}, Jérémie Rudant^{1,2,3}, Denis Hémon^{1,2} and Jacqueline Clavel^{1,2,3}

¹INSERM U1018, CESP Center for research in Epidemiology and Population Health, Environmental Epidemiology of Cancer Team, Villejuif F-94807, Paris, France

²Université Paris-Sud, UMR51018, F-94807, Villejuif, Paris, France

³French National Registry of Childhood Hematological malignancies (NRCH), Villejuif F-94807, Paris, France

⁴Institute of Radiological Protection and Nuclear Safety, IRSN/DRPH/SRBE, Fontenay-aux-Roses F-92262, Cedex, France

⁵Institute of Radiological Protection and Nuclear Safety, IRSN/DRPH/SER, F-92262, Fontenay-aux-Roses, France

The aim of this work is to study the risk of childhood acute leukemia (AL) around French nuclear power plants (NPPs). The nationwide Geocap case-control study included the 2,753 cases diagnosed in mainland France over 2002–2007 and 30,000 contemporaneous population controls. The last addresses were geocoded and located around the 19 NPPs. The study used distance to NPPs and a dose-based geographic zoning (DBGZ), based on the estimated dose to bone marrow related to NPP gaseous discharges. An odds ratio (OR) of 1.9 [1.0–3.3], based on 14 cases, was evidenced for children living within 5 km of NPPs compared to those living 20 km or further away, and a very similar association was observed in the concomitant incidence study (standardized incidence ratio (SIR) = 1.9 [1.0–3.2]). These results were similar for all the 5-year-age groups. They persisted after stratification for several contextual characteristics of the municipalities of residence. Conversely, using the DBGZ resulted in OR and SIR close to one in all of the dose categories. There was no increase in AL incidence over 1990–2001 and over the entire 1990–2007 period. The results suggest a possible excess risk of AL in the close vicinity of French NPPs in 2002–2007. The absence of any association with the DBGZ may indicate that the association is not explained by NPP gaseous discharges. Overall, the findings call for investigation for potential risk factors related to the vicinity of NPP and collaborative analysis of multisite studies conducted in various countries.

Key words: childhood leukemia, epidemiology, incidence, case-control, nuclear reactors

Abbreviations: AL: acute leukemia; ALL: acute lymphoblastic leukemia; AML: acute myeloblastic leukemia; DBGZ: dose-based geographic zoning; NPP: nuclear power plant; NRCH: French National Registry of Childhood Hematopoietic Malignancies; O (resp. E): observed (resp. expected) number of cases; OR: odds ratio; SIR: standardized incidence ratio

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Grant sponsors: Institut de Veille Sanitaire (InVS), Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (ANSES), Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC), Fondation Pfizer, Institut National du Cancer (INCa), Agence Nationale de la Recherche (ANR)

DOI: 10.1002/ijc.27425

History: Received 24 Aug 2011; Accepted 20 Dec 2011; Online 5 Jan 2012

Correspondence to: Jacqueline Clavel, CESP Equipe 6, INSERM U1018, 16 av. Paul Vaillant-Couturier, F-94807 Villejuif, Cedex, France, Tel.: +33-1-45-59-5037, Fax: +33-1-45-59-5151, E-mail: jacqueline.clavel@inserm.fr

The risk of childhood leukemia around nuclear power plants (NPPs) has given rise to considerable debate. Several epidemiological studies have analyzed the incidence of childhood leukemia around nuclear sites^{1–5} and, more specifically, NPPs.^{6–13} In general, no excess risk has been evidenced by the multisite studies although persistent localized excesses of childhood acute leukemia (AL) have been reported around a few specific sites: the Sellafield^{14–16} and Dounreay^{17,18} nuclear fuel reprocessing plants in the United Kingdom and the Krummel NPP in Germany.^{10,19,20} Given the low radiation levels measured near the sites, the hypothesis that local population mixing related to the installation of the sites might ease the spread of a leukemogenic agent was raised^{21–23} and appeared consistent with some further observations in the village of Seascale close to the Sellafield nuclear site.²⁴ Seascale underwent a period of intensive population mixing, and most of the observed excess appeared primarily related to this factor. Recently, the German KiKK population-based case-control study showed an association between leukemia in children less than 5 years old and living less than 5 km from a NPP.^{25–28} In France, a national geographic study of the period 1990–1998 was carried out^{12,29}; however, no

association was found between the incidence of childhood AL and distance from nuclear sites. No association was demonstrated by an extended 1990–2001 study that used geographic zoning based on gaseous discharge dose estimates to assess radiation exposure in the municipalities near the sites.³⁰

The aim of our study was to provide updated results on the risk of childhood leukemia near French NPPs, using a case–control design in addition to the usual geographic incidence approach. All the cases of childhood AL for the period 2002–2007 and a set of contemporaneous population controls were individually located and categorized in terms of their distance from the 19 French NPPs and dose-based geographic zoning (DBGZ). The updated incidence study (1990–2007) is also presented.

Material and Methods

The Geocap case–control study, 2002–2007

The case–control study included all the 2,753 French childhood leukemia cases aged up to 15 years at the end of the year of diagnosis, diagnosed between 2002 and 2007, and residing in metropolitan France. The cases were obtained from the French National Registry of Childhood Hematopoietic Malignancies (NRCH).³¹

A set of 30,000 control addresses, 5,000 each year for the period 2002–2007, representative of the French pediatric population for those years, was randomly sampled from the pediatric population of mainland France by the National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE, Paris/France) using the income and council tax databases. The sample was stratified on the *Département* administrative unit. The control sample was closely representative of its source population in terms of age and number of children in the household and in terms of contextual socioeconomic and demographic variables: size of the urban unit, median income, proportion of blue-collar workers, proportion of subjects who successfully completed high school and proportion of homeowners in the municipality of residence (Table 1).

The age available in the INSEE databases was the age at the end of the year (*i.e.*, based on the year of birth), and therefore, this age variable was also used for the cases. The INSEE database did not specify child gender.

The age distribution of the cases included in the study showed the expected peak of incidence between 2 and 4 years old. The cases were closely comparable to the controls in terms of the contextual sociodemographic variables (Table 1).

Incidence studies: 1990–2001, 2002–2007 and 1990–2007

The incidence studies performed at the Commune level (the smallest French administrative unit) for the same period 2002–2007 as the case–control study, for the preceding period 1990–2001 and for the complete period 1990–2007. The cases consisted in all children diagnosed with AL before the age of 15 years and registered in the NRCH during the peri-

ods. The annual national incidence rates of AL estimated by the NRCH were taken as reference rates.

The estimates of Commune populations by year of age were directly provided by the INSEE for the census years: 1990, 1999, 2006 and 2007. For the other years, the estimates were interpolated from the census data and the yearly estimates provided by the INSEE for the 96 French mainland *Départements*. Person-years and expected numbers of AL cases were then computed for each year of the 1990–2007 period by Commune and 5-year-age group.

Geocoding of addresses, 2002–2007

The addresses of the cases and controls were geocoded by the GEOCIBLE Company (Saint-Maurice/France) using the geographic information system MAPINFO (NY/USA), the NAVTEQ (Paris/France) street databases and detailed vectorized maps from the National Geographic Institute (Saint-Mandé/France). The process resulted in the location of the addresses with an uncertainty of at most 100 m for 92% of the cases and 96% of the controls and with an uncertainty of 15 m for 67% of the cases and 76% of the controls. Only 3% of the cases and 1% of the controls were located by their Commune of residence and were thus allocated the coordinates of the town hall of their Commune.

The geocoding uncertainties were small compared to the range of distances considered in the analysis. All the cases and controls were located in the five categories of distance (0–5, 5–10, 10–15, 15–20 and ≥ 20 km) from NPPs without any uncertainty.

NPP characteristics

There are 19 NPPs in France (Supporting Information Table S1), all but two (*Chooz* and *Civaux*) having been commissioned before 1990. The majority of the NPPs are located near a river, but four of them are coastal. The NPPs *Cattenom*, *Chooz* and *Fessenheim* are located less than 20 km from the border with Luxembourg, Belgium and Germany, respectively. The nuclear electrical power generated ranges from 1,800 to 5,400 MW.

Distance from the nearest NPP

In the Geocap case–control study, the distance between the residence and the nearest NPP was derived from the geocoding. The 32,753 subjects included in the case–control study were located in 5-km wide rings within 20 km of the NPP or outside of the area. In the incidence studies, the Communes were positioned by the coordinates of the town hall and assigned to the areas defined above around the nearest NPP.

Dose-based geographic zoning

DBGZ had been developed by the National Institute of Radiological Protection and Nuclear Safety for the authors' previous analysis.³² It used estimated bone marrow doses associated with gaseous radioactive discharges from the NPPs to classify the exposures at the town halls of the Communes

Table 1. Comparability of the Geocap controls with their source population by individual and contextual socioeconomic and demographic variables, 2002–2007, mainland France and distribution of 2002–2007 cases by the same individual or contextual variables

	Source population (%)	Geocap controls (%)	Geocap cases (%)
Individual characteristics			
Age at the end of the year			
0	6.2	6.1	2.5
1	6.6	6.3	6.4
2	6.7	6.9	12.3
3	6.7	6.7	14.1
4	6.7	6.4	11.6
5	6.7	6.9	8.5
6	6.7	6.7	6.9
7	6.7	6.8	6.1
8	6.6	6.5	5.1
9	6.6	6.9	4.9
10	6.6	6.6	4.4
11	6.7	6.7	4.2
12	6.7	6.8	4.1
13	6.8	6.9	4.1
14	6.9	7.0	5.0
Number of children in the household			
1	29.7	29.4	NA
2	42.9	43.1	NA
3	19.8	20.0	NA
≥4	7.7	7.5	NA
Contextual variables			
Size of the urban unit ¹ of the Commune of residence			
Rural unit	26.1	25.8	26.7
<5,000 inhabitants	6.3	6.3	5.9
5,000–9,999 inhabitants	5.5	5.5	5.4
10,000–19,999 inhabitants	5.0	5.0	5.0
20,000–49,999 inhabitants	6.0	6.0	6.1
50,000–99,999 inhabitants	6.6	6.5	6.5
100,000–199,999 inhabitants	5.0	5.1	5.5
200,000–1,999,999 inhabitants	21.7	21.9	22.6
Paris urban unit	17.9	17.9	16.4
Median annual income of the Commune (€)			
<12,864	25.0	24.4	24.3
12,864–14,332	25.0	25.6	24.9
14,333–16,429	25.0	24.8	26.1
>16,429	25.0	25.2	24.7
Proportion of blue-collar workers in the Commune (%)			
<20	25.0	25.3	25.3
20–26.5	25.0	25.1	25.2
26.6–34.2	25.0	24.7	24.6
>34.2	25.0	24.9	24.9

Table 1. Comparability of the Geocap controls with their source population by individual and contextual socioeconomic and demographic variables, 2002–2007, mainland France and distribution of 2002–2007 cases by the same individual or contextual variables (Continued)

	Source population (%)	Geocap controls (%)	Geocap cases (%)
Proportion of baccalaureate holders in the Commune (%)			
<19.2	25.0	24.7	24.6
19.2–24.5	25.0	25.3	25.8
24.6–30.6	25.0	24.8	25.3
>30.6	25.0	25.2	24.3
Proportion of homeowners in the Commune (%)			
<42.8	25.0	25.2	23.7
42.8–60.1	25.0	24.7	25.5
60.2–76.0	25.0	24.9	25.6
>76.0	25.0	25.2	25.2

¹The urban unit is defined by the National Institute of Statistics and Economic Studies (INSEE) as a group of Communes in which the distance between dwellings is not more than 200 m.

located less than 20 km from the nuclear sites. The Communes close to more than one NPP or to another nuclear site included in the previous analysis were allocated the sum of the doses estimated for each of the neighboring installations. This was the case for the *Flamanville* NPP, which is close to the *La Hague* nuclear site, and for the *Cruas* and *Tricastin* NPPs, which are close to the *Pierrelatte* nuclear site. For the analyses stratified by NPP, the Communes close to more than one NPP were assigned to the NPP for which the estimated dose was the highest.

In the case-control study, the cases and controls were allocated the dose estimated at the town hall of the Commune of residence. The cutoffs were chosen so as to obtain the same distribution of expected cases as that obtained by dividing the area around the NPPs into rings 5 km wide, that is, approximately 10, 20, 30 and 40% of the expected cases.

Statistical analysis

All the statistical analyses were performed using the SAS software package (version 9; SAS Institute, Cary, NC). The analyses were conducted on all the NPPs and all the cases, and by age group (0–4, 5–9 and 10–14 years), AL subtype: lymphoblastic (acute lymphoblastic leukemia [ALL]) and myeloblastic (acute myeloblastic leukemia [AML]), NPP and year of study.

In the case-control study, the odds ratios (ORs) and their 95% confidence intervals (CIs) were estimated by unconditional logistic regression adjusted for age (5-year-age groups) and *Département*.

In the incidence studies, the relative risk of AL was estimated by the standardized incidence ratio (SIR), defined as the ratio of the observed (O) and expected (E) numbers of cases. The 95% CI was calculated using Byar's approximation.³³ The statistical distribution of the number of cases observed yearly around each NPP was compared to that

obtained under the hypothesis of a Poisson distribution, and no statistically or quantitatively significant departure was observed. Additionally, our previous analyses evidenced no quantitatively significant overdispersion at the Commune³⁴ or *Département*³⁵ scale in France.

The heterogeneity of the SIRs by year or NPP was tested using Pearson's χ^2 statistic, with external (national rates) and internal (rates within 20 km around NPPs) references. As small numbers might have impaired the validity of the tests, the statistical significance levels of the tests were estimated by simulation. In all, 50,000 distributions of the cases in the Communes were generated under the null hypothesis of a Poisson distribution with the corresponding expected number of cases, and the observed statistics were compared to the distribution of the 50,000 simulated statistics.

Analyses were also performed after excluding the subjects living further than 50 km from a NPP in the case-control study and computing the incidence between 20 and 50 km. Stratified analyses were conducted by NPP characteristic, that is, electrical power, coastal location and border location in the 2002–2007 case-control study and in the 1990–2007 incidence study. To account for potential confounders, the analyses were repeated after stratification or adjustment for several contextual variables in the models. The contextual variables were extracted from the 1999 census data and consisted in the urban status of the Commune (rural, semiurban or urban), the median income of the households, the proportion of blue-collar workers and the proportion of baccalaureate holders. The latter variables were used separately as well as jointly to take spatial socioeconomic heterogeneity into account. The data were also analyzed after exclusion of the cases and controls who lived less than 200 m from a high-voltage power line and those who lived less than 600 m from a power line, as an association between the proximity of power lines and the risk of AL has been suggested.^{36,37}

Table 2. Distance to the nearest French nuclear power plant (NPP) and childhood acute leukemia: Geocap case-control study and incidence studies

	Geocap study, 2002–2007 ¹ (distance: residence-nearest NPP)			Incidence study, 2002–2007 ² (distance: municipality-nearest NPP)			Incidence study, 1990–2001 ² (distance: municipality-nearest NPP)			Incidence study, 1990–2007 ² (distance: municipality-nearest NPP)		
	Cases	Controls	OR [95% CI]	O	E	SIR [95% CI]	O	E	SIR [95% CI]	O	E	SIR [95% CI]
Age <15 years³												
0–4.99 km	14	80	1.9 [1.0–3.3]*	14	7.4	1.9 [1.0–3.2]*	10	13.6	0.7 [0.4–1.4]	24	21.0	1.1 [0.7–1.7]
5–9.99 km	17	213	0.9 [0.5–1.5]	19	20.6	0.9 [0.6–1.4]	40	39.2	1.0 [0.7–1.4]	59	59.8	1.0 [0.8–1.3]
10–14.99 km	27	320	0.9 [0.6–1.4]	30	25.4	1.2 [0.8–1.7]	50	48.5	1.0 [0.8–1.4]	80	73.9	1.1 [0.9–1.4]
15–19.99 km	41	447	1.0 [0.7–1.4]	36	42.4	0.9 [0.6–1.2]	73	81.5	0.9 [0.7–1.1]	109	124.0	0.9 [0.7–1.1]
≥20 km	2,654	28,940	1.0									
<20 km	99	1,060	1.0 [0.8–1.3]	99	95.7	1.0 [0.8–1.3]	173	182.9	0.9 [0.8–1.1]	272	278.6	1.0 [0.9–1.1]
≥20 km	2,654	28,940	1.0									
Age <5 years³												
0–4.99 km	6	27	1.6 [0.7–4.1]	8	3.6	2.2 [1.0–4.4]*	6	6.6	0.9 [0.3–2.0]	14	10.2	1.4 [0.8–2.3]
5–9.99 km	7	55	1.0 [0.5–2.3]	10	10.2	1.0 [0.5–1.8]	21	19.3	1.1 [0.7–1.7]	31	29.5	1.1 [0.7–1.5]
10–14.99 km	11	103	0.8 [0.4–1.4]	11	12.6	0.9 [0.4–1.6]	18	23.5	0.8 [0.5–1.2]	29	36.1	0.8 [0.5–1.2]
15–19.99 km	17	136	1.0 [0.6–1.7]	18	20.8	0.9 [0.5–1.4]	39	39.7	1.0 [0.7–1.3]	57	60.6	0.9 [0.7–1.2]
≥20 km	1,248	9,396	1.0									
Total <20 km	41	321	1.0 [0.7–1.4]	47	47.3	1.0 [0.7–1.3]	84	89.1	0.9 [0.8–1.2]	131	136.4	1.0 [0.8–1.1]
≥20 km	1,248	9,396	1.0									

¹Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) estimated by logistic regression adjusted for age at the end of the year (5-year-age groups for the 0- to 14-year-old children and 1-year-age groups for the 0- to 4-year-old children) and *Département* of residence. ²Standardized incidence ratio (SIR) calculated as the ratio of the observed (O) to the expected (E) number of cases with Byar's approximation of 95% CI. ³Age at the end of the year in the Geocap study; exact age in the incidence studies. * $p_{\text{one-sided}} < 0.05$.

Table 3. Description of the registered cases within 20 km of the nuclear power plants (NPP) over the period, 2002–2007

	Distance: residence-nearest NPP (km)					
	0–4.99 n (%)	5–9.99 n (%)	10–14.99 n (%)	15–19.99 n (%)	<20 n (%)	≥20 n (%)
Gender	14	17	27	41	99	2,654
Female	7 (50.0)	8 (47.1)	13 (48.1)	20 (48.8)	48 (48.5)	1,202 (45.3)
Male	7 (50.0)	9 (52.9)	14 (51.9)	21 (51.2)	51 (51.5)	1,452 (54.7)
Age						
<5 years	6 (42.9)	7 (41.2)	11 (40.7)	17 (41.5)	41 (41.4)	1,248 (47.0)
5–9 years	5 (35.7)	6 (33.3)	11 (40.7)	14 (34.1)	36 (36.4)	829 (31.2)
10–14 years	3 (21.4)	4 (23.5)	5 (18.6)	10 (24.4)	22 (22.2)	577 (21.7)
Down's syndrome	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (2.4)	1 (1.0)	41 (1.5)
Acute leukemia type						
ALL	14 (100.0)	13 (76.5)	23 (85.2)	30 (73.2)	80 (80.8)	2,179 (82.1)
B-cell precursor ALL	11 (78.6)	10 (58.8)	19 (70.4)	26 (63.4)	66 (66.7)	1,810 (68.2)
T-cell ALL	2 (14.3)	3 (17.6)	3 (11.1)	4 (9.8)	12 (12.1)	249 (9.4)
Other ALL	1 (7.1)	0 (0.0)	1 (3.7)	0 (0.0)	2 (2.0)	120 (4.5)
AML	0 (0.0)	4 (23.5)	3 (11.1)	10 (24.0)	17 (17.2)	407 (15.3)
Other AL	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (3.7)	1 (2.0)	2 (2.0)	68 (2.6)

Abbreviations: AL: acute leukemia; ALL: acute lymphoblastic leukemia; AML: acute myeloblastic leukemia.

Sensitivity analyses were performed by excluding, in turn, each year or each NPP or by using a 6-year sliding window over the 1990–2007 period. The analyses with dose estimates were replicated using cutoffs based on the quartiles of the distribution in the controls.

To test for the existence of a trend in the incidence of AL with the distance from a NPP, the inverse distance function was considered. A test for linearity based on a log-likelihood ratio statistic was performed, considering the categorical variable derived from the 2-km-wide rings. The inverse distance was then included in the regression model as a continuous independent variable. The significance of the regression parameters was evaluated using 10,000 replications of the datasets. For the case-control analysis, 10,000 permutations of the case-control status of all the children were made by *Département* and independently of the distance from the NPPs. In the incidence studies, the 10,000 replicated datasets were built under the hypothesis of a Poisson distribution of the cases in the Communes.

Power of the studies

In the Geocap study using a one-sided test at the 5% level, the power to detect an OR of two for living less than 5 km from a NPP (compared to living more than 20 km) was equal to 43% for the 0- to 4-year-age group and 70% for the 0- to 14-year-age group. For the incidence studies, using an exact one-sided Poisson test at the 5% level and the approximation suggested by Breslow and Day,³³ the power to detect an SIR of two for living less than 5 km from a NPP (compared to living more than 20 km) was very close to that of

the Geocap study for the period 2002–2007 and greater than 80% for the 1990–2001 and 1990–2007 periods.

Results

Childhood AL risk and proximity of NPP

Geocap case-control study, 2002–2007. Among the 2,753 cases included in the case-control study, 99 were living less than 20 km from a NPP. AL was significantly associated with living less than 5 km from a NPP (OR = 1.9 [1.0–3.2]), and ORs close to unity were observed for all the areas farther from the sites (Table 2). When the cases and controls were located in 2-km-wide rings instead of 5-km-wide rings, the logarithm of the OR tended to increase slightly with the inverse of the distance from the nearest NPP (Supporting Information Fig. S1), although this trend was not statistically significant when the inverse distance was considered a continuous variable in the regression model ($p_{\text{one-sided}} = 0.18$). For children less than 5 years old, the OR observed in the closest area was of the same order of magnitude as that for the whole group, although not significant (OR = 1.6 [0.7–4.1]). Very similar patterns were obtained for the 5- to 9-year-age and 10- to 14-year-age groups (data not shown).

The cases living in each of the 5-km rings around the NPPs presented with the usual age, gender and neoplastic cell characteristics (Table 3). The number of AML cases was very small (17 cases within 20 km, none within 5 km). The results for ALL were very similar to those for all AL, with the OR associated with living less than 5 km from a NPP being 2.4 [1.3–4.2] (Supporting Information Table S2).

Table 4. Distance to the nearest French nuclear power plant (NPP) and childhood acute leukemia: Geocap and incidence studies, 2002–2007, different stratified analyses

	Geocap case-control study ¹ (residence address)						Incidence study, 2002–2007 ² (town hall address)					
	<5 km vs. ≥20 km			<20 km vs. ≥20 km			<5 km			<20 km		
	Cases	Controls	OR [95% CI]	Cases	Controls	OR [95% CI]	O	E	SIR [95% CI]	O	E	SIR [95% CI]
Electrical power												
5,200–5,400 MW	3	22	1.4 [0.4–4.9]	28	303	0.9 [0.6–1.4]	3	1.8	1.7 [0.3–4.8]	27	26.2	1.0 [0.7–1.5]
3,600 MW	4	22	2.1 [0.7–6.3]*	28	325	1.0 [0.6–1.4]	3	1.9	1.6 [0.3–4.5]	27	31.6	0.9 [0.6–1.2]
2,600–2,800 MW	6	29	2.1 [0.8–5.1] [#]	33	345	1.1 [0.7–1.5]	7	3.0	2.3 [0.9–4.8]*	34	30.8	1.1 [0.8–1.5]
1,800 MW	1	7	1.4 [0.2–11.6]	10	87	1.3 [0.6–2.6]	1	0.6	1.7 [0.0–9.3]	11	7.1	1.5 [0.8–2.8]
Year												
2002	0	12	0.0	15	180	0.8 [0.5–1.5]	1	1.2	0.8 [0.0–4.5]	15	16.2	0.9 [0.5–1.5]
2003	3	15	2.1 [0.6–7.5]	18	182	1.2 [0.7–2.0]	3	1.2	2.4 [0.5–7.1]	17	16.2	1.1 [0.6–1.7]
2004	1	13	0.8 [0.1–6.4]	19	168	1.2 [0.7–2.0]	1	1.3	0.8 [0.0–4.4]	18	16.3	1.1 [0.7–1.7]
2005	1	13	0.8 [0.1–6.6]	14	161	1.1 [0.6–1.9]	0	1.2	0.0 [0.0–3.1]	17	15.5	1.1 [0.6–1.8]
2006	5	13	4.9 [1.6–14.8]*	18	175	1.1 [0.6–1.9]	5	1.2	4.1 [1.3–9.6]*	17	15.7	1.1 [0.6–1.7]
2007	4	14	3.9 [1.2–12.9]*	15	195	0.8 [0.4–1.4]	4	1.2	3.3 [0.9–8.4]*	15	15.7	1.0 [0.5–1.6]
Coastal location												
Yes	3	18	1.7 [0.5–6.0]	26	258	1.1 [0.7–1.3]	3	1.5	2.0 [0.4–5.9]	29	24.7	1.2 [0.8–1.7]
No	11	62	1.9 [1.0–3.6]*	73	802	1.0 [0.8–1.3]	11	5.9	1.9 [0.9–3.4]*	70	71.1	1.0 [0.8–1.2]
Border location												
Yes	4	19	1.9 [0.6–5.9]	17	187	0.9 [0.5–1.5]	4	1.3	3.0 [0.8–7.6]*	19	16.4	1.2 [0.7–1.8]
No	10	61	1.8 [0.9–3.6]	82	873	1.1 [0.8–1.3]	10	6.0	1.7 [0.8–3.1] [#]	80	79.3	1.0 [0.8–1.3]
Status of the Commune												
Rural	9	49	2.2 [1.0–4.7]*	49	445	1.2 [0.8–1.6]	9	3.9	2.3 [1.1–4.4]*	51	41.8	1.2 [0.9–1.6] [#]
Semiurban	3	16	2.2 [0.6–7.9]	26	388	0.8 [0.5–1.3]	3	2.5	1.2 [0.2–3.5]	26	34.6	0.8 [0.5–1.1]
Urban	2	15	1.5 [0.3–6.6]	24	227	1.3 [0.8–2.1]	2	0.9	2.1 [0.2–7.7]	22	19.4	1.1 [0.7–1.7]
Median income³ of the Commune												
< Median	11	51	2.3 [1.2–4.4]*	63	703	1.0 [0.8–1.3]	11	4.6	2.4 [1.2–4.3]*	63	64.7	1.0 [0.8–1.3]
≥ Median	3	27	1.1 [0.3–3.6]	35	352	1.1 [0.7–1.6]	3	2.8	1.1 [0.2–3.2]	36	31.0	1.2 [0.8–1.6]
Proportion of blue-collar workers in the Commune												
< Median	2	15	1.6 [0.4–7.3]	18	175	1.2 [0.7–2.1]	2	1.4	1.5 [0.2–5.2]	18	15.8	1.1 [0.7–1.8]
≥ Median	12	65	1.9 [1.0–3.5]*	81	885	1.0 [0.7–1.2]	12	6.0	2.0 [1.0–3.5]*	81	79.9	1.0 [0.8–1.3]
Proportion of baccalaureate holders in the Commune												
< Median	13	70	1.9 [1.0–3.6]*	79	819	1.0 [0.8–1.3]	13	6.0	2.2 [1.2–3.7]*	78	71.5	1.0 [0.9–1.4]
≥ Median	1	10	1.4 [0.2–11.6]	20	241	1.0 [0.6–1.6]	1	1.4	0.7 [0.0–4.1]	21	21.3	0.9 [0.5–1.3]

¹Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) estimated by logistic regression adjusted for age at the end of the year (5-year age groups for the 0–14-year-old children, 1-year age groups for the 0–4-year-old children) and *Département* of residence. ²Standardized incidence ratio (SIR) calculated as the ratio of the observed (O) to the expected (E) number of cases with Byar's approximation of 95% CI. ³Not available for Communes of less than 11 taxed households and/or where a taxpayer represents more than 80% of income.

* $p_{\text{one-sided}} < 0.05$; [#] $p_{\text{one-sided}} < 0.10$.

Table 5. Cross-classification of the 30,000 controls (2002–2007) by the distance to the nearest French NPP and by the dose based geographic zoning (DBGZ)

Distance to the nearest NPP (km)	DBGZ ¹					Total
	Reference	>0 μ Sv and ≤ 0.093 μ Sv	0.094–0.20 μ Sv	0.21–0.72 μ Sv	>0.72 μ Sv	
0–4.99	0	5	5	38	39	87
5–9.99	0	33	50	93	43	219
10–14.99	0	119	104	62	11	296
15–19.99	1	260	158	20	4	443
≥ 20	28,955	0	0	0	0	28,955
Total	28,956	417	317	213	97	30,000

¹The “DBGZ” is based on the estimated bone marrow radiation dose related to NPP gaseous discharge at the location of the Commune town hall and expressed in μ Sv. The “Reference” geographic zone of the DBGZ includes all the subjects who have a null estimated dose, considering that subjects of Communes, which town hall is located 20 km or farther away from any NPP, have a null estimated dose.

Incidence study, 2002–2007. Over the same period, 2002–2007, the incidence study included 2,831 AL cases less than 15 years old. The SIRs were very close to the OR of the contemporaneous case–control study for all the age groups and distance categories (Table 2). The logarithm of the SIR increased slightly with the inverse distance from the nearest NPP (Supporting Information Fig. 1); however, this trend was not statistically significant in the continuous model ($p_{\text{one-sided}} = 0.25$).

For the 1,159 subjects who lived within 20 km of the nearest NPP, the distances from NPP based on the coordinates of the Commune town hall used in the incidence study and on the individual coordinates used in the case–control study were highly correlated ($r = +0.97$). This finding is connected to the fact that most French NPPs are located in rural areas in which most of the dwellings are located close to the town hall.

Incidence study, 1990–2001. In the preceding period, 1990–2001, already covered by a previous analysis,³⁰ 5,356 AL cases less than 15 years old were registered in the NRCH. Among the cases, 173 lived less than 20 km from a NPP (Table 2). The SIR did not differ from one for any of the four 5-km rings around the NPPs.

Incidence study, 1990–2007. Over the whole period, 1990–2007, 272 of the 8,187 cases registered by the NRCH lived less than 20 km and 24 cases less than 5 km from a NPP. The SIR were 1.0 [0.9–1.1] and 1.1 [0.7–1.7] (Table 2). The SIR for the closest area was slightly but not significantly higher for the 0- to 4-year-age group (1.4 [0.8–2.3]; $p_{\text{one-sided}} = 0.15$).

Subgroup analyses, control of confounders and sensitivity analyses

The results were unchanged when the subjects living further than 50 km from a NPP were excluded from the case–control analysis. The SIR was very close to one (SIR = 1.05 [0.96–1.15]) for residences between 20 and 50 km from a NPP.

The stratified analyses showed that the association between AL and living within 5 km of a NPP did not vary substantially with the power of the NPP, with location on a coast or border or with the urban/rural status of the Commune (Table 4). The increased risk with living less than 5 km from a NPP appeared more marked, although not significant, in Communes with the lowest median income or lowest proportion of baccalaureate holders than in other Communes.

Adjustments for the contextual variables either separately and jointly and for the deprivation index did not change the estimates. No case and five controls lived less than 5 km from a NPP and less than 200 m from a high-voltage power line, and excluding them did not substantially modify the association with proximity to NPP (OR = 2.0 [1.1–3.6]). Considering children living less than 600 m from the lines did not change the association with NPP either (OR = 2.1 [0.7–6.4] < 600 m and OR = 1.8 [0.9–3.5] further). Using the distance between the municipality and NPP rather than individual distances led to very similar OR and SIR.

The small numbers hampered the detailed analyses by NPP or year. No specific association with living less than 5 km from a given NPP was evidenced. When each NPP was excluded, in turn, from the case–control and incidence analyses, the OR/SIR estimated on the 18 remaining NPPs was very similar to that for the 19 NPPs (Supporting Information Table S3). There was no heterogeneity of the SIRs estimated by NPP ($p = 0.13$), and the test of the hypothesis that they were all equal to one was on the borderline of statistical significance ($p = 0.07$).

Over the period, 2002–2007, AL cases living less than 5 km from a NPP were mostly diagnosed in 2003, 2006 and 2007 (Table 4). However, the results remained similar when each year of observation was excluded, in turn, from the case–control and incidence analyses. For the whole period, 1990–2007, no significant heterogeneity of the annual SIRs was evidenced ($p = 0.12$); however, the test of the hypothesis that the SIRs were all equal to one was on the borderline of significance ($p = 0.06$). When the incidence analyses were restricted to successive 6-year sliding windows over the whole

Table 6. Association between DBGZ¹ around the French NPPs and childhood acute leukemia: Geocap case-control study and incidence studies

	Case-control study, 2002–2007 ² (distance: municipality- nearest NPP)			Incidence study, 2002–2007 ³ (distance: municipality- nearest NPP)			Incidence study, 1990–2001 ³ (distance: municipality- nearest NPP)			Incidence study 1990–2007 ³ (distance: municipality- nearest NPP)		
	Cases	Controls	OR [95% CI]	O	E	SIR [95% CI]	O	E	SIR [95% CI]	O	E	SIR [95% CI]
Age < 15 years⁴												
>0.72 μSv^1	8	97	1.0 [0.5–2.1]	8	8.3	1.0 [0.4–1.9]	13	16.4	0.8 [0.4–1.4]	21	24.7	0.9 [0.5–1.3]
0.21–0.71 μSv	19	213	1.0 [0.6–1.6]	20	18.5	1.1 [0.7–1.7]	42	36.7	1.1 [0.8–1.6]	62	55.2	1.1 [0.9–1.4]
0.094–0.20 μSv	29	317	1.0 [0.7–1.5]	31	30.0	1.0 [0.7–1.5]	54	56.8	1.0 [0.7–1.2]	85	86.7	1.0 [0.8–1.2]
>0 μSv and $\leq 0.093 \mu\text{Sv}$	40	417	1.0 [0.7–1.4]	40	39.0	1.0 [0.7–1.4]	64	73.1	0.9 [0.7–1.1]	104	112.0	0.9 [0.8–1.1]
Reference	2,657	28,956	1.0									
<20 km and >0 μSv	96	1,044	1.0 [0.8–1.3]	99	95.7	1.0 [0.8–1.3]	173	182.9	1.0 [0.8–1.1]	272	278.6	1.0 [0.9–1.1]
Reference	2,657	28,956	1.0									
Age < 5 years⁴												
> 0.72 μSv^1	4	28	1.1 [0.4–3.2]	5	4.0	1.2 [0.4–2.9]	7	8.0	0.9 [0.4–1.8]	12	12.0	1.0 [0.5–1.8]
0.21–0.71 μSv	6	59	0.9 [0.4–2.0]	8	9.2	0.9 [0.4–1.7]	23	17.9	1.3 [0.8–1.9]	31	27.1	1.1 [0.8–1.6]
0.094–0.20 μSv	15	88	1.3 [0.7–2.3]	16	14.9	1.1 [0.6–1.7]	29	27.9	1.0 [0.7–1.5]	45	42.8	1.1 [0.8–1.4]
>0 μSv and $\leq 0.093 \mu\text{Sv}$	16	137	0.9 [0.5–1.5]	18	19.1	0.9 [0.6–1.5]	25	35.3	0.7 [0.5–1.1]	43	54.5	0.8 [0.6–1.1]
Reference	1,248	9,396	1.0									
< 20 km and >0 μSv	41	312	1.0 [0.7–1.4]	47	47.3	1.0 [0.7–1.3]	84	89.1	1.0 [0.8–1.1]	131	136.4	1.0 [0.8–1.1]
Reference	1,248	9,405	1.0									

¹The “DBGZ” is based on the estimated bone marrow radiation dose related to NPP gaseous discharge at the location of the Commune town hall and expressed in μSv . The “Reference” geographic zone of the DBGZ includes all the subjects who have a null estimated dose, considering that subjects of Communes, which town hall is located 20 km or farther away from any NPP, have a null estimated dose. ²Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (95% CIs) estimated by logistic regression adjusted for age at the end of the year (5-year-age groups for the 0- to 14-year-old children and 1-year-age groups for the 0- to 4-year-old children) and *Département* of residence. ³Standardized incidence ratio (SIR) calculated as the ratio of the observed (O) to the expected (E) number of cases with Byar's approximation of the 95% CI. ⁴Age at the end of the year in the Geocap study; exact age in the incidence studies.

1990–2007 period, 2002–2007 was the only period for which an association with living less than 5 km from a NPP was observed. The use of simulations resulted in similar values of the statistics and the same conclusions.

Childhood AL and DBGZ

The estimated bone marrow doses related to radioactive gaseous discharge did not result in the same categorization of the cases and controls (Table 5): 40% of the controls in the highest exposure category (>0.72 μSv) were in the 0- to 4.99-km ring, 44% in the 5- to 9.99-km ring; 11% in the 10- to 14.99-km ring and 4% in the 15- to 19.99-km ring.

No association between AL and DBGZ was observed in the case-control study or in the 2002–2007 incidence study (Table 6). The SIRs and ORs were close to one for all the DBGZ categories. The results were the same when the DBGZ categories were based on the quartiles of the control exposure distribution (not shown). Exclusion of the NPPs close to other nuclear sites did not change the results. There was no association between AL and DBGZ for the whole period, 1990–2007 (Table 6).

Discussion

The Geocap case-control study evidenced an association between childhood AL and living less than 5 km from a NPP for the 2002–2007 period. The association was also observed in the contemporaneous incidence study, but not for the previous period, 1990–2001. The use of DBGZ yielded very different results, with SIRs and ORs close to one for all the DBGZ categories. The association observed for 2002–2007 was not specific to any age group, NPP or year.

One strength of the study resides in the fact that the cases were identified by the NRCH, which has covered the entire country since 1990. The NRCH relies on about three independent notifications per case on average. Its exhaustiveness has been estimated to be 99.4%.³⁸ A further strength consists in the fact that the controls were selected from the nearly exhaustive database of taxpayer households with children. As illustrated by Table 1, the controls in the Geocap study were highly representative of the source population. Another strength of the Geocap study is the precise geocoding of the residences of cases and controls. The two complementary approaches used are sensitive to different potential sources of biases, selection of controls for the case-control study and

estimates of expected number of cases for the ecological study based on incidence data aggregated at the Commune level. The fact that both approaches resulted in almost identical findings is a strong argument in favor of the validity of the ORs and SIRs.

Adjustment for, and stratification on, age and the socioeconomic and demographic characteristics of the Commune of residence were assumed to cancel out a number of potential contextual confounders.

A limitation of our study is that the data did not enable adjustment for individual potential risk factors such as birth order, breastfeeding, day-care attendance or pesticide exposure. However, there is no obvious reason for these factors to differ within and outside the 5-km rings close to the NPPs conditionally on rural/urban status or other socioeconomic or demographic variables that were taken into account. Data on parental employment at the NPPs were not available in the Geocap study; however, an impact of parental employment on childhood leukemia is not supported by the literature.³⁹ Also, population mixing could not be evaluated in this study. However, the Geocap study allowed to account for adjustment on the proximity of high-voltage power lines.

Like most studies of childhood leukemia in the neighborhood of NPPs, the Geocap study did not have access to complete residential histories, which is an important limitation for the evaluation of the true exposure to radiation or any factor related to the proximity of NPPs. However, neither the Finnish study that collected complete residential history and computed the distance from a NPP weighted by the time spent in the house⁹ nor the Swiss study that used the addresses at birth and diagnosis⁶ revealed an association with past or cumulative proximity to NPP.

Restricting the analyses to children aged less than 5 years, who are less likely to have moved house since birth than older children, resulted in similar ORs and SIRs. Three NPPs are located close to a French border, but only the French part of the 20-km radius was considered. However, excluding the three NPPs did not markedly change the results. None of the NPPs in neighboring countries was less than 20 km from the French border.

The method used to estimate the dose of radiation delivered to bone marrow by the NPPs was based on the average annual gaseous discharge levels, discharge composition and local meteorological parameters especially prevailing winds that influence the dispersion of radionuclides. Because of the lack of data on real discharge rates, the discharge rates for carbon 14 were based on the regulatory limits. Therefore, the contribution of carbon 14 to the radiation dose may have been overestimated. However, the method was the same for all the NPPs. In consequence, the Communes are likely to have been correctly ranked within a given NPP area in terms of exposure despite the potential errors in dose estimates. Contrary to a classic assumption, Table 5 clearly illustrates that the distribution of the population in terms of the dispersion of radionuclides released into the atmosphere cannot be

represented by a simple function of the distance from the NPP. The use of the innovative DBGZ appears to be one step toward overcoming the limitations of studies using conventional circular zoning.⁴⁰ The model did not take into account liquid discharges, although their contribution to the total radiation exposure related to NPP activity may have been of the same order of magnitude as that of the gaseous discharges. The radiation doses due to liquid discharges are mainly determined by individual behaviors (food consumption and water use) and are therefore not expected to comply with geographic zoning around NPPs. Furthermore, in many situations, the doses are not expected to decrease smoothly with distance from the NPP. In addition, although the NPPs located on a coast or river may be expected to differ with regard to doses from liquid discharges, in the stratified analyses, the associations with AL were similar. Overall, the estimated doses due to NPPs were very low compared to the doses due to natural radiation sources. Such doses are not expected to result in an observable excess risk on the basis of the available evidence.⁴¹ Compared to other studies, the use of DBGZ constitutes in the authors' opinion, a major improvement. The approach used to derive DBGZ is already quite elaborated (consideration of a broad spectrum of 12 radionuclides, use of real average discharge data and local climate data, calculation of the dose to the pertinent organ, *etc.*). In future developments, DBGZ could be refined by including real discharge data for carbon 14 in the models for gaseous discharges and by accounting for the impact of liquid discharges in the determination of dose levels. Also, DBGZ could provide estimates at the place of residence rather than at the town hall. However, although DBGZ could gain in accuracy and precision, the estimates are not expected to increase to the dose ranges that could exert a noticeable effect on leukemia risk according to predictive models.

In the authors' previous multisite incidence studies,^{29,30} no association between proximity to NPPs and AL was observed. This was in line with most multisite studies^{1,2,8,12} and is also in line with the results of the authors' incidence analysis over the whole period, 1990–2007. In Germany, the KiKK case-control study of children aged less than 5 years evidenced an association between AL and NPP proximity.²⁵ However, there are several important differences between those results and the results of our study. The German incidence study showed that incidence rates were higher specifically in the 0- to 4-year-age group,⁴² which was not the case in this study. In the German study, the risk estimates obtained in the incidence analysis²⁶ also appeared to be lower than those obtained with the case-control approach²⁵; however, in our study, the estimates obtained with the two approaches were very similar. In the German study, the estimated risk in the 5-km ring was highly sensitive to whether or not the Krummel NPP was included,⁸ whereas no noteworthy difference between the NPPs was observed in our study. A reassessment of the KiKK results showed the marked impact of the urban/rural status of the residence area

on the estimated risk,⁴³ whereas no noteworthy difference was observed in our study. In the KiKK study, an increasing trend with the inverse distance from the sites, considered as a continuous variable, was reported; the trend was not detected when the distance was categorical.²⁵ In the Geocap study, a slight but nonsignificant increasing trend of the OR and SIR with inverse distance was observed.

Overall, the results suggest a possible excess risk of AL in the close vicinity of French NPPs in 2002–2007. The increased incidence observed at less than 5 km from the NPPs in the Geocap study only partially supports the recent German findings as the increase was limited to recent years and was not specific to the youngest children. The absence of any association with DBGZ, which is assumed to reflect the distribution of gaseous radiation discharged from NPPs, may indicate that the association observed with distance <5 km over 2002–2007 and particularly in 2006–2007 is not explained by NPP gaseous discharges. Overall, the results suggest a potential excess risk over

2002–2007 that may be due to unknown factors related to the proximity of NPPs. Among the potential factors are population mixing and exposures to physical agents, including natural or man-made exposures to radiation not modeled by the DBGZ. Overall, the findings call for investigation for potential risk factors related to the vicinity of NPP and for collaborative analysis of all the evidence available from multisite studies conducted in various countries.

Acknowledgements

The authors are particularly grateful to Olivier Lamy and Mathieu Carrère (GEOCIBLE), who carefully ensured all the geocoding, and the Institut Géographique National (IGN), which made precise maps available for the whole country. The authors are also grateful to Magda Tomasini and Laurent Auzet (INSEE), who conducted the control sampling, and Aline Morin (IRSN), who conducted the DBGZ, all the NRCH research assistants who collected the cases' addresses and the pediatric oncology teams for their help in data collection.

References

- Bithell JF, Keegan TJ, Kroll ME, Murphy MFG, Vincent TJ. Childhood leukaemia near British nuclear installations: methodological issues and recent results. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132:191–7.
- Laurier D, Jacob S, Bernier MO, Leuraud K, Metz C, Samson E, Laloi P. Epidemiological studies of leukaemia in children and young adults around nuclear facilities: a critical review. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132:182–90.
- Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Tenth report. The incidence of childhood cancer around nuclear installations in Great Britain. *J Radiol Prot* 2005;25:335–6.
- Michaelis J, Keller B, Haaf G, Kaatsch P. Incidence of childhood malignancies in the vicinity of west German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* 1992;3:255–63.
- McLaughlin JR, Clarke EA, Nishri ED, Anderson TW. Childhood leukemia in the vicinity of Canadian nuclear facilities. *Cancer Causes Control* 1993;4:51–8.
- Spycher BD, Feller M, Zwahlen M, Rössli M, von der Weid NX, Hengartner H, Egger M, Kuehni CE. Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2011;40:1247–60.
- Jablón S, Hrubec Z, Boice JDJ. Cancer in populations living near nuclear facilities. A survey of mortality nationwide and incidence in two states. *JAMA* 1991;265:1403–8.
- Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Fourteenth report. available on http://www.comare.org.uk/press_releases/documents/COMARE14report.pdf. Further consideration of the incidence of childhood leukaemia around nuclear power plants in Great Britain. Health Protection Agency, Chilton 2011.
- Heinävaara S, Toikkanen S, Pasanen K, Verkasalo PK, Kurttilä P, Auvinen A. Cancer incidence in the vicinity of Finnish nuclear power plants: an emphasis on childhood leukemia. *Cancer Causes Control* 2010;21:587–95.
- Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R, Michaelis J. An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* 1998;9:529–33.
- Mangano JJ, Sherman J, Chang C, Dave A, Feinberg E, Frimer M. Elevated childhood cancer incidence proximate to U.S. nuclear power plants. *Arch Environ Health* 2003;58:74–82.
- Laurier D, Hémon D, Clavel J. Childhood leukaemia incidence below the age of 5 years near French nuclear power plants. *J Radiol Prot* 2008;28:401–3.
- Waller LA, Turnbull BW, Gustafsson G, Hjalmarsson U, Andersson B. Detection and assessment of clusters of disease: an application to nuclear power plant facilities and childhood leukaemia in Sweden. *Stat Med* 1995;14:3–16.
- Goldsmith JR. Nuclear installations and childhood cancer in the UK: mortality and incidence for 0–9-year-old children, 1971–1980. *Sci Total Environ* 1992;127:13–35, 43–55.
- Sharp L, Black RJ, Harkness EF, McKinney PA. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in the vicinity of nuclear sites in Scotland, 1968–93. *Occup Environ Med* 1996;53:823–31.
- Bithell JF, Dutton SJ, Draper GJ, Neary NM. Distribution of childhood leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas near nuclear installations in England and Wales. *BMJ* 1994;309:501–5.
- Heasman M, Kemp I, Urquhart J, Black R. Childhood leukaemia in northern Scotland. *Lancet* 1986;1:266.
- Black RJ, Sharp L, Harkness EF, McKinney PA. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma: incidence in children and young adults resident in the Dounreay area of Caithness, Scotland in 1968–91. *J Epidemiol Community Health* 1994;48:232–6.
- Hoffmann W, Dieckmann H, Dieckmann H, Schmitz-Feuerhake I. A cluster of childhood leukemia near a nuclear reactor in northern Germany. *Arch Environ Health* 1997;52:275–80.
- Hoffmann W, Terschueren C, Richardson DB. Childhood leukemia in the vicinity of the Geesthacht nuclear establishments near Hamburg, Germany. *Environ Health Perspect* 2007;115:947–52.
- Kinlen L. Childhood leukaemia, nuclear sites, and population mixing. *Br J Cancer* 2011;104:12–18.
- Kinlen L. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1995;71:1–5.
- Kinlen LJ, Dickson M, Stiller CA. Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Sellafield nuclear site. *BMJ* 1995;310:763–8.
- Dickinson HO, Parker L. Quantifying the effect of population mixing on childhood leukaemia risk: the Seascale cluster. *Br J Cancer* 1999;81:144–51.
- Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S, Blettner M. Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. *Int J Cancer* 2008;122:721–6.
- Kaatsch P, Spix C, Jung I, Blettner M. Childhood leukemia in the vicinity of nuclear power plants in Germany. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105:725–32.
- Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Blettner M. Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980–2003. *Eur J Cancer* 2008;44:275–84.
- Kinlen L. A German storm affecting Britain: childhood leukaemia and nuclear power plants. *J Radiol Prot* 2011;31:279–84.
- White-Koning ML, Hémon D, Laurier D, Tirmarche M, Jouglé E, Goubin A, Clavel J. Incidence of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear sites in France, 1990–1998. *Br J Cancer* 2004;91:916–22.
- Evrard A, Hémon D, Morin A, Laurier D, Tirmarche M, Backe J, Chartier M, Clavel J. Childhood leukaemia incidence around French nuclear installations using geographic zoning based on gaseous discharge dose estimates. *Br J Cancer* 2006;94:1342–7.
- Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J. Incidence of childhood cancer in France: national children cancer

- registries, 2000–2004. *Eur J Cancer Prev* 2010;19: 173–81.
32. Morin A, Backe J. Programme environnement et santé 1999. Une estimation de l'exposition du public due aux rejets radioactifs des centrales nucléaires. *Note Technique SEGR/SAER/02-51 Indice 1. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, Juillet 2002.*
 33. Breslow NE, Day NE. Statistical methods in cancer research. Volume II: The design and analysis of cohort studies. *IARC Sci Publ* 1987;2: 1–406.
 34. Bellec S, Baccaïni B, Goubin A, Rudant J, Ripert M, Hémon D, Clavel J. Childhood leukaemia and population movements in France, 1990–2003. *Br J Cancer* 2008;98:225–31.
 35. Faure C, Mollié A, Bellec S, Guyot-Goubin A, Clavel J, Hémon D. Geographical variations in the incidence of childhood acute leukaemia in France over the period 1990–2004. *Eur J Cancer Prev* 2009;18:267–79.
 36. Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C, Kelsh MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. childhood leukemia-EMF study group. *Epidemiology* 2000; 11:624–34.
 37. Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J, Linet M, McBride M, Michaelis J, Olsen JH, Tynes T, Verkasalo PK. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000;83:692–98.
 38. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Vilmer E, et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: national registry of childhood leukaemia and lymphoma, 1990–1999. *Eur J Cancer Prev* 2004;13:97–103.
 39. Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE). Seventh report. available on <http://www.comare.org.uk/reports/comare7threport.pdf>. Parents occupationally exposed to radiation prior to the conception of their children. A review of the evidence concerning the incidence of cancer in their children (Chairman: Professor B. A. Bridges Obe). National Radiological Protection Board, 2002.
 40. Wing S, Richardson DB, Hoffmann W. Cancer risks near nuclear facilities: the importance of research design and explicit study hypotheses. *Environ Health Perspect* 2011;119:417–21.
 41. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation UNSCEAR Report 2000, Sources and effects of ionizing radiation, vol. I Sources, Annex B Exposure from natural radiation sources. United Nations, 2000; 83–156.
 42. Grosche B. The 'kinderkrebs in der umgebung von kernkraftwerken' study: results put into perspective. *Radiat Prot Dosimetry* 2008;132: 198–201.
 43. Strahlenschutzkommission (SSK). Bewertung der epidemiologischen studie zu kinderkrebs in der umgebung von kernkraftwerken (KiKK study). Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Heft 2009;58. available on <http://www.ssk.de/de/werke/2008/volltext/ssk0815.pdf>.



Installations nucléaires de base et leucémies de l'enfant

Rapport du groupe
de travail pluraliste
présidé par M^{me} Sommelet
Avril 2011

à l'initiative de :



AVANT-PROPOS

À la suite des inquiétudes suscitées en 2007 par des publications allemandes faisant état d'une augmentation d'incidence des leucémies de l'enfant âgé de moins de 4 ans dans un périmètre de 5 km autour des centrales nucléaires, l'Autorité de Sûreté Nucléaire, la Direction Générale de la Santé et la Direction Générale de la Prévention des risques ont proposé la création d'un groupe de travail technique, pluraliste, indépendant ayant les missions suivantes : - porter un avis sur les connaissances épidémiologiques disponibles concernant les effets des installations nucléaires de base sur le risque éventuel de leucémies de l'enfant; - définir des axes de travail à poursuivre ou à développer, tenant compte de l'ensemble des facteurs génétiques et environnementaux; - contribuer à la transmission d'une information claire, transparente et régulière à la société civile.

Le caractère inter et pluridisciplinaire du groupe de travail, rassemblant des spécialistes de l'industrie nucléaire, des épidémiologistes, des hémato-oncopédiatres, des représentants de milieux associatifs et de la société civile a permis de constituer un lieu d'échanges, de critiques et de propositions, dans un domaine encore dominé par l'incertitude.

L'un des enjeux essentiels auxquels ce groupe pluraliste a dû faire face était de faire coexister des participants de compétences et de sensibilités, certes complémentaires, mais aussi culturellement différentes. Tout au long du travail du groupe, cette nécessaire compréhension mutuelle entre experts de disciplines différentes et entre non spécialistes a été un « fil rouge ».

Le lecteur non averti pourrait penser – en raison du nombre de réunions tenues et de l'éventail très complet des participants – qu'il trouvera dans ce rapport la réponse à la question principale ayant justifié initialement la création du groupe, à savoir : « Existe-t-il une relation entre les installations nucléaires de base et le risque de leucémies chez l'enfant ? », mais aussi à l'ensemble des questions que se posent inmanquablement les parents d'un enfant atteint de leucémie : pourquoi ? Quelles sont les causes de cette maladie : l'industrie nucléaire ? Les produits chimiques ? La pollution ? L'alimentation ? En sommes nous responsables ? Il est difficile de répondre de façon formelle à ces questions, en raison de l'hétérogénéité des leucémies, de l'intrication possible de plusieurs facteurs étiologiques, de la complexité méthodologique des études.

Les leucémies de l'enfant représentent 30 % des cancers de l'enfant (470 nouveaux cas par an de 0 à 14 ans et 80 de 15 à 19 ans, en France). Des progrès thérapeutiques considérables sont notés depuis 30 ans avec un taux de guérison de 80 % dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (75 % de l'ensemble) et de 60 % dans les leucémies aiguës myéloblastiques. Mais les facteurs de risque demeurent mal connus, qu'ils soient génétiques (5 %) ou liés à l'environnement.

Le développement de l'industrie nucléaire a régulièrement suscité depuis les années 80 des interrogations dans le grand public quant à son impact sur la santé. Ravivées à chaque incident par les médias de plus en plus rapides dans leur transmission des informations, ces interrogations deviennent facilement des inquiétudes, auxquelles il convient de savoir répondre par une information transparente, compréhensible et régulière.

En ce qui concerne l'existant, ce rapport dresse un état des lieux des connaissances sur les leucémies de l'enfant, avec un bref rappel sur leur hétérogénéité et leur développement multi-étapes caractérisées par des anomalies génétiques successives, dont la première survient probablement in utero (1 % des nouveau-nés ?), constituant un clone préleucémique dont l'évolution peut se faire dans 1 % de ces cas vers une leucémie sous l'effet de facteurs associant l'environnement, le rôle de gènes de prédisposition, une dysrégulation immunitaire... Cependant, aucune étude épidémiologique n'a été ciblée sur le rapport possible entre les caractéristiques moléculaires des leucémies et le rôle de tel ou tel facteur étiologique.

Les connaissances actuelles sur les effets des radiations ionisantes à faible dose ne permettent pas de conclure à une relation causale et les rares agrégats de leucémies à proximité de certaines installations nucléaires demeurent inexpliqués. La poursuite et le développement des recherches épidémiologiques en cours, couplés avec l'étude des expositions à d'autres substances cancérigènes potentielles et des facteurs génétiques favorisant la leucémogénèse, doivent être soutenus.

En ce qui concerne les sites nucléaires d'intérêt pour de telles études, il a été proposé de recenser les catégories à prendre en compte et d'en identifier les caractéristiques (sites, installations, étude des rejets) tout en développant une pédagogie sur le lien entre ces données perçues ou non comme sources de risque par le public et les facteurs de risque retenus par le groupe de travail.

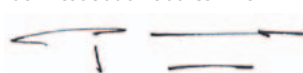
Le rapport se termine par les principales recommandations suivantes :

- définir la méthodologie permettant l'établissement d'une liste de sites nucléaires, sinon exhaustive, du moins parfaitement caractérisée et adaptée à la poursuite des études épidémiologiques ultérieures;
- soutenir et développer les études épidémiologiques permettant de disposer de données complémentaires sur l'impact des radiations ionisantes à faible dose et des facteurs environnementaux et génétiques sur la leucémogénèse, en tenant compte des caractérisations génomiques des hémopathies malignes de l'enfant;
- renforcer et développer la coopération et la veille scientifique internationale;
- créer un groupe de réflexion sur l'information et les modalités de la communication du risque, en associant des experts de la santé et des sciences humaines et sociales ainsi que des représentants de la société civile, ceci afin de développer la confiance du public en alliant pédagogie, technicité et humanité.

En conclusion, l'information du public, en réponse à ses interrogations, est au prix de ce partage des connaissances, de la clarification des termes spécialisés et de leur expression en termes compréhensibles.

Philippe UNWIN
Délégué Général
de l'Association Source Vive

Professeur Danièle SOMMELET
Présidente du groupe de travail



INTRODUCTION

Le rôle cancérogène possible de nombreux agents de l'environnement qu'ils soient physiques, chimiques ou infectieux, la découverte d'agrégats de cancers pédiatriques et les hypothèses d'un lien causal avec l'environnement, font naître des inquiétudes souvent vives dans la société civile, chez les parents et les professionnels, exprimant de plus en plus le droit citoyen à l'information et à la compréhension des études et des résultats obtenus par les experts.

Le niveau de compétence et de crédibilité prêté par l'opinion publique aux différentes catégories d'acteurs concernés selon les thématiques en cause ne peut être amélioré que par une évolution des méthodes pédagogiques; le contenu de l'information doit être formulé à partir des travaux de comités d'experts pluridisciplinaires et pluralistes, proposant les axes de travail jugés nécessaires, en lien avec les représentants de la société civile. Ainsi, la concertation pluridisciplinaire instaurée en amont de l'étude d'un problème réel ou potentiel, indépendant des parties prenantes, permet d'informer la population, de lui faire comprendre, le cas échéant, certaines incertitudes et nuances et évite d'entretenir un éventuel doute sur la validité des données présentées.

Un excès de précaution pourrait engendrer des craintes sans informer toujours suffisamment, risquant ainsi d'entretenir la défiance et la perception d'un mépris de l'accès des citoyens à la compréhension des travaux.

Les incertitudes sur les conséquences sanitaires, notamment celles concernant le risque de cancer potentiellement lié aux radiations ionisantes, aux lignes à haute tension, aux champs électromagnétiques, à la pollution, aux infections... nécessitent la mise en place d'études relevant d'une expertise pluridisciplinaire et pluraliste et d'une communication objective, ne masquant pas les éventuelles contradictions, et régulièrement mise à jour. La recherche sur les interactions gènes-environnement devrait notamment contribuer à mieux appréhender les responsabilités de certains facteurs environnementaux et d'éventuelles prédispositions génétiques à l'action de ces facteurs.

Existe-t-il une relation entre les installations nucléaires de base et le risque de leucémie chez l'enfant ? Une question sans réponse formelle en dehors des expositions à fortes doses et forts débits de dose. De nombreuses autres causes génétiques et environnementales méritent d'être étudiées afin de ne pas entretenir de confusion. L'hétérogénéité moléculaire des leucémies doit sans doute être prise en compte dans l'interprétation des données.

En dépit de cette complexité, les citoyens ont besoin de bénéficier d'une information non biaisée, compréhensible, nécessitant de la part des scientifiques un effort pour répondre à leurs attentes, légitimes, dans une société consciente de ses « droits à savoir », mais aussi avide d'humanité et de confiance.

INTRODUCTION	3
CHAPITRE 1	
> PRÉSENTATION DU GROUPE DE TRAVAIL INTITULÉ « INSTALLATIONS NUCLÉAIRES DE BASE ET LEUCÉMIES DE L'ENFANT »	
1.1. Contexte	6
1.2. Constitution du Groupe de travail pluraliste	9
1.2.1. Lettre de mission	12
1.3. La démarche de travail du GT	10
1.3.1. Introduction	10
1.3.2. Les réunions du GT	12
1.3.3. Les éléments principaux à retenir au fil des réunions de travail	14
1.3.4. Séminaire « Childhood leukaemia, mechanisms and causes » du 3 novembre 2009	15
CHAPITRE 2	
> LES LEUCÉMIES AIGÜES DE L'ENFANT : DES MALADIES HÉTÉROGÈNES	
2.1. Introduction	16
2.2. Rappel épidémiologique : incidence, survie	16
2.3. Stratification des leucémies aiguës	17
2.3.1. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)	17
2.3.2. Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)	18
2.4. Développement multi-étapes des leucémies	19
2.5. Des questions	22
CHAPITRE 3	
> CONNAISSANCES SUR LES FACTEURS DE RISQUE DES LEUCÉMIES DE L'ENFANT	
3.1. Expositions aux rayonnements ionisants	24
3.1.1. Connaissances sur la relation entre rayonnements ionisants et leucémies infantiles	24
3.1.2. Expositions aux rayonnements ionisants d'origine naturelle	24
3.1.3. Expositions médicales diagnostiques aux rayonnements ionisants	25
3.2. Expositions aux radiations non ionisantes	26
3.3. Facteurs infectieux	26
3.4. Expositions aux pesticides	27
3.5. Expositions aux hydrocarbures	27
3.6. Proximité d'installations non nucléaires	27
CHAPITRE 4	
> PROXIMITÉ D'INSTALLATIONS NUCLÉAIRES ET LEUCÉMIES AIGÜES DE L'ENFANT : REVUE RÉCENTE DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES	28
CHAPITRE 5	
> INSTALLATIONS ET REJETS RADIOACTIFS	
5.1. Réflexion sur l'identification des sites d'intérêt	30
5.1.1. Besoin identifié	30
5.1.2. Objectifs	30
5.1.3. Création d'un sous groupe	31
5.1.4. Démarche et étapes	31
5.1.5. Moyens nécessaires et délais	32
5.1.6. Identification des caractéristiques d'intérêt des sites	33
5.2. Les rejets en France	34

5.2.1 Les radionucléides rejetés	34
5.2.2 Les activités rejetées	34
5.2.3 Comptabilisation des rejets	35
5.2.4 Caractère discontinu des rejets	35
5.3. Comparaison France /Allemagne	35
5.3.1 Les différents types d'installations	35
5.3.2 Contrôle des rejets	36
5.3.3 Comptabilisation des rejets	36

CHAPITRE 6

> ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN COURS

6.1. Études épidémiologiques françaises	37
6.1.1. Les enquêtes cas-témoins	37
6.1.2 Les études écologiques	38
6.1.3 GEOCAP	38
6.1.4 Étude de l'agrégation spatio-temporelle et détection d'agrégats	39
6.1.5 La « cohorte-enfant-scanner »	39
6.1.6 L'étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe)	40
6.2. Les études en cours à l'étranger et au niveau international	40
6.2.1 Consortium International sur les leucémies infantiles (CLIC)	40
6.2.2 Consortium International des Cohortes sur les Cancers Infantiles (I4C)	41
6.2.3 Projet européen de cohorte sur les expositions aux scanners durant l'enfance	41
6.2.4. Études en cours en Allemagne	41
6.2.5. Autres études	42

CHAPITRE 7

> RÉFLEXION SUR L'INFORMATION ET LA COMMUNICATION

7.1. Contexte	43
7.2. Besoins de savoir exprimés par les parents d'enfants atteints de cancer et les pédiatres cancérologues	44
7.3. Le point de vue associatif (ACRO) : De la clarté et de la transparence	44
7.4. Information et communication : rappel de quelques principes	45

CHAPITRE 8

> PISTES IDENTIFIÉES PAR LE GT EN VUE D'ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES

8.1. Soutien aux études sur les risques des radiations ionisantes aux faibles doses	46
8.2. Identification et caractérisation des sites nucléaires d'intérêt	46
8.3. Caractérisation clinico-biologique des leucémies	47
8.4. Recherche sur les causes des leucémies- autres facteurs étiologiques et mécanismes	47
8.5. Former, informer et communiquer : réflexions préliminaires	48
8.6. Favoriser la mise en place d'une structure de veille scientifique et la coopération internationale	49

ANNEXE 1 : Lettre de mission adressée à Madame D. SOMMELET	52
ANNEXE 2 : Contribution de l'UNAPECLE	54
ANNEXE 3 : Contribution de la SFCE	55
BIBLIOGRAPHIE	56
LISTE DES ACRONYMES	63

PRÉSENTATION DU GROUPE DE TRAVAIL INTITULÉ « INSTALLATIONS NUCLÉAIRES DE BASE ET LEUCÉMIES DE L'ENFANT ».

1

1.1. Contexte

Les leucémies aiguës représentent 30 % des cancers de l'enfant. Leur incidence annuelle en France est de 470 nouveaux cas de 0 à 14 ans, taux stable depuis la mise en place du Registre National des hémopathies de l'enfant en 1990 ; environ 80 nouveaux cas par an sont observés de 15 à 19 ans. 85 % des leucémies sont de type lymphoblastique [LAL] avec un pic de fréquence de 2 à 4 ans et 15 % sont de type myéloblastique [LAM] sans pic d'âge.

Des progrès thérapeutiques considérables ont été réalisés depuis 30 ans, permettant d'obtenir un taux actuel de guérison de 80 % dans les LAL et de 60 % dans les LAM. Ceci a été rendu possible par l'adaptation progressive des protocoles thérapeutiques à la classification pronostique clinique, biologique et moléculaire de la maladie. Rappelons en outre que l'organisation de la cancérologie pédiatrique, dès la fin des années soixante-dix dans les pays industrialisés, a largement facilité le développement de la recherche clinique et l'accès à des soins de qualité.

Les facteurs de risque des leucémies demeurent très mal connus en dépit de nombreuses études consacrées au rôle de facteurs génétiques (5 % des cas) ou liés à l'environne-

ment, incluant les radiations ionisantes dans des conditions diverses d'exposition avérée ou potentielle.

Les risques cancérogènes d'une exposition aux radiations ionisantes dépendent de nombreux facteurs : dose, débit de dose, type de radiations, exposition aiguë ou chronique, sensibilité des organes/tissus/cellules, type de lésions induites, notamment génomiques, des modalités des mécanismes de réparation de l'ADN ou d'élimination de certains clones cellulaires, des facteurs génétiques, physiques, chimiques, susceptibles d'additionner leurs effets.

Dans le cadre de la radioprotection, on définit généralement les notions de fortes doses (> 1 Sievert¹ (Sv)), de faibles doses (< 100 millisievert (mSv)) et de très faibles doses (< 1 mSv). Pour ce qui est des doses attribuables aux rejets des installations nucléaires, on est dans le domaine des très faibles doses, (ordre de grandeur de quelques microSv à quelques dizaines de microSv). Cette notion de dose est souvent difficile à appréhender par le public.

Après exposition aiguë à des doses supérieures à 50 mSv chez l'enfant et de 100 mSv chez l'adulte, l'augmentation du risque de cancer et de leucémie a été démontré chez les survivants des bombardements atomiques

¹ Le sievert (Sv) exprime la dose efficace reçue par un individu prenant en compte la qualité du rayonnement et son efficacité biologique. Le gray (Gy) est la dose physique absorbée. En imagerie et en radiothérapie classique, 1 Gy peut-être considéré comme équivalent à 1 Sv.



d'Hiroshima et de Nagasaki, les leucémies apparaissent surtout chez l'enfant de moins de 5 ans dans les 2 à 5 ans après l'exposition avec un risque persistant pendant plusieurs dizaines d'années.

En dépit de biais possibles, la contamination due à l'accident de Tchernobyl a augmenté le risque de leucémie durant les onze années suivant l'accident, chez les enfants âgés de 0 à 5 ans vivant à proximité de Tchernobyl au moment de l'accident et exposés à des doses à la moelle osseuse excédant 10 mGy (équivalent à peu près à 10 mSv). Il s'agissait surtout de leucémies aiguës myéloblastiques (Noschchenko et al. 2010). Rappelons une nouvelle fois le caractère parcellaire des informations succédant à l'accident de Tchernobyl.

Après irradiation thérapeutique localisée pour cancer, à des doses en règle supérieures à 20 Gy (12 Gy en 3 jours en cas d'irradiation corporelle totale avant greffe de moelle osseuse), le risque de leucémie secondaire est connu, mais il faut tenir compte de la pathologie pré-existante (un premier cancer en général), du volume irradié et de la chimiothérapie habituellement associée.

Après examen(s) radiologique(s) (quelques mSv à quelques dizaines de mSv) chez les femmes enceintes, le risque relatif de cancer chez l'enfant était de 1.47 dans l'Oxford Study of Childhood Cancer publiée en 1975 ; ces données sont controversées dans des études ultérieures. Des travaux sont toujours en cours sur les effets délétères possibles de l'exposition des enfants aux examens radiologiques ; l'analyse des données de la « cohorte enfant scanner » récemment mise en place en France par l'IRSN contribuera à la réflexion, tenant compte des recommandations et des évolutions technologiques associées à ces examens radiologiques.

Le développement de l'industrie nucléaire a induit depuis les années 80 des interrogations sur les conséquences des

accidents possibles et sur les agrégats de leucémies de l'enfant constatés autour de quelques installations nucléaires. L'hypothèse d'une relation directe entre leucémie et site nucléaire n'est cependant pas confirmée. Ceci peut s'expliquer par la complexité et l'hétérogénéité des caractéristiques des sites et des méthodologies utilisées dans les études épidémiologiques, mais aussi par la faiblesse des doses à la population voisine.

Il faut noter que la dose moyenne efficace reçue par la population française correspond approximativement à 3,3 mSv/an en additionnant le radon (1,4 mSv), les radiations médicales (0,8 mSv), telluriques (0,5 mSv), cosmiques (0,3 mSv) et les rejets des centrales nucléaires (< 0,1 mSv). Comme élément de contexte supplémentaire, il est à noter que la limite de dose autorisée pour les personnes exposées professionnellement est de 20 mSv/an et pour le public de 1mSv/an.

L'existence d'un seuil et la nature de la relation « doses-effets » est toujours débattue pour les très faibles doses. Ajoutons qu'il n'est pas exclu de démontrer dans l'avenir le rôle possible des radiations ionisantes (naturelles et/ou provenant de sites nucléaires) sur la cellule-souche hématopoïétique du fœtus humain (du fait de la plus grande sensibilité à cette période de la vie) et l'apparition d'un clone préleucémique, source de transformation post-natale possible.

On conçoit les interrogations de la population et plus particulièrement des parents d'enfants malades, parfois persuadés ou du moins interrogatifs sur la véracité d'informations jugées souvent insuffisantes, partiales, hésitantes, peu compréhensibles et suspectes de cacher « la vérité ».

Les craintes des parents et de la population sont exprimées à titre collectif, mais aussi sous la forme de nombreuses questions posées à leur(s) médecin(s) (libéral, hospitalier, de PMI, d'éducation nationale) insuffisamment

informé(s) sur le fond et insuffisamment formé(s) à ce type de communication sur les interactions possibles entre la santé et l'environnement.

La transmission très rapide des informations par les médias peut soulever des inquiétudes dans la population comme ce fut le cas en **Grande-Bretagne**, puis en **France**, autour de l'usine de retraitement des combustibles irradiés de La Hague (1990-1998) : un risque accru de leucémies chez les enfants et les jeunes de moins de 25 ans était évoqué dans une zone de 10 km autour du site, mais l'effectif étant faible, ce risque n'était pas significatif, même s'il en était proche, et l'étude se poursuit après avoir mis en place un registre des cancers de la Manche.

Ajoutons que dans ces deux pays (France et Grande-Bretagne), les études publiées au voisinage de plusieurs sites nucléaires (multi-sites) ne constatent pas d'augmentation significative de l'incidence des leucémies aiguës ; ceci ne suffit pas à affirmer l'absence de risque, mais conduit à renforcer la méthodologie des études. En effet, répondre à la population par l'absence de preuve conduit tout naturellement à faire émettre des doutes sur la valeur des études et à entretenir les questions suivantes :

- quelles sont les autres causes possibles des leucémies (éventuellement associées au rôle des radiations ionisantes en provenance des sites nucléaires ou aux effets indirects de la construction des sites) ?
- les radiations ionisantes, même à très faibles doses, peuvent-elles avoir d'autres conséquences sur la santé ?

En Allemagne, le problème rebondit le 10 décembre 2007, à la suite d'un communiqué de presse de l'Office Fédéral de protection contre les rayonnements ionisants

(Bundesanstalt für Strahlenschutz, BfS) présentant les résultats d'une étude réalisée par le Bureau d'enregistrement des cancers de l'enfant (Kinderkrebsregister) de l'Université de Mayence. Il fait état d'un excès de leucémies aiguës chez l'enfant âgé de 0 à 4 ans dans un périmètre de 5 km autour des centrales nucléaires allemandes. Il s'agit alors d'un résultat purement descriptif et non de l'établissement d'une relation causale. Ce communiqué fait suite à des études réalisées autour de la centrale nucléaire de Krümmel, ayant débuté entre 1992 et 1997, puis à des études multi-sites, incluant une étude cas-témoins chez les enfants âgés de moins de 5 ans (étude KiKK). Outre une augmentation d'incidence des leucémies dans ce périmètre, les auteurs notent une décroissance du risque avec l'éloignement des sites.

Des analyses complémentaires ont été commanditées, mais pour des raisons méthodologiques, elles n'ont pas permis de fournir d'information sur les causes potentielles de cette observation (ni pour ce qui est de l'exposition aux radiations ionisantes ni pour d'autres facteurs).

Les données recueillies en Allemagne et les conséquences médiatiques de leur publication ont conduit l'Autorité de Sûreté Nucléaire (ASN) à saisir l'IRSN² et l'InVS³ et à contacter le comité des experts de l'article 31 du traité Euratom pour recueillir leur avis sur les données allemandes. L'IRSN et l'InVS adressent à l'ASN, la DGS⁴ et la DPPR⁵ une note commune préconisant la réalisation d'une revue analysant les connaissances sur les causes des leucémies de l'enfant et plus particulièrement sur le rôle de l'exposition aux rayonnements ionisants à proximité des installations nucléaires. L'IRSN et l'InVS proposent également la création d'un groupe de travail pluraliste et indépendant consacré à cette thématique.

² IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

³ InVS : Institut de veille sanitaire

⁴ DGS : Direction générale de la santé

⁵ DGPR : Direction générale de la prévention des risques



En mars 2008 est présentée la revue analysant les études épidémiologiques concernant les leucémies de l'enfant et du jeune adulte (moins de 25 ans) à proximité des installations nucléaires, dont les résultats étaient disponibles (IRSN 2008) : 198 sites nucléaires répartis dans dix pays. Cette revue propose une graduation à 4 niveaux de l'existence d'excès de leucémies infantiles autour des sites : pas d'excès observé, excès non confirmé, excès possible et excès confirmé. Trois excès sont considérés comme **possibles** (dont la Hague) et trois excès comme des agrégats **confirmés** (Sellafield, Dounreay et Krüemmel).

L'analyse des 25 études multi-sites publiées, ne fait pas ressortir d'excès de risque de leucémie chez les enfants, à l'exception de l'étude allemande focalisée sur les enfants de moins de 5 ans.

Cette revue, ciblée sur 10 pays sur les 35 concernés par l'industrie nucléaire, conclut à la grande diversité des approches et des choix méthodologiques utilisés, à la nécessité de réaliser des études analytiques (et pas seulement descriptives) à grande échelle, nationales ou internationales, permettant si possible d'expliquer les excès localisés observés et d'améliorer les connaissances sur les autres causes des leucémies de l'enfant, génétiques et environnementales.

Ces recommandations ont conduit l'ASN à proposer la constitution d'un groupe de travail pluraliste chargé d'approfondir les connaissances sur ce sujet, de définir des axes de travail à poursuivre et/ou à développer et de proposer la transmission à la population d'informations claires et compréhensibles.

1.2. Constitution du Groupe de travail pluraliste

Deux réunions rassemblant les administrations concernées par l'opportunité d'engager une réflexion sur la situation française ont eu lieu le 12 mars et le 10 juillet 2008 à l'ASN. À l'issue de celles-ci, il a été proposé la création :

- d'un **groupe de travail technique pluraliste indépendant** ayant les missions suivantes :
 - porter un avis sur l'état des connaissances épidémiologiques disponibles sur les effets des installations nucléaires de base (INB) en privilégiant le risque de leucémie de l'enfant ;
 - définir les champs et études nécessaires pour améliorer les données acquises ;
 - contribuer à la transmission d'une information claire, transparente, régulière, à la société civile.

- d'un **comité de programmation et de suivi des travaux** rassemblant les instances institutionnelles (ASN, DGS, DGPR, AFSSET⁶, INCa⁷), les organismes d'expertise (IRSN, InVS, INSERM⁸) et les milieux associatifs (ANCCLI⁹, SFCE¹⁰, associations de parents d'enfants atteints de leucémie, associations de protection de l'environnement, etc.).

Une lettre de mission cosignée par l'ASN, la DGS et la DGPR portant création de ce groupe de travail pluraliste a été adressée au Président pressenti, D. SOMMELET, Professeur Émérite de pédiatrie au CHU de Nancy, indépendante des organismes précités (18 août 2008).

6 AFSSET : Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement

7 INCa : Institut National du Cancer

8 INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

9 ANCCLI : Association Nationale des Commissions et Comités Locaux d'Information

10 SFCE : Société française des cancers de l'enfant

1.2.1. Lettre de mission

Le groupe de travail (GT) est intitulé « Groupe de travail technique pluraliste sur les risques de cancer et de leucémies autour des centrales nucléaires ».

Il est demandé dans la lettre de mission (annexe 1) :

- de constituer ce groupe en associant des experts français et étrangers, de compétences et sensibilités complémentaires ;
- d'élaborer des recommandations pour améliorer les connaissances disponibles sur les relations entre les leucémies de l'enfant et les Installations Nucléaires de Base (en particulier sur le rôle des radiations ionisantes à très faibles doses).

Celles-ci seront rendues publiques.

- de transmettre et de présenter l'état d'avancement de ce travail au Comité National de programmation et de suivi des actions nécessaires pour améliorer les connaissances disponibles sur les effets des rejets de l'industrie nucléaire sur la santé des populations vivant à proximité.

Un communiqué de presse du 9 octobre 2008 (APM) fait état de la création des deux Instances, dont le GT sur les risques de leucémies autour des centrales nucléaires.

Un règlement intérieur rédigé et validé en mars 2009 concerne l'engagement des experts et le respect de la confidentialité et de la déontologie.

1.3. La démarche de travail du GT

1.3.1. Introduction

La richesse du GT repose sur son indépendance, sa pluridisciplinarité et sa pluralité, et constitue un lieu d'échanges, de critique et de propositions sur les travaux à poursuivre avec un regard croisé entre les épidémiologistes, les spécialistes de l'industrie nucléaire et de la radioprotection, les oncopédiatres plus particulièrement orientés vers la prise en charge et la recherche dans les hémopathies malignes, des représentants de la société civile en fonction de leurs compétences dans les domaines précités et/ou de leur expérience acquise antérieurement à l'occasion de questionnements sur des événements ayant inquiété la population (exposition aux radiations ionisantes et/ou à d'autres facteurs environnementaux).

La diversité des acteurs et des connaissances exige l'apprentissage d'une approche complémentaire, d'un langage commun, d'un partage de questions et de propositions de travail sur des domaines incomplètement connus de tous les membres.

Le développement de l'épidémiologie descriptive et analytique dans le domaine de la cancérologie pédiatrique (notamment des hémopathies malignes), la nécessité de répondre le plus clairement possible aux questions de parents touchés (ou en risque de l'être) par la maladie de leur enfant, les connaissances et les travaux utiles pour assurer la protection environnementale de la population justifient l'individualisation de ce groupe de travail. Néanmoins, il ne faut pas en nier les difficultés et les limites liées à la complexité des connaissances nécessaires et des méthodologies permettant d'affirmer, d'infirmer ou d'évoquer seulement une relation causale entre les leucémies et les radiations ionisantes aux faibles doses.



Composition du groupe de travail pluraliste

Danièle Sommelet	Présidente Professeur émérite de pédiatrie
Pierre Barbey	Conseiller scientifique de l'ACRO ¹¹ - Université Caen-Basse Normandie
André Baruchel	Onco-hématologue pédiatre - Assistance Publique - Hôpitaux de Paris
Pierre Bey	Professeur émérite de radiothérapie - Institut Curie
Olivier Catelinois	Chargé de projet - Institut de Veille Sanitaire
Michel Chartier	Adjoint au Chef du service d'études et d'expertise en radioprotection - IRSN
Christian Chenal	ANCCLI
Jacqueline Clavel	Epidémiologiste, Directeur de recherche Inserm, Directrice de l'équipe d'épidémiologie environnementale des cancers, CESP, Inserm, UMRS-1018, Université Paris-Sud, Directrice du Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant
Florent De Vathaire ***	Epidémiologiste - INSERM
Bertrand Gagnière	Médecin épidémiologiste
Bernd Grosche	Epidémiologiste - Federal Office for Radiation Protection – Allemagne
Claire Faure	Inserm, UMRS-1018 - Université Paris-Sud, IFR69
Sophie Jacob	Epidémiologiste - IRSN
Dominique Laurier	Chef du laboratoire d'épidémiologie - IRSN
Yves Marignac	Directeur de WISE ¹² Paris
Yves Perel **	Onco Hémato pédiatre - Bordeaux
Philippe Unwin	Délégué général - Association Source Vive
Blandine Vacquier	Epidémiologiste - Institut de Veille Sanitaire
David Vernez *	AFSSET

- Participation de l'AFSSET au GT jusqu'au 1 septembre 2009,
- ** Participation d'Yves Perel jusqu'en décembre 2009,
- *** F. Devathaire s'est retiré du groupe en septembre 2009

11 ACRO : Association pour le contrôle de la radioactivité dans l'ouest
12 WISE : World Information Service on Energy

1.3.2. Les réunions du GT

Le planning et les ordres du jour des différentes réunions du GT sont listés dans le tableau I.

Tableau n°1 : Planning des réunions

Dates	Type de réunions	Ordre du jour
Vendredi 12 décembre 2008	GT	Mise en place du GT / Lettre mission / Définition méthode et programme de travail Présentations : - Épidémiologie des leucémies de l'enfant - Éléments descriptifs et facteurs de risque - J. Clavel - Bilan des études épidémiologiques autour des sites nucléaires - D. Laurier - Programme de recherche en France sur les leucémies de l'enfant - vue d'ensemble - J. Clavel - Le programme Geocap - volet sur les sites nucléaires - J. Clavel et C. Faure - Attente des populations résidant autour des installations nucléaires – O. Catelinois
Lundi 2 février 2009	GT	Présentations : - Présentation de l'étude allemande, des récentes publications et du rapport publié par SSK : B. Grosche - Les différents types de centrales nucléaires en Allemagne et leurs rejets : A. Heckel - BfS - Les centrales nucléaires françaises et leurs rejets : F. Féron – ASN - Direction des centrales nucléaires - Contrôle des rejets et surveillance de l'environnement : JJ. Diana – ASN - Direction de l'environnement et des situations d'urgence - Calcul d'impact radiologique des rejets : M. Chartier
Lundi 9 mars 2009	Conférence téléphonique	Rappel de la mission du GT : étudier les relations potentielles entre installations nucléaires et les leucémies aiguës en premier lieu, suivi de propositions de soutenir et/ou d'activer de nouvelles études incluant l'exploration d'autres facteurs étiologiques pouvant être associés. Ouverture internationale ? : rappel de la mise en place du « Childhood leukemia International Consortium » (CLIC) (J.Clavel) ayant pour objet la mise en commun des études nationales et l'activation d'études internationales afin d'augmenter le nombre de cas et la prise en compte de l'hétérogénéité des leucémies. Le CLIC ne se réduit pas à l'étude des radiations ionisantes.
Jeudi 9 avril 2009	GT	Organisation du GT : règlement intérieur, communication (relations GT-comité de suivi ; GT-parties prenantes et public), financement des études - Calendrier des actions du GT Présentations : - Les facteurs de risque des cancers de l'enfant : Étiologie des leucémies de l'enfant - J. Clavel et C. Faure - Approche critique des études épidémiologiques en cours dans le domaine des leucémies de l'enfant et des installations nucléaires de base - C. Faure, J. Clavel et D. Laurier - Évaluation des expositions aux radiations à proximité des installations nucléaires de base : approche critique - M. Chartier



Dates	Type de réunions	Ordre du jour
Vendredi 29 mai 2009	GT	Organisation du GT : avenir à court terme du GT / définition des thématiques à envisager /activation de sous-groupes de travail. Préparation du Séminaire « Childhood leukaemia, mechanisms and causes » du 3 novembre 2009, organisé par le comité des experts de l'article 31 à Luxembourg. Présentations : • Developing further research strategies in Germany : Plans and processes - B. Grosche • Point bibliographique - S. Jacob
Lundi 8 juin 2009	Sous-groupe « Sites »	Objectifs et méthodologie de la démarche envisagée et définition des moyens nécessaires pour la mener à bien.
Mardi 1er septembre 2009	GT	Point sur les travaux du sous groupe « sites » - Y. Marnigac Présentations : • Déclenchement des leucémies, concept des cellules souches cancéreuses et de la progression tumorale multi-étapes : Mme Pflumio – INSERM • Recherche d'une signature moléculaire des tumeurs de la thyroïde induites par les radiations : Mme Chevillard – CEA • Point sur la réunion du CLIC : J.Clavel
Mardi 3 novembre 2009 – Luxembourg European Commission	EU Scientific Seminar 2009 Childhood leukaemia : Mechanisms and causes	Présentations sur le thème « Childhood leukaemia – General overview and ongoing studies in France ». • Hétérogénéité des leucémies aiguës lymphoblastiques - D. Sommelet • Point sur les études françaises – J. Clavel
Mardi 24 novembre 2009	GT	Compte rendu du séminaire du 3 novembre à Luxembourg - D Sommelet - D. Laurier • Travaux du sous-groupe « sites » : liste des informations complémentaires (localisation, éléments de caractérisation) concernant les sites, à obtenir auprès des organismes pertinents (ASN, ministères...) • Réflexions sur la participation de nouveaux intervenants en tant qu'experts qualifiés au GT • Préparation de l'élaboration du rapport d'étape du GT
Lundi 14 décembre 2009	Sous-groupe « Sites »	Finalisation de la note à destination des organismes pré-cités
Mardi 2 février 2010	GT	Élaboration du rapport d'étape du GT
Jeudi 15 avril 2010	GT Sous-groupe « Sites »	• Élaboration du rapport d'étape du GT • Réunion Sous groupe « sites » / ASN (DIS-DEU-DRD)
Jeudi 20 mai 2010	GT	Élaboration du rapport d'étape
Jeudi 17 juin 2010	GT	Élaboration du rapport d'étape
Lundi 28 juin	GT ASN, DGS, DGPR,...	Réunion de présentation du rapport provisoire
Mercredi 1er septembre	GT	Finalisation du rapport provisoire

1.3.3. Les éléments principaux à retenir au fil des réunions de travail

Les éléments suivants seront développés dans les chapitres ultérieurs :

▲ Aspect multifactoriel des leucémies.

▲ Interrogation sur les différences dans les résultats des études épidémiologiques allemandes et françaises (méthodologie des études, conditions d'exploitation des installations nucléaires notamment : type d'installation, lieu d'implantation, densité des installations et de la population, les rejets gazeux et liquides autorisés et effectifs, niveaux, nature...).

▲ Présentation des facteurs de risque génétiques et environnementaux des cancers de l'enfant, s'ajoutant à celui des radiations ionisantes : prédisposition génétique, hydrocarbures, dioxine et polychlorobiphényles, radon, pesticides, champs électromagnétiques...

▲ L'intérêt de mieux caractériser les expositions des enfants aux pollutions environnementales (comme par exemple ce qui se met en place de façon prospective dans le cadre de l'étude ELFE en France), et de s'intéresser également aux événements pouvant survenir avant la naissance. De ce point de vue, la conservation d'échantillons de sang de cordon ou de prélèvement à la naissance pourrait fournir une source intéressante d'informations.

▲ Nécessité de prendre en compte les caractéristiques des sites nucléaires : définition d'une liste de sites et leurs caractéristiques (nature, source d'émission, historique du site, caractère des rejets, type d'exposition de la population, stratégie de la gestion des déchets). La question est posée de la prise en compte des rejets liquides. Si la question est pertinente, la faisabilité de son étude n'est pas évidente.

▲ Il est demandé en Allemagne et dans d'autres pays l'extension des études de type KIKK à d'autres sites (centres de recherches ou sites proches des frontières françaises ou suisses) > une étude en Suisse CANUPIS concerne tous les enfants nés en Suisse sur une période de 6 ans (publication prévue en 2011).

▲ A noter par ailleurs les discussions en cours en Allemagne en vue d'établir une cohorte prospective avec enregistrement de tous les facteurs étiologiques potentiels ainsi que la conservation des échantillons sanguins à la naissance et la caractérisation génomique des leucémies. Par ailleurs le développement de modèles animaux doit être encouragé.

▲ Le 9 avril 2009, proposition du GT d'individualiser des sous-groupes avec les objectifs suivants :

1) mettre à jour un état des lieux des connaissances sur les facteurs responsables des leucémies de l'enfant ;

2) établir la caractérisation génomique des leucémies appartenant à des clusters afin d'établir s'il existe une relation ou non avec la proximité d'installations nucléaires ;

3) élaborer la liste des installations nucléaires, en France, à intégrer dans les études en cours en établissant un cahier des charges et en évaluant les moyens nécessaires à l'organisation de ce travail.

Lors d'une réunion le 8 juin 2009, le sous-groupe « sites » a commencé à définir les objectifs et la méthodologie de la démarche envisagée ainsi que les moyens nécessaires pour les mener à bien.

Objectifs : création d'une liste de sites (installations ayant ou ayant eu des rejets radioactifs et sites nucléaires, avec ou sans rejets radioactifs) et caractérisation de ces sites en vue :



- d'informer le public (mise à disposition de la liste de sites et explication de l'implication des caractéristiques des sites);
- de servir de support à des études épidémiologiques diverses (sélection des sites et identification des caractéristiques).

Démarche : cette démarche doit être exhaustive, puis sélective et itérative : déterminer une liste initiale de sites, lister les caractéristiques d'intérêt, collecter les informations nécessaires, établir la liste des sites retenus, utiliser cette liste et publier les résultats.

Les réunions du sous-groupe « sites » ont donné lieu à des propositions présentées dans les chapitres V.1. et VIII.2. du rapport.

▲ L'importance de la caractérisation génomique des leucémies et du lien possible avec les radiations ont fait l'objet des exposés de Mesdames PFLUMIO (INSERM) et CHEVILLARD (CEA); L'intérêt est de rechercher une signature moléculaire des radiations ionisantes (modèle thyroïde) et de contribuer à la compréhension de la leucémogénèse (modèles animaux, cellules-souches leucémiques).

1.3.4. Séminaire « Childhood leukaemia, mechanisms and causes » du 3 novembre 2009

Ce séminaire organisé par le comité des Experts de l'article 31 de la Commission européenne a eu lieu le 3 novembre 2009 à Luxembourg.

La France était représentée à ce séminaire par Danièle Sommelet, Jacqueline Clavel, Dominique Laurier, Margot Tirmarche (IRSN), Alain Rannou (IRSN), Jean Piéchowski (CEA) et Jean Luc Godet (ASN).

Chaque présentation a fait l'objet d'un article publié dans la revue de la Commission Européenne, « Radiation Protection ».

Danièle Sommelet et Jacqueline Clavel sont intervenues sur le thème « Childhood leukaemia – General overview and ongoing studies in France ». Danièle Sommelet a insisté sur l'hétérogénéité des leucémies aiguës lymphoblastiques et Jacqueline Clavel a présenté un point sur les études françaises dans ce domaine.

Les facteurs de risque des leucémies ont été présentés par Herbert Jürgens, Allemagne. Il a notamment insisté sur les liens entre leucémies et infection /système immunitaire ainsi que sur l'hypothèse multi étapes du développement de la maladie notamment in utero.

Une présentation par WU Müller sur « Leucémie et installations nucléaires a souligné les très nombreuses incertitudes liées à ces études et leur qualité médiocre.

La table ronde et les présentations suivantes ont abordé le lien entre leucémies et infection. Les études présentées par R Wakeford montrent que les mouvements de population augmentent le risque de leucémies de l'enfant de 0-4 ans en milieu rural notamment autour des centrales nucléaires alors qu'en zone urbaine aucune augmentation n'est observée. L'hypothèse infectieuse est à nouveau mise en avant, mais aucun virus n'a été à ce jour identifié.

Patrick Smeesters en conclusion du séminaire a rappelé : l'hétérogénéité des leucémies, les déterminants multiples suspectés être à l'origine de ces pathologies (infection, environnement, rayonnements ionisants...), l'hypothèse multiétapes du développement des leucémies.

Il a souligné la nécessité de poursuivre des études multidisciplinaires à grande échelle, non ciblées spécifiquement sur les radiations ionisantes provenant des installations nucléaires, explorant aussi les interactions gènes-environnement.

LES LEUCÉMIES AIGÜES DE L'ENFANT : DES MALADIES HÉTÉROGÈNES

2

2.1. Introduction

Les leucémies aiguës représentent la quasi-totalité des leucémies de l'enfant. Elles traduisent un processus malin survenant dans une cellule-souche hématopoïétique multipotente ou déjà engagée dans une voie de différenciation lymphoïde ou myéloïde. Sans omettre le rôle des interactions et communications cellulaires, des anomalies

génétiques numériques structurales sont responsables d'une dérégulation des processus de prolifération, maturation, différenciation, sénescence et apoptose auxquels contribuent des anomalies pré-existantes et/ou acquises d'hypersensibilité à des facteurs déclenchants et de défauts de réparation cellulaire.

2.2. Rappel épidémiologique : incidence, survie

L'existence d'un registre national des cancers de l'enfant en a facilité depuis 1990 l'épidémiologie descriptive (Clavel et al. 2004). Au premier rang des cancers de l'enfant et de l'adolescent, les leucémies représentent 30 % de ceux-ci, soit 470 nouveaux cas par an, pour la période 1990-1999, de 0 à 14 ans inclus et de 80 cas de 15 à 19 ans. 85 % sont de type lymphoblastique (LAL) avec un pic d'âge de 2 à 4 ans pour les LAL de la lignée B (sauf les LAL de type Burkitt); 15 % sont myéloblastiques (LAM) sans pic d'âge. Depuis 30 ans l'incidence des leucémies pourrait avoir augmenté de 0,6 % par an au niveau Européen, sous réserve de biais possibles dans l'enregistrement (Tableau II).

Les dernières décennies ont été marquées par des progrès considérables dans les taux de

guérison; celle-ci est obtenue actuellement dans 80-85 % des LAL chez l'enfant de 1 à 15 ans et de 60 % dans les LAM.

Ces progrès s'expliquent par un enregistrement systématique des malades dans des protocoles ou des essais thérapeutiques nationaux et internationaux permettant d'améliorer l'utilisation de la chimiothérapie et de tester de nouvelles approches (thérapeutiques ciblées par exemple). Ces essais ont l'intérêt de mieux définir les facteurs pronostiques et de stratifier les patients lors du diagnostic et en cours de chimiothérapie en fonction des données cliniques, cytologiques, immunologiques, cytogénétiques et moléculaires (Pui et al. 2008).

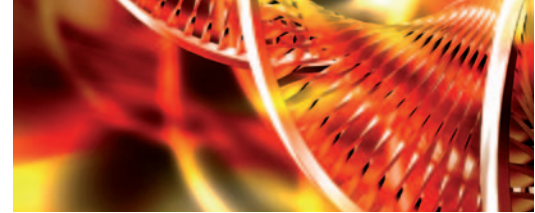


Tableau 1 : Taux d'incidence des hémopathies malignes de l'enfant en France (RNHE, 2000-2004)

Groupes diagnostics	N	%	Taux d'incidence (/10°)			M/F
			brut	standardisé	cumulé	
I. Leucémie, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	2435	28.7	43.8	45.9	659.9	1.2
Ia. Leucémies lymphoïdes	1882		33.8	35.7	511.2	1.2
Ia1. Leucémies à cellules immatures	1799		32.3	34.2	488.7	1.1
Ia2. Leucémies à cellules B matures	82		1.5	1.5	22.3	3.8
Ia3. Leucémies à cellules T matures et Natural Killer	1		0.0	0.0	0.3	-
Ia4. Leucémies lymphoïdes à cellules non précisées	0		0.0	0.0	0.0	-
Ib. Leucémies aiguës myéloïdes	393		7.1	7.2	105.7	1.1
Ic. Syndromes myéloprolifératifs chroniques	45		0.8	0.7	12.0	1.0
Id. Syndromes myélodysplasiques et autres syndromes myéloprolifératifs	68		1.2	1.3	18.4	1.7
Ie. Leucémies sans autres indications	47		0.8	0.9	12.7	2.6
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	1011	11.9	18.2	17.1	270.7	1.8
Ila. Lymphomes de Hodgkin	423		7.6	6.7	112.1	1.2
Ilb. Lymphomes non-Hodgkiniens (sauf Burkitt)	296		5.3	5.1	79.5	1.7
Ilb1. Lymphomes à cellules immatures	122		2.2	2.1	32.7	2.7
Ilb2. Lymphomes à cellules B matures (sauf Burkitt)	74		1.3	1.2	19.8	1.5
Ilb3. Lymphomes à cellules T matures ou Natural Killer	92		1.7	1.6	24.8	1.2
Ilb4. Lymphomes non-Hodgkiniens à cellules non précisées	8		0.1	0.1	2.2	1.0
Ilc. Lymphomes de Burkitt	255		4.6	4.5	69.2	5.4
Ild. Néoplasmes réticulo-endothéliaux	36		0.6	0.7	9.7	1.1
Ile. Lymphomes sans autres indications	1		0.0	0.0	0.3	0.0

2.3. Stratification des leucémies aiguës

Quel que soit le type de leucémie, la stratification actuelle est fondée sur les critères suivants : données cliniques (âge, leucocytose, atteinte du système nerveux central), cytologie et cytochimie, immunophénotypage, cytogénétique, typage moléculaire, réponse précoce à la chimiothérapie (évaluation de la maladie résiduelle). (Pui et al. 2008, Vrooman and Silverman, 2009).

2.3.1. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

Dans les LAL, les cellules leucémiques présentent un réarrangement du locus des immunoglobulines et/ou du récepteur à l'antigène des cellules T (TCR), expriment à leur surface des protéines correspondant aux

étapes précoces de la maturation des cellules lymphocytaires normales T ou B, mais présentent des anomalies génomiques conduisant à un arrêt de maturation à un stade variable.

La mise en évidence d'anomalies chromosomiques de nombre et de structure conduit à comprendre certains mécanismes de la leucémogénèse. Le séquençage du génome humain, les nouvelles biotechnologies comme l'analyse du transcriptome par puces d'expression, la génomique comparative et le séquençage complet du génome des cellules tumorales par l'utilisation de puces explorant les variabilités des polymorphismes génétiques permettent des progrès rapides dans l'exploration des connaissances sur les cellules leucémiques.

Les accidents chromosomiques (délétions, translocations, mutations...) sont responsables de l'accumulation d'anomalies génétiques. Les translocations chromosomiques conduisant à l'activation de facteurs de transcription, dont l'expression aberrante dans les cellules leucémiques conduit à l'activation ou à la répression de gènes cibles intervenant dans la différenciation, la prolifération, la mort cellulaire, les propriétés d'auto-renouvellement et de quiescence.

L'hétérogénéité des LAL est attestée par l'existence de profils transcriptionnels homogènes dans les sous-catégories définies en vue d'adapter le traitement.

Classification pronostique des LAL

Les groupes coopérateurs reconnaissent quatre groupes pronostiques. À noter que le type cytogénétique FAB 3 ou leucémie de Burkitt est exclu de cette classification). Ces quatre groupes sont les suivants :

▲ **les enfants de moins de un an (2 % des LAL)**, dont 80 % présentent une forme grave de type pro-B (CD19+ : CD10-), surtout avant 6 mois et si la leucocytose est supérieure à 300 000 par mm³, avec réarrangements du gène MLL situé en 11q23.

▲ **les enfants ayant une LAL de type standard pré B commune (54 % des LAL)** : âge de 1 à 10 ans, leucocytose inférieure à 50 000 par mm³ et anomalies cytogénétiques ou moléculaires de bon pronostic : hyperdiploïdie supérieure à 50 chromosomes, trisomies associées des chromosomes 4, 10, 17, translocation t (12 ; 21) / TEL-AML1, t (1 ; 19) / E2A-BPX1 et absence d'anomalies cytogénétiques ou moléculaires de mauvais pronostic. (Rubnitz et al. 2008).

▲ **les enfants ayant une LAL pré B de haut risque (30 % des LAL)** : âge supérieur à 10 ans, leucocytose supérieure à 50 000 / mm³ et des anomalies cytogénétiques ou moléculaires

telles que t (4 ; 11) / TEL-AF4 et autres réarrangements du gène MLL, hypodiploïdie inférieure à 45 chromosomes, t (9 ; 22) / BCR-ABL, (chromosome de Philadelphie), mutation ou délétion du gène IKZF1 pouvant survenir même en l'absence de fusion du gène BCR-ABL. (Mullighan et al. 2009).

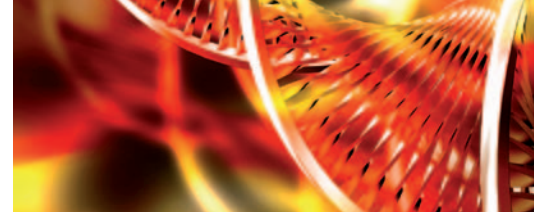
▲ **les enfants ayant une LAL de la lignée T (14 % des LAL)**, dont le mauvais pronostic s'est amélioré grâce à un renforcement du traitement, notamment en cas d'hyperleucocytose (supérieure à 200 000 / mm³) de t (5 ; 14) / TLX3-HOX11, de certains réarrangements rares du récepteur T, de del (9p). (Borowitz et al. 2008).

Il convient d'ajouter le rôle majeur de l'évaluation précoce de la maladie résiduelle (par cytométrie de flux ou biologie moléculaire), dans le sang, 8 jours après une corticothérapie isolée ; dans la moelle 15-20 jours et 30-40 jours après le début de la polychimiothérapie, autorisant, selon son niveau, à poursuivre ou à intensifier le protocole, indépendamment des facteurs pronostiques initiaux.

La réponse au traitement est d'ailleurs en relation avec le niveau d'expression de gènes facilitant l'apoptose (réponse rapide au traitement) ou au contraire de gènes impliqués dans l'adhésion, la prolifération et l'anti-apoptose (réponse lente ou résistance au traitement), (Bhojwani et al. 2008).

2.3.2. Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)

La complexité des LAM exige un diagnostic strict des sept types cytogénétiques possibles selon la classification FAB et les anomalies génétiques associées ; cette condition est essentielle pour adapter le traitement et poursuivre l'amélioration du taux de guérison, sans recours systématique à la greffe de cellules



souches hématopoiétiques dans tous les cas après rémission post-chimiothérapie.

Le pronostic est considéré comme favorable chez l'enfant de moins de 1 an, surtout en cas d'hyperleucocytose supérieure à 50 000 / mm³, de monosomie 7 ou de délétion 7q, de t (9; 11) (p 21-22; q 23) et autres réarrangements de MLL. L'existence d'une maladie résiduelle après

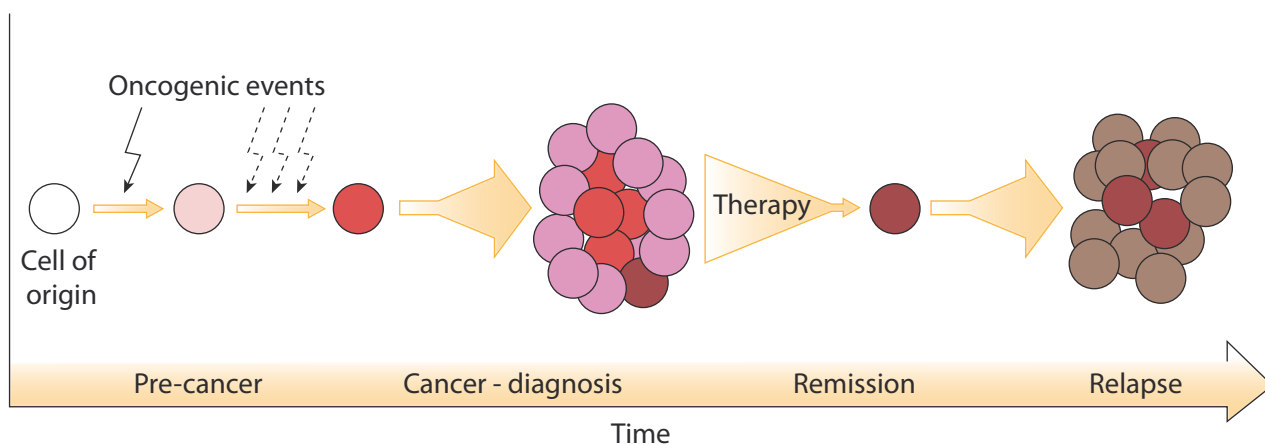
deux cures de chimiothérapie est également un critère pronostique très défavorable.

Le pronostic est favorable en cas de t (8; 21) (q22; q22) / AML1-ETO, de t (15; 17) (q22; q12-21); d'inv (16) (p13; q22).

Le pronostic est intermédiaire dans la leucémie aiguë mégacaryoblastique de la trisomie 21 et dans les LAM avec caryotype normal.

2.4. Développement multi-étapes des leucémies

D'après Bomken et al, 2010 - De la cellule souche au développement d'un can-



cer et de sa rechute éventuelle. Un premier événement oncogénique (flèche pleine) se produisant dans une cellule normale peut créer une cellule précancéreuse, ou avoir directement comme conséquence la transformation maligne. L'événement oncogène est susceptible de recourir à un certain nombre d'événements génétiques/épigénétiques de soutien (flèches hachées). A partir du diagnostic clinique, la tumeur hétérogène contient les cellules qui ont, ou peuvent lancer leur programme de cellules souche et sont alors capable d'échapper à la thérapie standard. Toutes les cellules souche du cancer échappant à la thérapie peuvent se diviser et se différencier pour repeupler la tumeur.

De nombreuses études menées depuis plus de dix ans ont établi le processus multi-

étapes de la maladie, qu'il s'agisse de LAL ou de LAM. (Bomken et al, 2010). **Le premier événement (le plus souvent une translocation) pourrait être hérité ou survenir durant la vie intra utérine, conduisant à l'apparition d'un clone de cellules pré-leucémiques porteuses d'anomalie(s) génomique(s) caractéristique(s).** (Wiemels et al. 2008).

Les arguments à l'appui sont les suivants : - le court délai de survenue des LAL (pic d'âge 2 – 4 ans); - l'extrême activité cinétique cellulaire chez le fœtus; - la concordance d'atteinte de jumeaux par transmission vasculaire (anastomoses placentaires); et surtout la découverte de clones pré-leucémiques dans des échantillons sanguins conservés à la naissance, présents chez environ 1 % des nouveau-nés.

Les clones pré-leucémiques décrits (premier événement) concernent :

- des réarrangements du gène MLL en 11q23 avec les chromosomes 4, 9, 19 (observés dans 80 % des LAM et 60 % des LAL chez les enfants de moins de 1 an). Ces réarrangements du gène MLL sont par ailleurs observés dans les leucémies aiguës succédant à un traitement par inhibiteurs de la topoisomérase II ; ceci suggère le rôle possible de l'exposition du fœtus à une telle substance et peut aussi s'expliquer par la capacité réduite du fœtus et/ou de la mère à en assurer le catabolisme ;
- des réarrangements du gène ETV6 sur le chromosome 12 avec RUNX1 sur le chromosome 21 (TEL-AML1 observé dans 25 % des LAL) ; (Hong et al. 2008).
- des réarrangements de RUNX1 / ETO sur le chromosome 8 précédant 15 % des LAM ;
- la trisomie 21 ;
- la mutation du gène Notch 1 précédant une LAL T. (Armstrong et al. 2009 ; Eguchi-Ishimae et al. 2008).

Sauf peut être dans certains cas de leucémies aiguës survenant pendant la première année, un ou plusieurs événements sont indispensables pour provoquer l'apparition de la leucémie comme l'indique la survenue d'anomalies génétiques supplémentaires chez 1 % des enfants ayant été suivis depuis leur naissance en raison de la présence d'un clone pré-leucémique. (Kinlen, 2004 ; Greaves and Buffer, 2009).

Ainsi le gène de fusion TEL-AML1 (LAL pré B commune) induit in utero une population de cellules pré-leucémiques persistantes se renouvelant lentement, en raison d'une inhibition du TGFβ par la protéine TEL-AML1 qui interfère aussi avec la régulation des réactions immunologiques et inflammatoires. Une dysrégulation de la défense vis-à-vis des conséquences d'un deuxième événement

peut alors expliquer l'évolution maligne du clone pré-leucémique, généralement après délétion de 12p. Une origine infectieuse est évoquée, mais non prouvée à l'origine de ce deuxième événement.

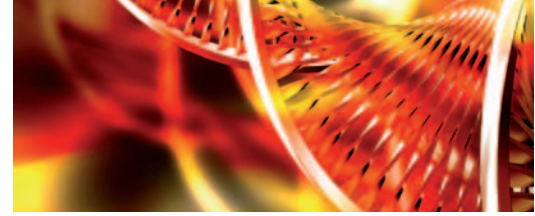
Ce développement multi-étapes des leucémies témoigne de la complexité des événements et de la nécessité de mieux connaître le(s) processus de la leucé-mogénèse pour comprendre les modes d'action des facteurs de risque potentiels. (Wiemels, 2008 ; Bernt and Armstrong, 2009, Sipkins, 2009 ; Barber et al. 2009).

Leucémies et système immunitaire, radiations ionisantes, infections, autres facteurs

Les effets des radiations ionisantes sur l'expression fonctionnelle du système immunitaire ont été documentés par de nombreuses études, mais les comparaisons des résultats sont rendues difficiles par les différences méthodologiques et les modalités d'exposition aux radiations ionisantes (dose, débit de dose, types de radiations, types cellulaires).

À retenir : immuno-suppression et immuno-modulation, surtout après exposition à de fortes doses, responsable de cytotoxicité et d'anomalies de signaux cellulaires. Le développement d'un cancer peut alors résulter d'un défaut de surveillance immuno-logique, ainsi que de réactions inflammatoires chroniques liées à l'activation de cellules contribuant à la défense immunitaire ou au blocage de la cytotoxicité à médiation cellulaire.

Après explosions atomiques et après des accidents comme celui de Tchernobyl, on note une régénération du système hématopoïétique, incluant les fonctions immunitaires, après plusieurs mois ou années, avec néanmoins quelques anomalies persistantes et des phénomènes de sénescence, source possible de manifestations pathologiques. À noter également la persistance d'anomalies chromosomiques à distance de l'exposition à ces fortes doses.



La persistance d'anomalies immunitaires portant notamment sur la lignée T, la production anormale de cytokines et la chronicité de processus inflammatoires peuvent induire aussi des maladies non cancéreuses (par non-contrôle d'infections, mécanismes auto-immuns), rapportées récemment chez les survivants des bombardements atomiques (ex : maladies cardiovasculaires).

Les effets des radiations ionisantes, à **faibles doses** (< à 100 mGy) et **faibles débits de doses** (< 100 mGy/h), sur le système immunitaire demeurent controversés. Chez l'animal on observe, soit une déplétion des cellules immunitaires, soit un effet de stimulation. Chez l'homme, les études, encore rares, méritent d'être poursuivies.

Ajoutons qu'il faut tenir compte après exposition à de faibles doses, non seulement des effets directs des radiations ionisantes sur les cellules, mais aussi des effets indirects dits « effets bystanders » et de l'instabilité génomique induite, ainsi que des phénomènes d'adaptation.

Quel impact des radiations ionisantes sur le système immunitaire ? La question demeure posée.

Une dysrégulation de la réponse immunitaire à des infections communes (virales ?) de l'enfant est évoquée depuis la fin des années 80 :

- hypothèse de Kinlen, reposant sur un afflux brutal de population autour de Sellafield ;
- hypothèse de Greaves, reposant sur une corrélation entre le mode de vie (garde d'enfant) et le pic d'âge (2-5 ans) des leucémies et une stimulation immunitaire retardée.

Cependant, à la différence des modèles animaux, aucun agent infectieux n'a été spécifiquement isolé. Il en est d'ailleurs de même dans les recherches de génome viral à partir de cellules potentiellement pré-leucémiques.

Selon l'hypothèse de Smith : un premier événement infectieux in utero (clone pré-leucémique), suivi d'évènement(s) mutationnel(s) post-natal (ux).

Si l'hypothèse infectieuse ne peut être abandonnée, celle du déséquilibre immunitaire lié à l'exposition aux radiations ionisantes mériterait d'être explorée, rejoignant d'ailleurs ceux qu'on observe dans certaines pathologies génétiques.

La recherche pourrait s'effectuer dans les directions suivantes :

- analyse précise des anomalies immunitaires induites par les radiations ;
- effets des faibles doses et faibles débits de doses versus des doses intermédiaires et des fortes doses ;
- effets combinés des radiations ionisantes et d'autres facteurs génétiques et environnementaux ;
- impact de l'irradiation externe et/ou interne ;
- dysfonctionnement immunitaire induit par les radiations ionisantes et pathologies secondaires (effet sur la santé à long terme).

2.5. Des questions

À l'issue de ce chapitre, de nombreuses questions restent posées :

▲ *Comment mieux évaluer et mieux comprendre l'hétérogénéité et la complexité génétique des leucémies aiguës de l'enfant ? Séquençage du génome de cellules tumorales, rôle du stroma médullaire, étude pharmaco-génomique chez les enfants et leurs parents, transfection à des modèles animaux, cultures in vitro à long terme de cellules leucémiques,...*

▲ *Comment progresser dans la connaissance des causes des leucémies, en particulier chez l'enfant ? Lien entre cellules- souches leucémiques, clones pré-leucémiques, anomalies cellulaires pré-existantes ou consécutives à la transformation leucémique et causes associées génétiques et/ou environnementales ?*

▲ *Comment prendre en compte l'addition de plusieurs facteurs étiologiques (notion de facteurs de confusion) ?*

▲ *Comment faire coïncider l'étude des nombreux facteurs étiologiques potentiels avec l'ensemble des études de biologie moléculaire nécessaires à la compréhension de la complexité de la maladie ? y a-t-il d'ailleurs un lien, du moins pour certains facteurs étiologiques ou certains sous types ?*

▲ *Peut-on mener une étude rétrospective sur les rapports éventuels entre le type de leucémies (immunophénotype, cytogénétique, signature moléculaire) et l'exposition à tel ou tel facteur de risque potentiel (notamment les radiations ionisantes d'origine nucléaire) ?*

▲ *Problème de la puissance statistique des études, compte rendu de la rareté de la maladie et de la multitude des anomalies dont on n'est pas certain qu'elles pourront prouver le rôle de tel ou tel facteur étiologique ?*

CONNAISSANCES SUR LES FACTEURS DE RISQUE DES LEUCÉMIES DE L'ENFANT

3

Les causes des leucémies demeurent mal connues (Rossig and Juergens, 2008). Moins de 5 % sont liées à une prédisposition génétique, telle qu'une trisomie 21, un syndrome d'instabilité chromosomique, un défaut de réparation de l'ADN, un déficit immunitaire constitutionnel, la neurofibromatose de type I, le syndrome de Li et Fraumeni. On connaît le rôle de l'exposition préalable à un facteur environnemental authentifié (radiations ionisantes à fortes doses et forts débits de doses, inhibiteurs de la topoisomérase II, agents alkylants, benzène); le rôle d'autres facteurs de risque (potentiels) demeure plus ou moins fortement suggéré : les radiations ionisantes à très faibles doses et faibles débits de doses incluant les radiations naturelles, des champs électromagnétiques à extrêmement basse fréquence (lignes à haute tension), des pesticides, les rejets du trafic automobile... auxquels il convient d'ajouter le rôle possible d'infections durant la petite enfance et des facteurs contribuant à leur mode de survie (allaitement maternel, mode de garde). Une complexité supplémentaire vient du fait que ces facteurs peuvent intervenir, non seulement chez l'enfant après sa naissance, mais aussi in utero ou encore chez la mère ou le père de l'enfant avant la conception.

Les premières études d'association pangénomiques publiées montrent des associations avec les SNPs des gènes ARID5B, IKZF1, CEBPE et CDKN2A dont la signification est en cours d'étude. Les interactions gène-environnement

ont encore été peu étudiées et concernent les polymorphismes de gènes du métabolisme des hydrocarbures polycycliques aromatiques, du benzène ou de l'alcool et dans la réparation de l'ADN.

Il est probable que l'hétérogénéité morphologique, immunophénotypique, cytogénétique et moléculaire des leucémies recouvre une hétérogénéité étiologique. On peut ainsi s'attendre à observer des relations spécifiques entre certaines expositions et des sous-types particuliers de leucémie, la spécificité étant d'autant plus importante que la cellule atteinte est plus différenciée. Pour des raisons d'effectif, les études publiées aujourd'hui ont essentiellement pu spécifier les associations en séparant les LAL des LAM, et isoler les LAL à précurseurs B. Compte tenu de la période concernée, elles ne prennent qu'exceptionnellement en compte les caractéristiques moléculaires. Les hypothèses de signature moléculaire sont encore très ténues. Une publication avait ainsi évoqué des associations spécifiques 11q23-consommation d'aliments ayant des propriétés d'inhibiteurs des topoisomérases. Ce résultat n'a pas été répliqué. En France, le Registre National des Hémapathies malignes de l'Enfant s'est attaché à intégrer de façon standardisée bon nombre de caractéristiques cellulaires et moléculaires des leucémies, ce qui permettra de rechercher des associations spécifiques quand la puissance des études le permettra.

3.1. Expositions aux radiations ionisantes

3.1.1. Connaissances sur la relation entre rayonnements ionisants et leucémie infantile

Le rôle des radiations ionisantes à forte dose est établi pour la plupart des cancers de l'enfant (Unsclear 2008). Néanmoins, par rapport aux autres organes, la moelle osseuse apparaît comme particulièrement sensible aux rayonnements ionisants, et la leucémie est aujourd'hui considérée comme l'un des cancers pouvant être le plus facilement induit par de fortes doses de rayonnements ionisants.

Comparativement aux cancers solides, l'augmentation du risque de leucémie apparaît beaucoup plus tôt après l'exposition (quelques années au lieu de quelques dizaines d'années). La leucémie a été le premier cancer à être associé à l'exposition externe aux rayonnements ionisants dans la cohorte des survivants de Hiroshima et Nagasaki (Folley 1952). De plus, pour une dose donnée, l'augmentation du risque est beaucoup plus forte pour les leucémies que pour les cancers solides (ICRP 2007). Enfin, l'excès de risque par unité de dose est plus élevé pour une exposition durant l'enfance qu'à l'âge adulte (Preston et al 1994 ; Preston et al 2004).

Ces résultats ont été confortés par de nombreuses études, en particulier chez les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki, mais aussi au sein de populations ayant été exposées pour des raisons médicales ou accidentelles, et l'existence d'un risque de leucémie radio-induit au delà de doses de quelques centaines de millisieverts est aujourd'hui reconnue (IARC 2000 ; IARC 2001 ; NRC 2006 ; Unsclear 2008). Sur la base de ces données, le modèle actuellement retenu pour l'estimation du risque radio-induit de leucémie repose sur une relation linéaire-quadratique avec la dose à la moelle osseuse,

et intègre les effets modifiants du sexe, de l'âge à l'exposition et du délai depuis l'exposition (Unsclear 2000 ; NRC 2006).

En dessous de ces niveaux et pour les expositions chroniques à faibles doses, la quantification du risque de leucémie est plus incertaine. Un excès de leucémie a été observé chez les enfants ayant reçu une exposition in utero à partir de 10 mGy (Doll et Wakeford, 1997 ; Wakeford et Little, 2003). Ce résultat a été obtenu par l'Oxford Survey of Childhood Cancer, qui s'est intéressée au risque de cancer chez les enfants dont la mère avait été soumise à des examens radiologiques durant la grossesse. Cette étude cas-témoins incluait plus de 10 000 cas et témoins appariés nés entre 1943 à 1976. Néanmoins, des études plus récentes, portant sur des expositions in utero plus faibles, n'ont pas retrouvé d'excès (Ron, 2003). On peut également noter une publication très récente de Noshchenko et al., indiquant une augmentation du risque de leucémie pour des doses à la moelle osseuse de seulement 10 mGy chez des enfants ukrainiens âgés de moins de 5 ans au moment de l'accident de Tchernobyl (Noshchenko et al 2010).

3.1.2. Expositions aux radiations ionisantes d'origine naturelle

Au total, la dose efficace individuelle moyenne en France du fait des sources naturelles de rayonnement s'élève à 2,4 mSv par an. Selon les régions, cette dose peut être inférieure jusqu'à un facteur 2 ou supérieure jusqu'à un facteur 5 : de 1,2 mSv à 12 mSv par an (Rannou et al 2006). Celle-ci est due pour 58 % au radon, 21 % au rayonnement gamma d'origine tellurique (rayonnement des sols), 13 % aux rayonnements cosmiques et 8 % à l'eau et aux aliments.



Depuis la fin des années 80, une vingtaine d'études écologiques ont mis en relation les variations géographiques d'incidence des leucémies avec celles de la concentration de radon dans l'habitat. La plupart concluent à une corrélation positive [Laurier et al. 2001]. Une revue récente portant spécifiquement sur les leucémies infantiles dresse un constat similaire (11 associations positives – dont 8 significatives – sur 12 études écologiques [Raaschou-Nielsen 2008]). En France, une étude écologique a montré une association modérée mais significative entre l'exposition au radon domestique et l'incidence des LAM chez les enfants : l'incidence était de 24 % supérieure dans des zones où l'exposition au radon était la plus forte (en moyenne, il y avait une différence de 100Bq/m³ entre le quintile d'exposition supérieur et le quintile inférieur pris comme référence) [Evrard et al 2005]. Cette association persistait après prise en compte de l'exposition tellurique gamma [Evrard et al 2006].

Les études cas-témoins réalisées en population générale ont en revanche rapporté des résultats contrastés et pour la plupart non significatifs [Raaschou-Nielsen 2008]. Cependant, l'association attendue d'après les études écologiques est faible et sa mise en évidence dans le contexte d'une étude cas-témoins exigerait des études d'une taille sensiblement supérieure à celles qui ont été publiées. Une étude danoise récente a toutefois montré une association entre concentration de radon domestique estimée par modélisation et risque de LAL [Raaschou-Nielsen et al. 2008]. Récemment, il a été estimé qu'en Grande Bretagne, entre 8 et 30 % des leucémies infantiles pourraient être attribuables à la radioactivité d'origine naturelle [Wakeford et al. 2009]. Cette estimation intègre notamment les effets des rayonnements gamma d'origines tellurique et cosmique, qui n'ont pas systématiquement été considérés dans les études citées ci-dessus [Laurier et al. 2001].

3.1.3. Expositions médicales diagnostiques aux radiations ionisantes

L'exposition à des fins médicales est la principale source artificielle de rayonnements ionisants. En France, elle représente de l'ordre de 40 % des expositions annuelles (Billon et al, 2005 ; Rapport IRSN/InVS, 2010). Ces expositions sont en grande majorité à visée diagnostique et sont responsables de faibles expositions aux rayonnements ionisants, sur une partie importante de la population (70 millions d'actes radiologiques par an en France, avec un accroissement de 5 à 8 % par an), alors que les expositions d'ordre thérapeutique, individuellement à des doses beaucoup plus élevées et essentiellement pour traiter un cancer, ne concernent qu'une partie limitée de la population française (180 000 par an environ).

La scanographie représente environ 3,6 millions d'actes annuels. Les évolutions technologiques favorisent l'accroissement des doses délivrées aux patients : la facilité et la rapidité d'acquisition des images encouragent la multiplication des expositions. Les doses reçues par les patients lors d'un examen diagnostique varient d'une fraction de millisievert (mSv) pour une radiographie du thorax à environ 10 mSv pour un scanner abdomino-pelvien. Le scanner représente seulement 5 % des examens réalisés par rayons X, mais l'irradiation due au scanner représente selon les pays entre 40 et 67 % de la dose médicale totale reçue (UNSCEAR 2000).

Pour des populations pédiatriques anglo-saxonnes ayant eu un examen scanographique, Brenner et ses collègues ont estimé un excès de mortalité par cancer sur l'ensemble de la vie. Les risques de mortalité attribuables à un examen scanographique abdominal et cérébral chez un enfant de 1 an étaient respectivement de 0,18 % et 0,07 % (Brenner 2001). En France, la fréquence des

examens radiologiques chez les enfants est moindre que chez les adultes, et la dose collective associée à ces examens est donc a priori plus faible. Néanmoins, les problèmes spécifiques à la pédiatrie sont une radiosensibilité de certains tissus accrue par rapport à celle des adultes, une espérance de vie longue, susceptible de laisser se développer le risque

de cancer et un manque d'ajustement des conditions techniques de réalisation de l'examen. Une étude de grande envergure a été lancée en France par l'IRSN pour évaluer les risques de cancers infantiles chez les enfants ayant subi des scanners durant l'enfance (Bernier et al 2010). Des recommandations sont faites pour limiter la dose par examen.

3.2. Expositions aux radiations non ionisantes

Les expositions aux **champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence** (CEM-EBF) ont fait l'objet d'un nombre important de travaux. Les méta-analyses [Ahlbom et al. 2000] [Greenland et al. 2000] ont amené le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer, OMS) à classer l'exposition aux champs magnétiques de 0,4 μ T ou plus comme « Cancérogène possible » (2B) [IARC, 2002]. Cette exposition doublerait le risque de leucémie de l'enfant et concernerait environ 1 % de la population pédiatrique. Les autres cancers ne paraissent

pas liés à ces champs. Les lignes à haute et très haute tension n'expliquent qu'une partie des expositions élevées. Toutefois, ce sont des expositions qu'il est possible d'identifier alors que les postes de transformation et les autres configurations de réseau à l'origine de ces niveaux de champ sont plus difficiles à localiser et à dénombrer. Parmi les enfants résidant à moins de 30 mètres des lignes, la proportion d'enfants exposés à des champs d'au moins 0,4 μ T est beaucoup plus élevée que dans le reste de la population.

3.3. Facteurs infectieux

Des infections virales sont à l'origine de plusieurs cancers animaux, et l'origine virale des leucémies de l'enfant est suspectée depuis de nombreuses années. Cette hypothèse, évoquée notamment devant certains agrégats spatiotemporels de leucémie [Kinlen 1988], a été appuyée par l'observation récurrente d'une augmentation d'incidence dans différents sites soumis à d'importants mouvements de population [Kinlen et al. 1995]. Dans le prolongement de cette hypothèse, une association a été mise en évidence entre l'incidence des leucémies de l'enfant et les mouvements de population du lieu de résidence à la naissance [Rudant et al. 2006] ou au diagnostic [Bellec et al. 2008]. L'incidence des leucémies est apparue significativement plus élevée dans les communes isolées ayant

connu les mouvements de population les plus importants. Cependant, les recherches de virus leucémogènes dans les leucémies de l'enfant sont restées vaines.

Les infections banales des premiers mois de la vie semblent jouer un rôle majeur dans la maturation du système immunitaire. En l'absence de stimulation suffisante, les cellules lymphoïdes préleucémiques qui apparaissent in utero chez environ 1 % des fœtus encourraient un risque accru de transformation leucémique au décours d'épisodes infectieux de la petite enfance [Greaves 2006]. Plusieurs études montrent une association négative entre les leucémies de l'enfant et un nombre élevé d'infections banales avant 1 an, ou la mise en collectivité précoce.



3.4. Exposition aux pesticides

L'exposition domestique aux **pesticides** a été trouvée liée au risque de leucémie de l'enfant à plusieurs reprises [Lowengart et al. 1987;

Buckley et al. 1989; Leiss and Savitz 1995; Infante-Rivard et al. 1999; Ma et al. 2002; Menegaux et al. 2006; Rudant et al. 2007].

3.5. Exposition aux hydrocarbures

Les **expositions professionnelles parentales** ont été beaucoup étudiées, mais les expositions y sont généralement mal définies. Les expositions maternelles aux solvants organiques pendant la grossesse pourraient être des facteurs de risque des leucémies et des tumeurs cérébrales de l'enfant.

Il est établi que le **benzène** est leucémogène chez l'adulte [IARC 1982]. Il est donc intéressant et important d'étudier cette hypothèse chez l'enfant. Les études sur le **trafic automobile** et le risque de leucémie de l'enfant, encore peu nombreuses, sont majoritairement en faveur d'un risque de leucémie accru à proximité immédiate des routes à fort trafic [Savitz and Feingold 1989] [Pearson et al. 2000] [Nordlinder and Järnholm 1997] [Feychting et al. 1998] [Crosignani et al. 2004] [Visser et al. 2004]. Le registre de can-

cers lombard rapporte un risque de leucémie significativement lié au niveau estimé de benzène produit par le trafic automobile au lieu de résidence au diagnostic, avec un odds ratio proche de 4 associé aux expositions au benzène estimées à plus de 10 µg/m³ [Crosignani et al. 2004]. Du point de vue des expositions au benzène, on peut en rapprocher les résultats de deux études cas-témoins successives réalisées dans l'équipe, convergentes et évoquant l'augmentation possible du risque de leucémie à proximité immédiate de garages ou de stations-service (odds ratio entre 2 et 4, concernant 3 à 6 % de la population pédiatrique) [Steffen et al. 2004] [Brosselin et al. 2009] ainsi que les résultats d'une autre étude rapportant une augmentation de risque à moins de 100 mètres des stations-service [Harrison et al. 1999].

3.6. Proximité d'installations industrielles non nucléaires

Peu d'études ont exploré la possibilité d'une influence de la pollution liée à la présence **d'installations industrielles non nucléaires** sur le risque de cancer de l'enfant. La méthodologie de l'étude de Knox et Gilman [Knox and Gilman 1997], qui suggère une augmentation d'incidence autour des sites pétroliers et métallurgiques, a été très

critiquée. Deux autres études n'ont montré aucune augmentation d'incidence à proximité de sites de pétrochimie [Sans et al. 1995] [Wilkinson et al. 1999]. On ne dispose pas encore de données sur le risque de cancer de l'enfant à proximité des incinérateurs et de sources industrielles de dioxines et de PCB.

PROXIMITÉ D'INSTALLATIONS NUCLÉAIRES ET LEUCÉMIES AIGÜES DE L'ENFANT : REVUE RÉCENTE DES ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

4

L'existence ou non d'un risque accru de leucémie infantile à proximité d'installations nucléaires est une question récurrente depuis les années 80 et de très nombreuses études épidémiologiques descriptives ont été réalisées sur ce sujet.

Une revue critique des études publiées a été effectuée par l'IRSN en Avril 2008 (IRSN 2008) (Laurier et al. 2008a). Cette revue a été complétée depuis par une veille bibliographique de l'IRSN sur ce sujet. Début 2008, des résultats descriptifs étaient disponibles pour 198 sites nucléaires répartis dans dix pays différents : Grande-Bretagne, Allemagne, France, Suède, Espagne, Etats-Unis, Canada, Japon, Suisse et Israël. Les études locales s'intéressant à un site spécifique ont été distinguées des études multi-sites portant sur un ensemble de sites au sein d'un pays.

Selon ce rapport, trois sites pouvaient être considérés comme des agrégats confirmés : Sellafield en Angleterre, Dounreay en Ecosse et Kruemmel en Allemagne. Pour certains sites également avec des résultats bien documentés tels que Aldermaston et Burghfield en Grande-Bretagne ou l'usine de retraitement de La Hague en France les éléments disponibles n'ont pas permis de conclure à l'existence d'excès confirmés (ces agrégats sont considérés possibles). Si de nombreuses

études ont été effectuées pour déterminer les origines possibles des agrégats observés autour de certains sites spécifiques, jusqu'à présent, aucune des hypothèses proposées (cf. chapitre III) n'ont pu les expliquer.

La revue de l'ensemble des études multi-sites disponibles, y compris en France, n'a pas montré d'augmentation de la fréquence des leucémies globalement chez les 0-14 ans ou 0-24 ans. Néanmoins, une étude allemande (KIKK Study) a décrit un excès de leucémies chez les enfants de 0 à 4 ans autour des centrales nucléaires allemandes (Kaatsch et al. 2007 ; Spix et al. 2007). Bien que cette tranche d'âge très restreinte ait été moins étudiée jusqu'à la parution de ces résultats, en raison généralement d'effectifs très limités, ils restent néanmoins isolés et n'ont pas été retrouvés ailleurs, notamment dans la dernière étude française publiée spécifiquement sur le sujet (Laurier et al. 2008b), ainsi que dans une étude de Grande-Bretagne (Bithell et al. 2008). Par ailleurs, bien que ce point constituait un des objectifs initiaux de l'étude allemande, celle-ci n'a pas permis d'apporter d'information supplémentaire (par exemple le mode de vie des familles, l'historique médical des enfants, les expositions potentielles recues durant l'enfance ou durant la grossesse...) qui aurait pu contribuer à comprendre l'excès observé (Grosche 2008 ; Nussbaum 2009).



Cette revue critique a enfin montré que les limites inhérentes aux études descriptives étaient importantes et rendaient difficile l'interprétation des résultats, et que dans ce contexte, chaque nouveau résultat devait nécessairement être rapporté aux connaissances scientifiques déjà disponibles (Rapport IRSN 2008). Plusieurs lettres et commentaires ont été publiés suite à ce rapport (Mangano and Sherman 2008; Fairlie 2008, 2009a, b, c; Fairlie and Körblein 2010; Laurier et al. 2010) et illustrent la difficulté d'interprétation et l'importance de la prise en compte de la qualité des études dans l'évaluation du risque de leucémies infantiles à proximité des sites nucléaires. Les résultats observés dans une étude multi-sites américaine récente par exemple (Mangano and Sherman 2008) apparaissaient discutables d'un point de vue de la méthodologie en étant notamment en grande partie expliqués par un unique site pour lequel la « proximité » couvrait une zone géographique allant jusqu'à 150 km du site.

Pour tenter de combiner l'ensemble des résultats des différentes études descriptives, une méta-analyse a également été effectuée (Baker and Hoel 2007). En synthèse, basés sur 17 études retenues parmi 37 initialement recensées, les résultats montraient des méta-ratios de mortalité (meta SMR) et de morbidité (meta SIR) supérieurs à un et significatifs.

Néanmoins, cette méta-analyse comportait de nombreuses limites méthodologiques, rendant les résultats peu convaincants (Spix and Blettner 2009).

Enfin récemment, une étude a été réalisée en Finlande (Heinavaara et al. 2009), pays dans lequel 2 centrales nucléaires sont actuellement implantées. Par une méthodologie rigoureuse comportant 3 approches différentes, cette étude n'a pas mis en évidence d'excès de risque de leucémie infantile autour des sites nucléaires, quelques soient les tranches d'âge (0-4; 5-9; 10-14; 19-19; ≥ 20) ou les rayons des zones d'études (0-4 km, 5-9.99 km; etc), mais reposait sur des effectifs très faibles et avait donc une capacité limitée à mettre en évidence un éventuel excès.

INSTALLATIONS ET REJETS RADIOACTIFS

5

5.1. Réflexion sur l'identification des sites d'intérêt

5.1.1 Besoin identifié

Les travaux du Groupe de travail pluraliste sur les risques de leucémies autour des installations nucléaires (GT leucémies) ont fait émerger dès les premières réunions un questionnement sur le périmètre des installations à prendre en compte. Les discussions ont en effet abouti aux constats suivants :

- les "installations nucléaires", c'est-à-dire les sites ou installations relevant du domaine nucléaire revêtent une grande variété tant du point de vue de leur objet que de leurs caractéristiques et des rejets associés ;
- il existe en dehors de ce domaine de nombreux sites ou installations sources de rejets radioactifs dans l'environnement, de nature à susciter les mêmes préoccupations ;
- il apparaît nécessaire d'établir au sein de ces ensembles une hiérarchisation et une sélection des installations ou des sites effectivement pertinents en regard des questionnements sur les leucémies de l'enfant ;
- cet exercice s'est avéré difficile pour plusieurs raisons :
 - la sélection doit croiser des critères pertinents du point de vue des caractéristiques des installations, de l'évaluation des risques, et des préoccupations du public,
 - la diversité des installations potentiellement concernées reste largement

méconnue des non spécialistes, y compris au sein du groupe,

- il n'existe pas d'information centralisée rassemblant l'ensemble des installations potentiellement concernées, et le degré d'information disponible sur les différentes catégories couvertes apparaît très hétérogène,

- aucun jeu de critères simple pré-existant permettant d'établir une liste unique n'émerge des premières discussions.

Le groupe conclut de ces réflexions qu'une démarche rigoureuse d'inventaire et de sélection des sites d'intérêt et de leurs rejets est une étape essentielle dans sa mission d'appréciation des connaissances disponibles et de proposition d'études et recherches nécessaires pour les améliorer.

5.1.2. Objectifs

L'objectif identifié dans le cadre des travaux du groupe est la constitution d'une liste de sites d'intérêt pour ce qui est du risque de leucémies dans le voisinage, assortie d'une liste explicite de critères, et d'une explication de la démarche de sélection.

Ce travail constituera un apport important en termes de méthode comme de résultat :

- du point de vue scientifique : il doit permettre en effet d'affiner la sélection des sites et les hypothèses de rejets atta-



chées pour l'évaluation des risques. Cette approche peut servir à court terme de base pour réviser la liste de sites retenus dans la poursuite de l'étude épidémiologique géo-localisée menée par l'INSERM (Géocap). Par la suite, une sélection plus précise des sites ainsi qu'une caractérisation plus complète des rejets pourra être attendue, afin d'être exploitée dans des études ultérieures ;

- du point de vue de l'information : son processus, qui consiste à inventorier l'ensemble des sites potentiellement concernés avant de les sélectionner en fonction de critères d'intérêt, permet d'explicitier les enjeux et de les expliquer aux parties prenantes, aux médias et au public.

Ces apports nécessaires à la mission du groupe présentent également un intérêt plus large, dans la mesure où l'approche proposée ici pour répondre aux questionnements sur le risque de leucémie de l'enfant pourrait être valorisée, si le besoin s'en faisait jour, pour aborder d'autres questionnements sur les risques attachés aux installations nucléaires.

5.1.3. Création d'un sous-groupe

Le groupe de travail a décidé en juillet 2009 la mise en place d'un sous-groupe de travail dédié à l'établissement des critères de sélection et de la liste de sites d'intérêt. Cette solution paraît nécessaire pour :

- conserver au cours de l'analyse un lien aussi étroit que possible entre l'exercice "technique" d'inventaire et de sélection et les questionnements sur les facteurs de risques menés au sein du GT,
- aborder l'exercice de façon pluraliste, en croisant à chaque étape de la démarche les préoccupations portées par différentes composantes du GT (spécialistes des installations nucléaires, spécialistes du risque sanitaire, experts issus du monde associatif, représentants des malades).

Le sous-groupe s'est réuni 3 fois depuis sa création (les 8 juin et 14 décembre 2009, le 15 avril 2010) et la démarche retenue a été

présentée au groupe lors de la réunion du 28 juin 2010.

5.1.4. Démarche et étapes

La démarche proposée par le sous-groupe procède de façon itérative, à travers la constitution successive de 2 listes :

- La liste initiale recense de façon exhaustive l'ensemble des sites nucléaires et des installations ayant ou ayant eu des rejets radioactifs, en se basant des listes de sites génériques (INB, mines, hôpitaux, INBS, ICPE...) déjà disponibles.
- La seconde liste est limitée aux sites pertinents du point de vue du risque de leucémie au sein des populations riveraines. Cette seconde liste est définie, à partir de la liste initiale, grâce à l'application de critères de sélection basés sur l'identification des informations pertinentes du point de vue du risque de leucémie au sein des populations riveraines.

Cette démarche s'inscrit dans une volonté de maîtrise des moyens et des délais. En particulier :

- le travail s'appuiera autant que possible sur les détenteurs des informations intéressant le groupe, au niveau des services compétents au sein des différentes autorités en charge du contrôle des installations concernées. Cet appui pourra prendre la forme d'auditions par le sous-groupe, préparées par un questionnaire en amont et complétées par la poursuite d'échanges écrits si nécessaire ;
- la démarche vise à l'établissement d'une liste des informations d'intérêt et la vérification de leur disponibilité, sans aller jusqu'à leur collecte systématique de l'ensemble de l'information. Les informations d'accès facile seront rassemblées, et les besoins en termes de recherche des informations plus difficilement accessibles seront identifiés en vue de l'exécution éventuelle de cette recherche dans une étape ultérieure.

On distingue quatre grandes étapes :

▲ **Détermination d'une liste initiale de sites**

On s'appuiera pour cette étape sur les listes déjà disponibles, sans préjuger à ce stade, de l'ordre d'importance et même de la pertinence des différentes catégories. Pour chacune de ces catégories, il sera fait appel aux autorités et organismes compétents pour obtenir la liste et vérifier la nature des informations disponibles (ASN, DSND, DGPR, IRSN, ANDRA, DREAL...). Le recensement portera sur l'ensemble du territoire métropolitain.

▲ **Identification des caractéristiques d'intérêt et sélection**

On déterminera d'une façon générale la liste des informations nécessaires/pertinentes pour caractériser chacune des installations potentiellement concernées. Ces informations porteront sur le site (caractéristiques géographiques, socio-économiques...), sur l'installation elle-même (nature des activités, taille...) et sur les rejets du site ou de l'installation (nature des rejets, volumes...). Une liste préliminaire des informations recherchées est présentée en chapitre V.1.6.

On élaborera sur cette base des critères de sélection des listes en regard de l'objectif du groupe, c'est-à-dire des sites les plus pertinents du point de vue de leurs caractéristiques et de la perception du public en ce qui concerne les risques pour les populations riveraines. Le sous-groupe propose d'élargir les critères au risque de cancer et de leucémie infantile. On explicitera enfin les critères retenus et la sélection opérée sur la base de ces critères.

▲ **Collecte des informations nécessaires pour renseigner les caractéristiques retenues**

On complétera dans cette étape l'inventaire des sources d'information disponibles constitué dans les étapes précédentes. Cet inventaire sera dans la mesure du possible enrichi par des demandes d'informations complémentaires auprès des organismes pertinents, qui

pourront être les autorités associées aux premières étapes ou d'autres acteurs tels que les opérateurs.

Au-delà du recensement des informations accessibles, cette étape pourra déboucher sur des recommandations de recherches supplémentaires.

▲ **Utilisation de la liste et publication sur la démarche de sélection**

Le déroulement par itération des étapes précédentes doit aboutir à une liste d'installations dont le processus de production est aussi important que le résultat. On s'attachera donc à accompagner la sélection proposée des explications nécessaires sur les objectifs et les limites de la liste, et sur les différentes étapes et critères de sélection. On s'assurera également avant publication de la légitimité de cette liste en consultant les organismes concernés sur le résultat obtenu.

On pourra dès lors exploiter cette liste dans les deux directions fixées comme objectifs, à savoir :

- utiliser cette liste dans le cadre de travaux de recherche en épidémiologie ou en santé publique,
- la diffuser vers plusieurs publics (grand public, corps intermédiaires, acteurs du domaine de la radioprotection, du domaine de la santé publique...), en déclinant la présentation sur les supports les plus adaptés (web, articles, congrès...).

5.1.5. Moyens nécessaires et délais

Le travail est conduit au sein du sous-groupe « site » du GT leucémies rassemblant autant que possible des représentants des différentes composantes du GT.

Les moyens nécessaires à la réalisation du travail proposé comportent :

- le secrétariat technique du sous-groupe, assuré par l'ASN en liaison avec le secrétariat technique du GT leucémies,
- l'animation du sous-groupe, assurée par WISE-Paris,
- les travaux d'analyse des informations col-



lectées et de rédaction, répartis entre représentants des différents instituts présents dans le GT leucémies (IRSN, INSERM, InVS) et experts non institutionnels (WISE-Paris, ACRO...),

- la coopération des autorités concernées pour l'obtention des informations nécessaires à l'analyse.

5.1.6 Identification des caractéristiques d'intérêt des sites

Une liste préliminaire des caractéristiques d'intérêt des sites nucléaires a été établie par le sous-groupe. Une première discussion de cette liste a eu lieu avec des représentants des services compétents au sein de l'ASN.

Les informations recherchées portent sur l'ensemble des éléments pris en compte pour identifier, sélectionner, hiérarchiser et caractériser les installations d'intérêt. Chaque installation sera ainsi caractérisée par un ensemble d'informations, des plus triviales aux plus complexes. Ces informations portent, sans que cette liste soit a priori exhaustive, sur :

▲ les sites

- localisation,
- nature du site : installation unique ou site rassemblant plusieurs installations,
- nature de l'environnement économique : environnement industriel ou site isolé, présence associée d'industries chimiques, de lignes haute tension...,
- nature de l'environnement démographique : densité de population, secteur urbain/rural,
- données géographiques, climatiques (rose des vents...).

▲ les installations

- caractérisation de l'installation :
- nature de l'installation,
- type d'activité,
- classification administrative,
- période d'opération : étapes de démarrage,

modifications significatives, éventuellement fin d'exploitation...,

- opérateur,
- surveillance environnementale : existence ou non, responsable(s) de la surveillance, critères du plan de surveillance...

▲ les rejets

- existence de rejets radioactifs effectués dans le cadre de normes de rejets ou non,
- type de rejets : gazeux et/ou liquides, radio-nucléides rejetés...,
- volumes rejetés,
- caractérisation des émissaires de rejet : hauteur de cheminée pour les rejets gazeux, nature du milieu de rejet pour les rejets liquides (cours d'eau, bassin, station d'épuration...),
- caractérisation du rythme de rejet : fréquence, débit...,
- période de rejets, évolution des rejets au cours de l'activité,
- historique des incidents
- existence de calculs d'impacts et base d'évaluation (données réelles, données réglementaires...).
- présence combinée de rejets chimiques...

Les échanges, dans une première phase au moins, ne visent pas à collecter une information détaillée pour l'ensemble des installations concernées et des caractéristiques visées. Les questions posées porteront donc sur l'existence – lorsque celle-ci n'est pas certaine – et sur l'accessibilité des informations.

Pour chacun des items, il s'agit de déterminer :

- si l'information existe (dans certains cas, cette réponse est évidente), et si l'autorité concernée en dispose,
- si oui, sous quelle forme se présente-t-elle (niveau de détail, nature du document, support...),
- et quel est son degré d'accessibilité (confidentialité, accès physique...) et selon quelle procédure peut-elle être le cas échéant obtenue ?

5.2. Les rejets en France

5.2.1 Les radionucléides rejetés

Une vaste gamme de radionucléides peut être rejetée par les installations. On classe généralement ces radionucléides en catégories. Par exemple, on peut les classer en trois catégories : tritium (qui pour diverses raisons est toujours classé à part), émetteurs bêta et émetteurs alpha. Pour les rejets des installations nucléaires, les limites sont généralement fixées pour des catégories plus fines : tritium, carbone 14, iodes, autres produits de fission et produits d'activation émetteurs bêta et émetteurs alpha pour les effluents liquides et les mêmes catégories plus les gaz rares pour les effluents gazeux. Pour certaines installations en amont du cycle du combustible nucléaire, telles les mines d'uranium, des radionucléides font également l'objet de limite (uranium, radium...).

Il est important de noter que l'activité rejetée pour chaque radionucléide n'a pas la même importance pour la problématique « leucémies ». En effet, certains radionucléides sont plus susceptibles d'affecter la moelle osseuse que d'autres. Le classement en « catégories » est donc généralement insuffisant pour apprécier l'importance d'un radionucléide et seules des informations sur la composition exacte de chaque catégorie est requise.

La composition des catégories est généralement variable dans le temps. Même pour des installations similaires (par exemple centrales du même type et de même puissance), elle est variable entre les installations.

On note enfin que le carbone 14 ne bénéficie d'une surveillance dans les rejets des installations que depuis peu de temps (sauf pour l'usine de retraitement de La Hague) et le retour d'expérience pour ces rejets est nécessairement très limité. Toutefois, il paraît possible pour les centrales nucléaires d'extrapoler l'expérience acquise récemment puisque depuis toujours la totalité du carbone 14 pro-

duit par les centrales est rejetée. On note à cet égard que des calculs simples montrent que le carbone 14 est aujourd'hui un contributeur très important des doses dues aux rejets gazeux des centrales (c'était un contributeur proportionnellement moins important il y a 20 ans quand les rejets des autres radionucléides étaient plus élevés).

5.2.2 Les activités rejetées

Les activités rejetées par les installations couvrent un domaine extrêmement large, de rejets nuls (irradiateurs par exemple) à très élevés (usine de retraitement de La Hague), en passant par toute une gamme pour les centrales, les usines, les installations de recherche, les centres de stockage... On note que certaines installations très particulières (services de médecine nucléaire par exemple) ont également des rejets, au moins sous forme liquide. Les situations sont donc extrêmement variées et on ne peut donner des généralités que pour certaines catégories d'installation, notamment les centrales nucléaires.

Sauf pour certains radionucléides bien identifiés (tritium, carbone 14, iode 129 et Krypton 85), les activités rejetées ont fortement diminué depuis 1985 environ. Cette réduction n'a toutefois pas été linéaire mais plutôt fluctuante. La reconstitution des expositions des populations à proximité des installations doit donc se fonder sur un examen des rejets passés et leurs variations et non seulement sur la vision actuelle des rejets.

Il est à noter que les installations nucléaires secrètes (intéressant la défense nationale) peuvent, par leur nature même conduire à des interrogations sur les éventuels rejets qu'elles émettent, sur l'existence même de rejets et a fortiori les éventuelles activités rejetées.

Par ailleurs, la connaissance des activités rejetées est intimement liée au mode de comptabilisation de ces rejets. C'est l'objet de la section suivante.



5.2.3 Comptabilisation des rejets

Très fréquemment depuis que les activités rejetées ont baissé, l'activité rejetée de certains radionucléides est inférieure au seuil de mesure ce qui pose le problème de la comptabilisation des rejets pour ces radionucléides « indétectables ». Depuis 2002, pour un ensemble de radionucléides appelé « spectre de référence » établi pour chaque installation, on ne comptabilise pas zéro mais la moitié de la limite de détection multiplié par le volume d'effluents rejetés. Ainsi, les chiffres sur les activités rejetées pour certains radionucléides sont-elles artificiellement surestimées : les rejets réels sont inférieurs aux chiffres publiés. Il est important de noter que les règles de comptabilisation ont changé plusieurs fois au cours du temps. La comparaison des variations temporelles des rejets est donc parfois délicate sinon impossible finement.

Enfin, ce mode de comptabilisation retenu pour les INB civiles n'est pas nécessairement retenu pour les installations classées pour l'environnement (ICPE) réglementées par les DRIRE (aujourd'hui les DREAL) et pour les INB secrètes (sous l'autorité de DSND).

Toutes les informations sur les rejets des INB civiles ont été stockées, les plus anciennes aux

archives nationales. L'ASN garde avec un accès plus facile les informations sur les rejets des 10 dernières années. La question de l'accessibilité aux rejets des ICPE reste posée.

5.2.4 Caractère discontinu des rejets

La plupart des données sur les rejets sont fournies sur une base annuelle. Ces données sont généralement suffisantes pour estimer les doses annuelles en retenant l'hypothèse d'un rejet à un taux constant sur l'année. Toutefois, si cette hypothèse est proche de la réalité pour certains rejets atmosphériques, elle ne reflète la réalité qu'en moyenne pour d'autres rejets par nature discontinus, par exemple les rejets liquides.

Les rejets sont réputés être le résultat du fonctionnement normal des installations. Bien que rares, des incidents de rejets peuvent également intervenir. Les rejets consécutifs à ces incidents peuvent soit être dûment comptabilisés par les systèmes de contrôle en place, soit être impossibles à comptabiliser avec les moyens usuels (cas encore plus rare). Dans ce dernier cas, des estimations des activités rejetées peuvent parfois être réalisées rétrospectivement.

5.3. Comparaison France /Allemagne

Alors que certaines installations sont relativement proches dans leur conception entre la France et l'Allemagne, la comparaison des situations entre ces deux pays n'est pas directe pour un certain nombre de raisons qui sont mentionnées ci-dessous.

5.3.1 Les différents types d'installations

Le parc français en exploitation est constitué de 58 réacteurs à eau sous pression répartis en plusieurs paliers (900, 1 300 et 1 450 MW). En Allemagne, sur les 17 réacteurs actuelle-

ment en exploitation, 65 % sont de type à eau sous pression et 35 % à eau bouillante. Une centrale nucléaire à eau sous pression utilise du combustible nucléaire qui, par la fission de ses atomes en réaction en chaîne, chauffe l'eau d'un premier circuit fermé (le circuit primaire).

Ce dernier chauffe un circuit dit « secondaire » par échange thermique. Dans le générateur de vapeur, l'eau du circuit secondaire se transforme en vapeur qui fait ensuite tourner une turbine couplée à un alternateur (qui produit de l'électricité).

Le mode de fonctionnement d'une centrale nucléaire à eau bouillante est similaire, la différence réside dans le fait que l'eau du circuit primaire, chauffée par le combustible nucléaire, se transforme directement en vapeur.

Les radionucléides présents dans les différents circuits sont principalement libérées par la ventilation des bâtiments et la vidange programmée des réservoirs de traitement (rejets gazeux) ou par l'échange du caloporteur et de l'eau de refroidissement (rejets liquides).

5.3.2 Contrôle des rejets

En Allemagne seul le rayonnement gamma est évalué dans un premier temps (rayonnement de référence), les autres analyses sont effectuées a posteriori. Par ailleurs, les autorités allemandes estiment que les rejets de carbone 14 dans les effluents liquides sont négligeables. Elles fondent cette hypothèse sur les traitements subis par les effluents liquides avant rejet (traitement par évaporation d'une grande partie des effluents liquides), mais aucune mesure de contrôle n'est réalisée.

5.3.3 Comptabilisation des rejets

C'est au niveau de cette comptabilisation que l'on peut observer des différences entre les méthodes françaises et allemandes :

- en Allemagne tout rejet inférieur au seuil de mesure est comptabilisé comme nul (exemple des iodes). Cette approche a tendance à sous-estimer les rejets publiés.
- en France celui ci sera comptabilisé en multipliant le seuil de mesure par le volume rejeté. Au contraire de l'Allemagne, cette approche a tendance à surestimer les rejets publiés.

En ce qui concerne les radionucléides ayant une période < 8 jours, ceux-ci ne sont pas comptabilisés en Allemagne (seul l'¹³¹I est pris en compte) à l'inverse de ce qui est fait en France. Ceci renforce le caractère sous-estimé des rejets publiés en Allemagne par rapport au caractère plus réaliste des rejets publiés en France.

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN COURS

6

6.1 Études épidémiologiques françaises

L'équipe d'Epidémiologie Environnementale des Cancers dirigée par Jacqueline Clavel au CESP, UMRS-1018 (ex-U754), développe depuis 15 ans un programme de recherche sur les facteurs de risque des cancers de l'enfant. Ce programme s'appuie sur l'enregistrement national des cancers de l'enfant, et sur une classification précise et standardisée des cas. L'enregistrement des hémopathies malignes, est assuré à l'Inserm par le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) depuis 1990 (dir. J. Clavel), et l'enregistrement des tumeurs solides est assuré au CHU de Nancy par le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE), depuis 2000 (dir. B. Lacour). Les 2 registres fonctionnent conjointement et viennent de produire les chiffres nationaux d'incidence des cancers de l'enfant sur la période 2000-2004 (Lacour et al, 2010). Leur méthodologie obéit aux règles internationales et leur qualification par le Comité National des Registres est réévaluée tous les 4 ans par un audit de l'Inserm et de l'InVS. L'équipe fait appel à des méthodologies complémentaires pour aborder la recherche de facteurs de risque avec, commun aux différentes approches, un souci constant de précision et de justesse sur le classement des diagnostics, la sélection des cas et l'évaluation des expositions.

Des études sur les effets des expositions aux rayonnements ionisants aux faibles doses sont conduites au sein du laboratoire d'Epi-

démiologie de l'IRSN. En particulier, l'étude « cohorte enfant scanner » mise en place récemment, vise à reconstituer les doses délivrées par des scanners chez des enfants exposés avant l'âge de 5 ans et à estimer la relation potentielle avec la survenue ultérieure de cancers ou de leucémies chez ces enfants. Enfin, on peut également citer le projet de suivi longitudinal « ELFE » mis en place sous la coordination de l'Inserm et de l'INED.

6.1.1. Les enquêtes cas-témoins

Elles sont particulièrement bien adaptées à l'étude des pathologies rares. Plusieurs études cas-témoins ont été réalisées par l'équipe. Les enquêtes nationales ESCALE, réalisée en 2003-2004, et ESTELLE, en cours sur 2010-2011, sont basées sur les registres nationaux. Ces enquêtes comportent une interview standardisée des parents et un échantillon d'ADN. Elles disposent ainsi d'une information individuelle sur les caractéristiques socio-démographiques de l'enfant, ses antécédents personnels et familiaux, son environnement et son mode de vie. Elles permettent donc d'étudier conjointement plusieurs facteurs environnementaux et génétiques. Une étude d'association pangénomique (GWAS) est en cours à partir des cas d'ESCALE et de témoins caucasiens.

Les enquêtes antérieures de l'équipe ont notamment renforcé l'hypothèse d'un lien

entre leucémie et expositions aux pesticides domestiques (Menegaux et al, 2006 ; Rudant et al, 2007), la proximité de stations-service (Steffen et al, 2004 ; Brosselin et al, 2009) et le retard des premières infections banales (Perrillat et al, 2002 ; Rudant et al, en révision). Elles ont aussi suggéré un lien possible avec le tabac passif en interaction avec certains polymorphismes génétiques (Clavel et al, 2005).

L'enquête ESTELLE est une enquête nationale qui inclut les enfants de moins de 15 ans atteints de cancer avec un calendrier variable selon les localisations : année 2010 pour les leucémies aiguës, années 2006 (rétrospectivement) à 2011 pour les lymphomes de Hodgkin, années 2010-2011 pour les lymphomes non hodgkiniens et les tumeurs cérébrales malignes, les neuroblastomes et les néphroblastomes. Des témoins de même âge et même sexe en moyenne sont recrutés en population générale. Au total, l'étude devrait inclure 2 000 cas et 1 600 témoins. Les données sont recueillies par interview téléphonique des mères et auto-questionnaire des pères. Une banque d'ADN est constituée par prélèvement sanguin pour les cas et par prélèvement salivaire pour les témoins, les parents des cas et les autres apparentés. Les interviews sont réalisées par l'institut IPSOS.

6.1.2 Les études écologiques

Ces études ne traitent pas d'information au niveau individuel (elles étudient le lien entre l'incidence dans une unité géographique – département, commune, ou zone d'emploi... – et l'exposition de cette unité) et ne peuvent prendre en compte qu'un nombre limité de co-expositions. Elles ont cependant l'intérêt de pouvoir comparer à grande échelle les zones exposées et les zones non exposées d'un territoire. Les études écologiques réalisées par l'équipe ont concerné (et concernent) les mouvements de population en partenariat

avec l'INSEE, et les expositions aux radiations ionisantes d'origine naturelle (radon et gamma tellurique) ou liées à la proximité de sites nucléaires, en partenariat avec l'IRSN.

Ces études ont notamment mis en évidence une augmentation de l'incidence chez les enfants résidant dans des communes isolées ayant été soumises à des mouvements de population importants (Rudant et al, 2006 ; Bellec et al, 2008).

En revanche, le risque de leucémie n'était pas augmenté dans les communes situées à proximité des sites nucléaires civils (670 cas observés pour 720,1 cas attendus) et le risque de leucémie n'augmentait ni avec la distance au centre des sites, ni avec la puissance des centrales mise en route (White-Koning et al, 2004 ; Laurier et al, 2008). Dans une seconde étape du projet, l'exposition aux rejets des sites nucléaires civils a été estimée par l'IRSN à partir des demandes d'autorisation de rejet et des données climatiques. Aucun lien n'a été mis en évidence (Evrard et al, 2006).

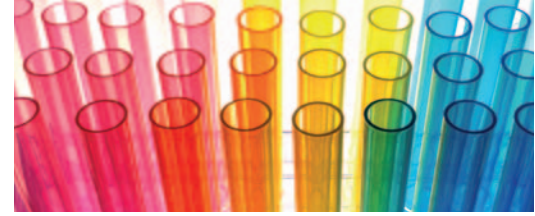
Une association très modérée (augmentation de 24 % de l'incidence pour 100 Bq/m³) a été observée sur cette même période entre l'exposition domestique au radon et l'incidence des leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant (Evrard et al, 2005). En revanche, l'exposition aux rayons gamma telluriques n'était pas liée aux leucémies (Evrard et al, 2006).

Ces études seront refaites sur la période 1990-2009.

6.1.3 GEOCAP

L'enquête GEOCAP est une enquête cas-témoin nationale qui ne dispose pas d'information individuelle autre que l'âge, le sexe et l'adresse géocodée. C'est de cette adresse que sont dérivées les expositions et les caractéristiques socio-démographiques.

GEOCAP inclut 8 000 cas de leucémie et 30 000 témoins de population générale



(enfants de moins de 15 ans résidant en France métropolitaine). L'exposition est approchée par la distance entre lieu d'habitation et sources d'exposition, estimée par géolocalisation, puis par modélisation semi-quantitative des niveaux d'exposition.

Le projet porte plus particulièrement (1) sur la proximité de lignes à haute tension et exposition aux champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence; (2) la proximité des voies de circulation automobile et exposition environnementale au benzène; (3) l'exposition des lieux d'habitation aux radiations ionisantes naturelles, en particulier au radon (en collaboration avec l'IRSN); (4) la proximité des sites nucléaires; (5) la proximité de différents sites industriels.

Les adresses de 6 500 cas et 15 000 témoins de population ont déjà été géocodées avec dans 96 % des cas une précision de moins de 100 mètres et dans plus de 80 % des cas une précision de 15 mètres. Le géocodage devrait être terminé en mars 2010. La liste des sites nucléaires civils à considérer est en cours de constitution.

6.1.4 Étude de l'agrégation spatio-temporelle et détection d'agrégats

Enfin, **l'étude de l'agrégation spatio-temporelle et la détection d'agrégats** apportent une autre vue de la distribution des cas, sans hypothèse a priori sur un facteur de risque candidat. Une tendance systématique à l'agrégation spatio-temporelle peut évoquer une étiologie infectieuse, des clusters localisés peuvent orienter vers des facteurs environnementaux.

Les analyses antérieures ont mis en évidence une surdispersion extrêmement modérée de l'incidence des leucémies de l'enfant, limitée à la période 1990-1994 (Bellec et al, 2006). De nouvelles analyses sont en cours pour rechercher des clusters de formes et de taille variées sur le territoire.

En dehors des études **visant à rechercher de manière active les clusters** ou agrégats, des investigations sont mises en place régulièrement en réponse à une demande de la population ou des autorités percevant une situation sanitaire comme anormale ou faisant état d'inquiétudes face à un danger environnemental ressenti (Laurier et al, 2000). Même en présence d'un excès de cancers, il est courant que ces études ne fassent pas émerger d'hypothèse étiologique (Gagnière et al, 2010). De plus, le plus souvent, leur format et leur puissance statistique ne permettent pas de tester des relations dose effets.

Des différences d'exhaustivité dans le recueil des cas entre les zones situées autour des sites nucléaires par rapport au reste du pays peuvent fausser les estimations de risque quand on compare le nombre de cas observé autour des sites au nombre de cas qu'on y attendrait si l'incidence y était identique à celle du reste du pays. L'intérêt d'un registre est d'éviter ces disparités d'exhaustivité.

L'exhaustivité des registres est évaluée par plusieurs indicateurs dont le principal est le nombre moyen de sources indépendantes par cas. Des différences existaient entre les registres régionaux au début de leur fonctionnement (Desandes et al, 2004). L'organisation désormais nationale du recueil des cas devrait avoir abouti à une homogénéisation des performances locales. Les performances globales du registre national des leucémies de l'enfant sont accessibles (Clavel et al, 2004). Néanmoins, il conviendrait de vérifier que des disparités inter-régionales ne persistent pas, ou que des disparités entre zones proches des installations et zones plus éloignées n'existent pas.

6.1.5 La « cohorte-enfant-scanner »

Depuis 2007, l'IRSN a mis en place, en collaboration avec la société francophone d'imagerie pédiatrique et prénatale, l'étude d'une cohorte d'enfants ayant été soumis en

France à un ou plusieurs scanners avant l'âge de 5 ans. Les scanners sont des examens diagnostiques dont l'utilisation s'est beaucoup développée durant la dernière décennie et qui contribuent de façon importante à l'exposition de la population française (5 % des examens et au moins 40 % de la dose collective en France en 2002). Dix-huit grands centres de radiologie pédiatriques de CHU participent à l'étude, répartis sur l'ensemble du territoire. Les enfants ont été inclus à partir de l'année 2000. L'extension de la cohorte au-delà de 2006 jusqu'en 2013 sera réalisé dans le cadre de l'étude conjointe européenne Epi-CT qui se met en place actuellement. Au total, cette cohorte de grande ampleur inclut d'ores et déjà plus de 30 000 enfants, avec un effectif final attendu de l'ordre de 90 000 enfants. Une reconstitution dosimétrique précise des doses reçues en fonction des protocoles d'acquisition d'images des services et des machines utilisées est en cours de réalisation. Un croisement de la cohorte avec les registres pédiatriques des hémopathies malignes et des cancers de l'enfant permettra d'évaluer l'incidence de cancer et de leucémies dans la cohorte. Un suivi des causes de mortalité au sein de la cohorte permettra aussi un suivi à l'âge adulte. In fine, cette étude contribuera à l'estimation du risque de leucémie et de cancers infantiles au sein de cette population attribuables à l'exposition aux scanners durant l'enfance. Les premières analyses seront réalisées sur la période 2012-2013.

6.1.6 L'étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe)

L'étude longitudinale française depuis l'enfance (Elfe), coordonnée par l'INED et l'Inserm, est une étude qui a pour objectif d'analyser l'impact des différents facteurs environnementaux, familiaux, sociaux, scolaires, comportementaux, sanitaires ou nutritionnels sur le développement physique, psychologique et social de l'enfant, à partir d'une cohorte représentative de 20 000 enfants nés en France en 2009 (<https://www.elfe-france.fr/>). L'un des objectifs de cette étude est d'étudier les associations entre les expositions environnementales et les pathologies durant l'enfance en évaluant les expositions de l'enfant aux pollutions environnementales. Parmi les facteurs de risque connus ou suspectés des leucémies, l'étude Elfe permet d'estimer les expositions d'un certain nombre de ces facteurs tels que : les rayonnements ionisants d'origine naturel et médical, les pesticides... pour les 20 000 enfants de la cohorte. Ainsi le projet Elfe apportera de nouvelles connaissances sur les niveaux d'exposition durant l'enfance pour un certain nombre de facteurs de risque connus ou suspectés des leucémies. En revanche, cette étude ne permet pas d'étudier et n'a pas pour objectif de renseigner la relation entre les facteurs de risque et les leucémies. Dans le cadre d'une analyse conjointe, l'étude Elfe pourra apporter des éléments de réponse.

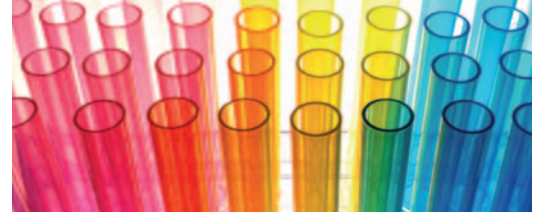
6.2. Les études en cours à l'étranger et au niveau international

6.2.1. Le Consortium International sur les Leucémies Infantiles - CLIC

(Childhood Leukemia International Consortium, <http://clic.berkeley.edu/>)

Coordonné par Patricia Buffler de l'Université de Berkeley, il réunit les études cas-témoins

sur les leucémies de l'enfant d'une quinzaine de pays. Il n'aborde pas la question des radiations ionisantes. Les projets d'analyse « poolée » concernent les caractéristiques périnatales, les infections, la consommation de tabac maternelle, les expositions aux pesticides, et les facteurs génétiques. Jacqueline Clavel fait partie du comité de pilotage. Elle



est responsable de l'analyse « poolée » sur les infections banales précoces, et co-responsable des analyses sur les interactions gène-tabac. Les résultats sont attendus dans les années à venir.

6.2.2. Le Consortium International des Cohortes sur les Cancers infantiles I4C

(International Childhood Cancer Cohort Consortium)

Plusieurs hypothèses étiologiques sont difficiles à tester rétrospectivement, une fois le cancer déclaré, parce que la mémoire des parents est la seule source d'information et que sa fiabilité est susceptible de s'altérer non seulement avec le temps mais aussi, et c'est plus problématique, avec l'anxiété due à la maladie. Par sa nature prospective et la richesse des informations colligées, ELFE, cohorte française de 20 000 nouveau-nés recrutés en 2011-2012 (<http://www.elfe2009.fr/>), est une source de données idéale sur la période périnatale. Malheureusement, sa taille ne permet pas d'étudier des maladies rares comme les cancers de l'enfant, mais pour cet objectif particulier les cohortes de tous les continents s'associent au sein du consortium international I4C (International Childhood Cancer Cohort Consortium). I4C devrait ainsi suivre au total environ 1 million d'enfants dont la période périnatale aura été décrite en détail.

6.2.3. Le projet européen de cohorte sur les expositions aux scanners durant l'enfance

Le projet « Epi-CT » est un projet de recherche européen. Ce projet, coordonné par le Centre International de Recherche sur le Cancer, bénéficiant d'un soutien de la CE, démarra en 2011. Ce projet collaboratif implique 17 équipes issues de 11 pays différents. Son objectif est de permettre l'estimation du

risque de leucémie et de cancers infantiles associé à l'exposition aux scanners durant l'enfance. Pour cela, un protocole commun a été élaboré qui permettra d'intégrer dans une analyse globale les différentes cohortes nationales d'enfants exposés à des examens tomodensitométriques, cohortes déjà constituées comme la cohorte française « cohorte enfant scanner » et la cohorte britannique ou en cours de constitution dans les autres pays. Cette analyse conjointe permettra de disposer d'un effectif d'enfants de l'ordre de 1,5 millions. L'effectif ainsi obtenu devrait fournir une puissance statistique suffisante pour mettre en évidence un éventuel risque de leucémie associée aux doses délivrées par ces examens tomodensitométriques, même si ce risque est faible. Les premiers résultats sont attendus pour 2016.

6.2.4. Études en cours en Allemagne

Suite aux nombreuses études effectuées, les discussions approfondies sur les effets possibles des rejets radio-actifs des installations nucléaires sur le risque de leucémie infantile ont conduit à la conclusion que, compte tenu de leurs niveaux de doses, ces seuls rejets ne pouvaient avoir un impact sur l'incidence de leucémies chez les enfants. En Allemagne, une conclusion similaire a été établie, basée sur une évaluation moins détaillée qu'au Royaume-Uni, mais tenant néanmoins compte des connaissances actuelles sur les effets des radiations. L'étude KIKK menée en Allemagne ne peut pas être répétée dans un avenir proche compte-tenu du faible nombre annuel de nouveaux cas incidents à proximité des installations nucléaires, néanmoins ses résultats tenant compte des expositions aux champs électromagnétiques de 50 Hz, sont concordants avec ceux d'autres études, mais restent inexplicables.

Dans ce cadre, BFS a décidé d'élaborer un programme de recherche visant à terme à mieux comprendre la pathogenèse sous-jacente

de ces leucémies. Ainsi, BFS avec l'ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection) et l'OMS (Organisation mondiale de la santé) a lancé en 2008 un atelier de réflexion sur les causes des leucémies infantiles. En 2009, cet atelier a été l'occasion de désigner et réunir un petit groupe d'experts qui se réunira à nouveau en 2010 pour arriver à une proposition de programme de recherche. Cette réunion en conclave ne se limitera pas aux rayonnements ionisants, mais intégrera également des experts de divers domaines, permettant la mise en commun des expériences de chacun pour définir les lacunes dans les connaissances et les voies possibles pour les combler. Les domaines couverts iront de l'immunologie, à la recherche sur les cellules souches, en passant par les modèles animaux, la génétique moléculaire, la virologie, l'épidémiologie, l'épidémiologie moléculaire, la modélisation et l'oncologie pédiatrique.

6.2.5. Autres études

Plusieurs études sont en cours dans divers pays qui devraient apporter de nouveaux éléments sur les risques de leucémies chez les enfants à proximité des installations nucléaires dans les années à venir.

L'Académie des Sciences américaine entreprend avec la Direction du Nuclear Regulatory Research un projet sur les risques de cancer pour les populations habitant à proximité des installations nucléaires aux Etats-Unis comportant :

- pour mi 2011, un état des lieux des connaissances et la proposition d'une méthodologie ;
- puis, sur deux à trois ans, la mise en œuvre et l'analyse des données recueillies. Un comité d'experts indépendants décidera du champ précis de cette étude. Un des objectifs est de répondre aux besoins d'information du grand public. Les discussions préliminaires ont souligné la nécessité de prendre en compte

les autres facteurs étiologiques potentiels et également l'intérêt de cibler l'enfant pour des raisons de vulnérabilité, mais aussi de suivi plus facile.

En Suisse, **l'étude CANUPIS** a été lancée en 2008, avec pour objectif d'étudier le risque de cancer de l'enfant à proximité de centrales nucléaires suisses. Cette étude est conduite par l'Institut de Médecine Sociale et Préventive de l'université de Berne. C'est une étude dite de cohorte (suivi dans le temps) qui porte sur tous les enfants nés entre 1985 et 2007 dans l'ensemble de la Suisse. La détermination précise des lieux de domicile des enfants permettra d'estimer si les cas de cancers apparaissent plus fréquemment à proximité des centrales nucléaires qu'à d'autres endroits. De plus, l'étude permet de reconstituer l'historique résidentiel complet des cas de cancer diagnostiqués. Cette approche permettra de prendre en considération une possible influence du lieu de résidence pendant les premiers mois et années de vie. Une autre force de la conception de l'étude suisse est la prise en compte d'autres facteurs environnementaux comme les lignes à haute tension et les zones industrielles. Néanmoins, une limite majeure de cette étude est son faible effectif (de l'ordre de 3000 cas de cancers dont 980 leucémies). Les résultats ne sont pas attendus avant 2011.

En Belgique, le Ministère des Affaires sociales et de la santé publique a chargé fin 2008 l'Institut scientifique de Santé publique (ISP) de réaliser à l'échelle nationale une étude épidémiologique sur l'état de santé des personnes vivant à proximité d'un site nucléaire. Cette étude a pour but de décrire les variations géographiques de l'incidence des cancers en Belgique, et d'évaluer l'hypothèse d'excès localisés, en particulier à proximité de sites nucléaires. Cette étude ne se limite pas aux leucémies ni aux enfants, mais devrait fournir des résultats sur cette population. Les résultats devraient être finalisés courant 2011.

RÉFLEXION SUR L'INFORMATION ET LA COMMUNICATION

7.1. Contexte

La question des risques de leucémies à proximité des sites nucléaires se situe à l'intersection de plusieurs disciplines ou champs d'intérêt : radioprotection, évaluation des risques sanitaires, cancérologie, surveillance de l'environnement, physique et chimie nucléaire, dosimétrie, industrie et production d'énergie... De plus, il implique des acteurs issus de populations diverses : experts institutionnels, médecins, chercheurs, experts associatifs, représentants de patients... Les difficultés de discussion et de compréhension mutuelle rencontrées par le GT au début de son mandat illustrent bien la nécessité de travailler sur le partage des connaissances, sur la clarification des termes spécialisés et leur expression en langage courant, et sur la transmission des informations et la communication vers des non spécialistes.

À partir des controverses sur les relations éventuelles entre les INB et les leucémies de l'enfant, la mission du GT a pour objet de proposer des pistes de travail sur les causes des leucémies de l'enfant et de contribuer à la transparence des informations transmises à la population, aux autorités de santé publique et aux professionnels de santé.

Le contexte de la communication peut être variable :

- il peut s'agir de situation de crise : des réponses rapides sont attendues à des questions du type : quel risque ? pour qui ? pourquoi ? quelle prévention des éventuels effets ? quelle responsabilité ? quels acteurs ? quel suivi ? ;
- des questions de fond peuvent être aussi soulevées hors situations d'urgence.

En tout état de cause, les scientifiques doivent être attentifs à la profonde préoccupation de la population au rôle de l'environnement sur la santé, surtout lorsqu'il s'agit de cancers de l'enfant. Or, l'impact environnemental n'est pas évident à définir, selon qu'on le considère comme **exclusif** ou **contributif** et selon les difficultés méthodologiques rencontrées.

Il s'agit d'établir et de maintenir la confiance en alliant pédagogie, technicité et humanité. Les enjeux de la communication dans ce domaine de la santé publique sont à la fois citoyens, scientifiques, économiques, sociaux et politiques.

7.2. Besoins de savoir exprimés par les parents d'enfants atteints de cancer et les pédiatres cancérologues

- Union nationale des associations de parents d'enfants atteints de cancer ou de leucémie (UNAPECLE) (voir Annexe 2)

Les mots clés suivants sont à retenir :

- 90 % des parents sont préoccupés par les causes du cancer de leur enfant : rôle de l'hérédité, de gènes, des expositions pendant la grossesse (ou après) à des facteurs cancérogènes.
- Rôle des radiations ionisantes : oui (selon le domicile), mais ce n'est pas la question majeure par rapport aux autres facteurs environnementaux.

- À noter des interrogations soulevées à la suite d'interventions médiatiques.

- Société Française de Lutte contre les Cancers et les Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent (SFCE) (Voir Annexe 3)

Dans cette annexe figurent les questions auxquelles sont confrontés les pédiatres cancérologues. Elles traduisent le besoin d'informations précises à leur apporter ; celles-ci seraient d'ailleurs utiles à l'ensemble des professionnels de santé de l'enfant/adolescent, de même qu'à tous les médecins (formation initiale et continue).

7.3. Le point de vue associatif (ACRO) : de la clarté et de la transparence

Les informations suggérant un lien possible entre le risque de leucémies et la proximité de sites nucléaires ont toujours suscité de vives interrogations au sein de la société. Il est vrai qu'il existe une réelle difficulté à appréhender distinctement la notion de danger (plus facile à identifier) de la notion de risque (qui introduit une approche probabiliste), elle-même moins perceptible. Par ailleurs, les études épidémiologiques s'appuient sur des outils scientifiques variés répondant à des objectifs différents (études cas-témoins, études descriptives, études géographiques...) qu'il n'est pas simple, en-dehors des spécialistes, de s'approprier.

Certes, les sentiments et le ressenti peuvent être très variés et sans doute refléter en partie les opinions fort diverses que nos concitoyens expriment à l'égard du programme nucléaire. Pour autant, les inquiétudes sont bien réelles au sein d'une partie de la population, en parti-

culier celle avoisinant une (ou des) installation(s) nucléaire(s). Dès lors, ces perceptions du risque ne peuvent être ignorées car elles sont potentiellement génératrices d'angoisse et de souffrance souvent non exprimées.

La réponse à apporter ne peut reposer que sur une transparence totale non seulement des risques liés aux installations nucléaires elles-mêmes - et en particulier de leurs rejets - mais aussi des travaux scientifiques qui leur sont relatés et de leurs objectifs.

C'est donc l'accessibilité à l'ensemble de ces informations qui est posée mais aussi la capacité à les interpréter voire, parfois, à les traduire en regard d'objectifs qu'ils convient également d'explicitier. Mais à ce stade - et tout particulièrement dans ce domaine très sensible du risque nucléaire - la confiance ne se décrète pas. Elle se crée. Et souvent sur le long terme.



Suffisamment d'enquêtes d'opinion ont montré la défiance envers le discours des exploitants mais aussi la confiance limitée dans les instances institutionnelles. Le crédit des scientifiques et celui des associations et experts indépendants est certes plus avancé mais, pris isolément, il ne pourra prétendre à emporter cette confiance la plus large qui fait défaut encore aujourd'hui.

Sans être la seule et unique réponse, c'est en fait l'aptitude de tout ou partie de ces acteurs à se mettre autour d'une table - et de tout y mettre - afin d'être en mesure d'établir un état des lieux compréhensible d'un problème

soulevé. Le produit d'un tel travail, établi dans le respect de leurs différences, n'a pas vocation à être forcément consensuel mais bien à éclairer le plus grand nombre en soulignant les points d'accords et de désaccords ainsi que les incertitudes ou plus encore le défaut de connaissances.

Vraisemblablement, la confiance ne pourra émerger que d'un processus pluraliste - si les objectifs en sont clairement définis et si les moyens y sont consacrés à hauteur des enjeux - et sans doute pas des certitudes des uns ou des autres.

7.4. Information et communication : rappel de quelques principes

« Communiquer clairement le message de l'incertitude » (E. Hirsch, 2009, à propos de la pandémie grippale) est indispensable à l'alliance et au maintien de la confiance des parents d'enfant malades et de la population. Il faut apprendre à communiquer sur la notion de risque potentiel faible, qui peut être acceptable pour une communauté, mais qui est perçu comme inacceptable pour l'individu touché et ses proches, dans un domaine où, a priori, la suspicion prévaut.

La **transparence** et l'**accessibilité** à l'information devraient permettre d'éviter la méfiance, l'anxiété, la panique. La rédaction d'un communiqué de presse ou d'un docu-

ment issu d'une conception scientifique, quelle que soit sa valeur, ne constituent pas une véritable information, en l'absence d'un débat préalable entre les scientifiques et la société civile, un débat dans lequel chacun s'exprime et s'approprie ainsi peu à peu l'information, à titre non seulement individuel, mais surtout collectif.

Les bonnes pratiques s'imposent à tous, y compris aux médias. La transmission d'informations complexes et incertaines relève d'une réflexion éthique impliquant la contribution de représentants des sciences humaines et sociales.

PISTES IDENTIFIÉES PAR LE GT EN VUE D'ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES

8

8.1. Soutien aux études sur les risques des radiations ionisantes aux faibles doses

Le GT émet des recommandations et soutient les études en cours sur le rôle des radiations ionisantes à faible doses :

- d'origine médicale (étude en cours sur l'impact des scanners en France (cohorte enfant scanner) et au niveau international (projet européen Epi-CT),
- d'origine naturelle (étude en cours dans le cadre du projet GEOCAP en France en collaboration entre l'Inserm et l'IRSN) et d'autres études en cours à l'étranger, par exemple en Grande-Bretagne).
- d'origines médicales et naturelles (étude dans le cadre de la Cohorte Elfe permettant de document les niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants durant l'enfance).

Il recommande également la réalisation d'études prolongeant les travaux actuels :

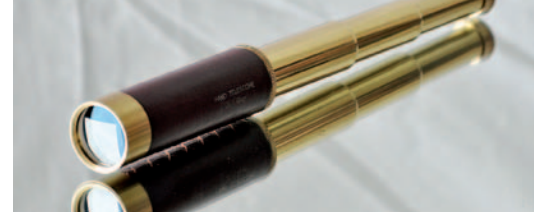
- améliorant les connaissances sur les expositions (prise en compte de la géologie)
- ciblant également la période prénatale, ce qui suppose de connaître l'adresse de résidence des parents à la naissance de l'enfant.
- avec un intérêt pour l'exposition cumulée aux radiations, ce qui suppose de connaître l'histoire résidentielle complète depuis la conception.
- prenant en compte des facteurs génétiques favorisant la radiocarcinogénèse (polymorphismes des gènes de la réparation et du cycle cellulaire)
- prenant en compte les facteurs environnementaux et démographiques associés aux expositions environnementales aux radiations.

Le GT recommande que les études permettant d'améliorer les connaissances sur les risques des radiations ionisantes aux faibles doses soient privilégiées dans les différents appels d'offre (plan Cancer, ANR, environnement...).

8.2 Identification et caractérisation des sites nucléaires d'intérêt

Le GT a identifié la nécessité de progresser dans la réflexion sur la typologie et la sélection des installations ou des sites d'intérêt en regard des questionnements sur les conséquences sanitaires des rejets de radioactivité liés aux activités industrielles. La diversité des sites, des activités et des rejets concernés, et la nécessité d'opérer une sélection pertinente tant vis-à-vis des questions posées que des

méthodologies des études déployées, ne permet pas d'apporter une réponse simple et unique sur la liste des sites d'intérêt. Il apparaît dès lors indispensable, pour progresser, de construire, sur la base d'une grille d'analyse multicritères, une liste des sites d'intérêt et de leurs caractéristiques pertinentes. Un premier travail de recensement sur les catégories d'installations, sur les critères à



prendre en compte et sur les sources d'information accessibles a été effectué par un sous groupe dans le cadre du présent groupe de travail. Une méthodologie en quatre étapes a été proposée par ce sous groupe (dont le détail est présenté au chapitre V-1) :

- détermination d'une liste initiale de sites, à partir des listes tenues par les autorités compétentes pour les différentes catégories d'installations potentiellement concernées ;
- identification des caractéristiques d'intérêt et sélection, en distinguant les informations

nécessaires sur le site et son environnement, sur l'installation elle-même et sur les rejets, et en explicitant les critères de sélection ;

- collecte des informations nécessaires pour renseigner les caractéristiques retenues, auprès des sources d'information accessibles ;
- utilisation de la liste en support d'études en épidémiologie et en santé publique, et publication sur la démarche de sélection en lien avec les recommandations sur l'information et la sensibilisation du public.

Le GT recommande la réalisation d'une étude d'identification et de caractérisation des sites d'intérêt dans le champ des activités nucléaires et des sites rejetant de la radioactivité. Le GT considère que par sa nature même, cette étude nécessite un pilotage pluraliste.

8.3. Caractérisation clinico-biologique des leucémies

Les études épidémiologiques doivent se donner les moyens de prendre en compte plus finement qu'actuellement l'**hétérogénéité** cytologique, cytogénétique, immunophénotypique et moléculaire des leucémies. Il est important de **documenter** les cas de la façon la plus détaillée possible pour rechercher une éventuelle hétérogénéité étiologique sous-jacente. Cette documentation doit être parfaitement **standardisée** pour être indépendante des lieux de prise en charge thérapeutique et de déterminants d'expositions environnementales. De telles études doivent avoir une **taille suffisante** pour supporter avec suffisamment de puissance des classifications précises. Ces effectifs seront vraisemblablement atteints au niveau international, ce qui suppose que

la caractérisation des cas soit de qualité homogène et reproductible entre pays.

Aujourd'hui, il n'existe pas de signature moléculaire connue des expositions environnementales, mais il est possible que les recherches de biologie moléculaire et de toxicologie en cours fassent émerger des profils spécifiques ou de nouveaux cadres nosologiques au cours des prochaines années, qui pourraient être pris en compte. Disposer d'une **biothèque** permettrait de définir les cas sur de nouveaux critères qui pourraient voir le jour. La communauté cancérologique pédiatrique a ainsi prévu de se doter d'une biothèque virtuelle nationale au cours des prochaines années, couplée aux travaux d'épidémiologie et de recherche clinique. (projet HOPE.FR de la SFCE, et plateforme épidémiologique HOPE-Epidémiologie).

Le groupe de travail souligne le caractère indispensable de cette démarche stratégique (caractérisation fine des leucémies) pour répondre aux exigences de la lettre de mission. Le groupe de travail considère donc que les autorités de tutelle doivent accorder leur soutien à la mise en œuvre des programmes précités.

8.4. Recherche sur les causes des leucémies - Autres facteurs étiologiques et mécanismes

Comme ce rapport l'évoque à plusieurs reprises, les leucémies sont des maladies multifactorielles, multi étapes et hétérogènes. La recherche étiologique doit donc aborder la diversité des facteurs environnementaux et génétiques simultanément, par des approches complémentaires (écolo-

giques, cas-témoins, cohortes) appropriées. Certains facteurs environnementaux comme l'exposition aux pesticides, au benzène environnemental, et aux radiations ionisantes d'origine naturelle semblent être des facteurs de risque et leur étude doit être approfondie. L'hypothèse d'un rôle protecteur des

Le GT recommande que des analyses génétiques à grande échelle soient réalisées et fassent l'objet de financements adaptés.

Les pistes identifiées par le GT sont les suivantes :

- 1. Mener une réflexion sur l'éthique et les modalités d'une information intelligible et honnête (éléments de langage, supports pédagogiques), répondant aux attentes de la population sur un plan à la fois collectif et individuel; ceci en lien avec les structures habilitées à réagir tant en période normale qu'en situation de crise.**
- 2. Prendre en compte la dimension éthique soulevée par la transmission d'informations à la fois sensibles, incertaines et bien souvent parcellaires.**
- 3. Sensibiliser les professionnels de santé aux méthodes de communication et réfléchir à l'intégration de cette dimension dans leur formation initiale. Cette réflexion intéresse également les acteurs locaux en charge de la gestion des risques.**

Ainsi, le groupe de travail recommande la création d'un nouveau GT pluraliste ciblé sur l'information et la communication. Par rapport au GT actuel, ce GT devrait intégrer de nouvelles compétences (sciences humaines et sociales, nouvelles technologies...)

stimulations précoces du système immunitaire (infections, allergie) doit également être précisée. L'étude des facteurs génétiques de prédisposition doit être revue à l'échelle des GWAS¹³, et des séquençages fins des régions du génome associées au risque de leucémie devront être réalisés au cours des prochaines années. Les interactions gène-environnement sont encore mal connues, et l'approche

gène candidat de la dernière décennie doit être revue pour prendre en compte les mécanismes complets de la réponse immunitaires, de la réparation ou du métabolisme des xénobiotiques. Une réflexion doit être menée pour voir s'il est possible d'étudier l'expression de certains gènes plutôt que des génotypes en approche cas-témoins et si des facteurs épigénétiques peuvent être étudiés.

8.5. Former, informer et communiquer : réflexions préliminaires

Parallèlement aux progrès scientifiques, s'est fait jour une exigence d'information de la population, mais aussi de débat et d'un certain contrôle social de la science.

Dans le contexte du lien possible entre installations nucléaires de base et risque de cancer (notamment des leucémies de l'enfant), l'absence de certitudes, le rôle de facteurs de confusion et les limites méthodologiques peuvent concourir à dramatiser, à exiger des précisions impossibles, à laisser croire à une manipulation. Ces problématiques se posent dans la communication des informations au public ainsi que dans la relation privilégiée médecin-patient.

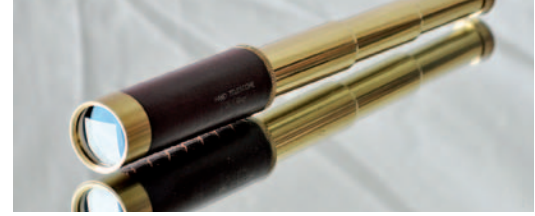
Nous avons insisté auparavant sur les difficultés de communiquer mais aussi sur l'impérieuse nécessité de le faire (Chap. VII). Cela implique de se pencher sur l'ensemble des acteurs qui sont à même de contribuer à cette action et de constituer des vecteurs d'information sans pour autant établir une liste figée car il n'y a pas lieu de « canaliser » la communication sur de tels sujets. La loi de juin 2006 sur la transparence en matière de sécurité nucléaire a institué le Haut comité pour la transparence et la sécurité nucléaire (HCTISN) et a, par ailleurs, impulsé une nouvelle dynamique auprès

des Commissions locales d'information (CLI) qui sont pour l'essentiel fédérées au sein de l'ANCCLI¹⁴. Ajoutons que des Commissions locales d'information et de surveillances (CLIS) ont également été instituées (ou sont en cours de l'être) auprès de sites à risques autres que les INB, tels que les anciennes mines d'uranium (qui relèvent de la réglementation ICPE). Ces structures - de composition généralement pluralistes - ont à répondre à un questionnaire très vaste des citoyens mais dont le volet « impact sanitaire » est souvent présent. On a pu l'observer encore récemment avec l'enquête menée par l'ORS sur les cancers autour du site de Tricastin¹⁵ à la demande de la CLI locale (CLIGEET) sur la proposition d'une association, la FRAPNA¹⁶.

Il est vraisemblable que l'outil de veille scientifique sur les leucémies et les installations nucléaires dont nous recommandons (ci-après) la mise en place puisse contribuer à enrichir les sources d'information susceptibles d'alimenter les réponses - tant en période normale qu'en situation de crise - que de telles structures ont pour mission d'apporter.

¹³ GWAS : Genome-Wide Association Studies

¹⁴ ANCCLI : Association Nationale des Commissions et Comités Locaux d'Information



8.6. Favoriser la mise en place d'une structure de veille scientifique et la coopération internationale

▲ *Veille scientifique sur les leucémies et les installations nucléaires*

Une veille scientifique sur les risques de leucémies à proximité des installations nucléaires est conduite depuis de nombreuses années au sein de l'IRSN. Celle-ci a permis la publication de plusieurs synthèses de la littérature (Laurier et Bard 1999, Laurier et al 2002, Laurier et al 2008). D'autres organismes effectuent également une veille sur ce sujet, en France (INSERM, Wise, Acro, InVS) comme à l'étranger (BfS en Allemagne, COMARE en Grande-Bretagne, NRC aux Etats-Unis). Néanmoins, de nombreuses études sont en projet ou en cours actuellement dans différents pays, et il est souvent difficile de disposer d'informations détaillées et complètes.

▲ *Renforcement des efforts de recherche au niveau international*

Les difficultés d'interprétation des études sur les risques de leucémies à proximité des sites nucléaires sont dues entre autres à deux composantes : d'une part les limites inhérentes aux études de clusters, portant sur de petites zones et de faibles effectifs, et d'autre part au manque de certitudes actuelles sur les causes des leucémies infantiles.

Études descriptives : de nombreuses études ont été réalisées ou sont en cours dans le but de décrire la fréquence des leucémies infantiles à proximité de sites nucléaires. Ces études portent quelquefois sur un site, dans d'autre cas sur un ensemble de sites au sein d'une région ou d'un pays. Les effectifs de ces études sont souvent limités et limitent l'interprétation des résultats de ces études (ceci est particulièrement vrai pour les études

locales portant sur une très petites zones, mais reste souvent applicable aux études multi-site dès lors que l'on s'intéresse à une classe d'âge particulière, par exemple les enfants de moins de 5 ans).

De plus, les méthodologies varient de façon importante (choix des zonages géographiques, taux de référence utilisés, méthodologie statistique...) et rendent difficiles la comparaison des différents résultats. Enfin, des limites peuvent apparaître dans certains cas par effet de frontière (zone d'étude tronquée pour un site situé à la limite de la région d'étude). Une piste d'amélioration réside dans une meilleure harmonisation ou coordination des études, au niveau national (préférer des études multi-sites à la multiplication d'études locales) et au niveau international (coordination des méthodes entre différents pays frontaliers de façon à permettre une analyse commune des données). Cette piste d'amélioration pourrait être étendue au champ de la métrologie pour une meilleure compatibilité des données disponibles au niveau international.

Études étiologiques : de nombreuses études ont été réalisées ou sont en cours dans le but de d'identifier les causes (les facteurs de risque) des leucémies infantiles. De plus en plus, ces recherches entrent dans le cadre de projets collaboratifs internationaux, tels que le CLIC, I4C ou Epi-CT. Plusieurs équipes de recherche françaises sont d'ores et déjà impliquées dans ces efforts de coopération internationaux (INSERM, IRSN, InVS), que ce soit au niveau de la participation aux consortiums internationaux mis en place, ou à travers la conduite en France d'études contribuant à ces efforts de coopération internationale.

Le GT recommande une meilleure structuration de la veille scientifique avec 2 objectifs :

- *Une meilleure qualité de la mise à jour des connaissances scientifiques;*
- *Une meilleure réactivité de la réponse aux questionnements des médias et du public en cas d'alerte due à la diffusion de nouveaux résultats.*

Cet effort de structuration pourrait être appuyé par le réseau des responsables des Autorités de contrôle européennes de la radioprotection (HERCA) et pourrait reposer sur un rapprochement des différents organismes intéressés par cette thématique, à travers par exemple la mise en place d'un réseau de correspondants. La mise en place de séminaires annuels pourrait également contribuer à une meilleure circulation de l'information.

15 Etude sanitaire sur les cancers autour du site nucléaire de Tricastin. ORS Rhône-Alpes. Juin 2010

16 FRAPNA : Fédération Rhône-Alpes de Protection de la Nature

Le groupe de travail recommande le renforcement des efforts de recherche au niveau international.

Néanmoins, si ces projets de recherche sont a priori une des voies les plus prometteuses pour apporter de nouvelles connaissances sur les causes des leucémies, la participation à ces projets demande un investissement lourd et de longue durée des équipes de recherche.

Une piste d'amélioration consiste en un meilleur soutien de ces recherches, en particulier à travers un support financier des recherches contribuant à ces efforts de coopération internationale.

ANNEXES

ANNEXE 1 : Lettre de mission adressée à Madame D. SOMMELET



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DIRECTION DES RAYONNEMENTS
IONISANTS ET DE LA SANTÉ

Paris, le 18 août 2008

DEP-DIS-N° 0124-2008

Affaire suivie par : Chantal Bardelay

Tél : 01 40 19 88 69

Fax : 01 40 19 87 70

Mel : chantal.bardelay@asn.fr

Madame Danièle Sommelet
Hôpital de Brabois - Hôpital d'enfants
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre CEDEX

Objet : Mise en place d'un groupe de réflexion pluraliste sur « le risque de leucémies de l'enfant autour des installations nucléaires de base ».

Madame,

Après la publication de l'étude allemande sur la survenue de leucémies de l'enfant autour des centrales nucléaires fin 2007, l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) a publié en mars 2008 une synthèse des études épidémiologiques déjà publiées sur ce sujet. L'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) a également lancé un programme de recherche et de surveillance dans ce domaine.

Ces publications et ces travaux en cours interviennent dans un contexte récurrent où les pouvoirs publics sont régulièrement interrogés par les associations, en particulier les commissions locales d'information, sur les effets des rejets des installations nucléaires sur la santé des populations riveraines.

Dans ce contexte, nous avons décidé de vous confier la présidence d'un groupe de réflexion pluraliste qui sera chargé de porter une appréciation sur les connaissances disponibles sur le risque de leucémies pour les enfants vivant au voisinage des installations nucléaires de base. À partir d'un état des lieux des causes possibles de leucémies chez l'enfant, le groupe de réflexion sera également chargé de proposer les études et recherches nécessaires pour améliorer l'état des connaissances disponibles.

Dans le cadre de cette mission, nous vous demandons de constituer ce groupe pluraliste, en veillant à y associer des scientifiques spécialisés dans les domaines de la médecine, de l'épidémiologie et de la radioprotection ainsi que des personnalités susceptibles d'enrichir les débats de par leur expérience personnelle. La participation d'experts et de personnalités étrangères est également souhaitée.

Pour la composition et les travaux du groupe, vous bénéficierez de l'appui scientifique de l'InVS, de l'IRSN, de l'INSERM et de l'AFSSET.

www.asn.fr

6, place du Colonel Bourgoin • 75572 Paris cedex 12
Téléphone 01 40 19 86 00 • Fax 01 40 19 86 69

Nous vous informons par la présente lettre que nous avons également décidé de créer un comité national de programmation et de suivi des actions nécessaires pour améliorer les connaissances disponibles sur les effets de l'exposition aux rejets des installations nucléaires de base sur la santé des populations vivant à proximité. Ceci a pour objectif d'être en mesure de pouvoir apporter des éléments de réponse aux questionnements fréquents du public sur les risques et les pathologies éventuels associés à l'industrie nucléaire. Placé auprès du directeur général de l'ASN, il sera constitué de représentants du ministère de la santé, de la jeunesse, des sports et de la vie associative, du ministère de l'écologie, de l'énergie, du développement durable et de l'aménagement du territoire, des instituts précités et de représentants du monde médical et de différents milieux associatifs.

Compte tenu de la publication récente de l'étude allemande, le risque de leucémies de l'enfant autour des installations nucléaires constitue le premier sujet qui sera examiné par ce comité. Vous serez ainsi invitée à présenter, devant ce comité, votre programme, vos modalités de travail, un état périodique d'avancement des travaux et les conclusions et recommandations du groupe de réflexion. Le contenu des travaux du groupe a vocation à être rendu public selon des modalités qui seront établies en concertation avec le comité de suivi.

Nous souhaitons pouvoir disposer des propositions de programme de travail avant la fin du mois de décembre 2008.

Nous vous remercions pour votre engagement personnel dans l'exercice de cette mission.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes salutations distinguées.

Le Directeur Général
de l'Autorité de Sûreté Nucléaire

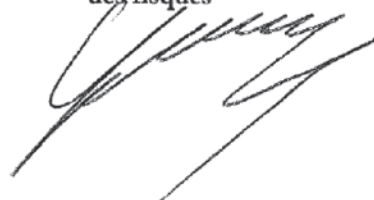


Le Directeur Général
de la Santé



Professeur Didier HOUSSIN

Le Directeur Général de la
prévention des pollutions et
des risques



Copies :

Monsieur Jacques REPUSSARD, Directeur Général de l'IRSN

Madame Françoise WEBER, Directrice Générale de l'InVS

Monsieur André SYROTA, Directeur Général de l'Inserm

Monsieur Henri POINSIGNON, Directeur Général de l'Afsset

ANNEXE 2 : Contribution de l'UNAPECLE

UNION NATIONALE DES ASSOCIATIONS DE PARENTS D'ENFANTS ATTEINTS DE CANCER OU DE LEUCEMIE

Les préoccupations des parents en matière de recherche

La question principale (90 %) que se posent les parents porte toujours sur les causes de la maladie de leur enfant, que ce soit une leucémie ou une tumeur solide.

En effet, les cancers de l'adulte sont souvent reliés à des pratiques ou à des modes de vie s'étalant sur de nombreuses années (cigarette, amiante, pesticides etc.). L'apparition de cancer chez les enfants ou les jeunes ne pouvant pas être reliée à des expositions longues, leur incompréhension entretient leur culpabilité.

Les thèmes les plus souvent abordés :

- hérédité, génétique : y a-t-il des gènes du cancer ? Y a-t-il des familles « à cancer » ? Si je fais d'autres enfants, quels gènes impliqués dans la maladie sont à rechercher ? Les frères et sœurs peuvent ils être atteints ? Il y a eu plusieurs cancers dans la famille de mon conjoint ou dans la mienne ; est ce qu'une relation existe ?
- Grossesse et cancer : qu'est ce que j'ai fait durant ma grossesse qui a pu induire un cancer chez mon enfant ?
- Gènes et grossesse : quels éléments d'exposition ont pu provoquer le cancer chez mon enfant (nutrition, alcool, cigarette, médicaments, lignes haute tension, relais téléphonie mobile ...) Il n'y a jamais eu de question directement reliée aux centrales nucléaires sauf lors des accidents ou incidents de centrales.

Dans le domaine des radiations, il y a cependant un élément important de discussion qui rejoint celui de la proximité des centrales nucléaires : celui des rayons utilisés en radiothérapie ou en diagnostic

- Quelles sortes de rayons sont utilisées ? Analogie avec les effets observés après les essais nucléaires ?
- Quels sont les effets secondaires des irradiations ?
- Est ce que la radiothérapie est bien localisée ? Jusqu'à quel point ? Incidence sur les parties adjacentes à la tumeur ou à la zone irradiée ?
- Est ce que mes autres enfants sont en danger quand je reviens d'une séance de radiothérapie avec leur frère ou sœur ?

A partir de ces différents éléments, il apparaît que les questions des parents sont généralistes dans le domaine des causes d'apparition du cancer de l'enfant et que les craintes sur les centrales nucléaires sont sur la même ligne que les facteurs environnementaux. Les installations nucléaires ne sont pas une préoccupation majeure en elles-mêmes, mais font partie des éléments de suspicion au même titre que les téléphones portables ou les colorants ! Le fil rouge des préoccupations est plutôt sur les radiations en général, mais la plupart du temps le niveau de connaissance dans ce domaine ne permet pas de donner une information compréhensible à tous les parents. Les détails sur le type de radiation, les matériels utilisés sont en effet très complexes.

Il y a également une autre demande d'information qui peut rejoindre les questions soulevées par les centrales nucléaires, ce sont les données relevées dans la presse sur l'augmentation du nombre de cas de leucémie et de cancer chez les enfants, adolescents et jeunes adultes. De nouveau, les facteurs environnementaux sont mis en avant mais pas spécialement les centrales nucléaires.

Au total, les remarques précédentes proviennent de parents qui n'habitent pas particulièrement près d'une centrale nucléaire. Les questions sont peut être différentes pour des parents qui sont dans la proximité d'une centrale mais dans les réponses analysées, nous n'avons pas ce type d'information.

354 route de Ganges-34000-Montpellier. **06-69-60-68-26**



ANNEXE 3 : Contribution de la SFCE¹⁸

- Existe-t-il un sur-risque de leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant à proximité des centrales et installations nucléaires ?
- Si oui :
 - Quelle est la zone (périmètre) de ce sur-risque ?
 - Ce sur-risque est-il attribuable au brassage de population ou aux émissions radioactives ou à un autre facteur confondant ? Avec quel niveau de preuve ?
 - Ce sur-risque concerne-t-il des formes particulières du point de vue de leur identification cyto-immuno-cytogénétique-moléculaire
 - Quelle hypothèse pour expliquer un risque de LAL (non habituellement radio-induite en pathologie) et pour un risque spécifique de l'enfant (et non de l'adulte)
- La question du sur-risque a-t-elle été posée pour les autres tumeurs de l'enfant et de l'adulte ?
- Quel est le niveau d'exposition (habituel et en cas d'incident de type Tricastin) aux substances radioactives dans les zones entourant les installations nucléaires ? Quel est le mode d'exposition habituel (air, eau de boisson, fruits et légumes...) ?
- Existe-t-il une spécificité de l'exposition et du métabolisme des substances radioactives émises dans l'environnement chez la femme enceinte ?
- Ces données sont-elles recueillies ? Sont-elles vérifiées ? Sont-elles sincères ? Les installations nucléaires (civiles et militaires) sont-elles toutes localisées, répertoriées, surveillées ?

¹⁸ SFCE : Société Française de Lutte contre les Cancers et les Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent

BIBLIOGRAPHIE

Chapitres 1 et 2

Armstrong, F., Brunet de la Grange, Ph., Gerby, B. et al. : NOTCH is a key regulator of human T-cell acute leukemia initiating cell activity. *Blood* : 2009; 113 : 1730-1740.

Barber, R.C., Hardwick, R.J., Shanks, M.E. et al. : The effects of in utero irradiation on mutation induction and transgenerational instability in mice : *Mutation Research*. 2009; 664 : 6-12.

Bernt, K.M. and Armstrong, S.A. : Leukemia stem cells and human acute lymphoblastic leukemia. *Seminars in Hematology*. 2009; 46 : 33-38.

Bhojwani, D., Kang, H., Menezes, R.X. et al. : Gene expression signatures predictive of early response and outcome in high-risk childhood acute lymphoblastic leukemia : a Children's Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 : 4376-4384.

Bomken, S., Fiser, K., Heidenreich, O. et al. : Understanding the cancer stem cell. *Br. J. Cancer* 2010, 103 : 439-445.

Eguchi-Ishimae, M., Eguchi, M., Kempinski, H. et al. : NOTCH1 mutation can be an early, pre-natal genetic event in T-ALL. *Blood*. 2008; 111 : 376-378.

Borowitz, M.J., Devidas, M., Hunger, S.P. et al. : Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors : a Children's Oncology Group Study. *Blood*. 2008; 111 : 5477-5485.

Clavel, J., Goubin, A., Auclerc, M.F., et al. : Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France : National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma. *Eur J Cancer Prev*. 2004; 13 : 97-103.

Eguchi-Ishimae, M., Eguchi, M., Kempinski, H. et al. : NOTCH1 mutation can be an early, pre-natal genetic event in T-ALL. *Blood*. 2008; 111 : 376-378.

Greaves, M., Buffler, P.A. : Infections in early life and risk of childhood ALL. *Br J Cancer*. 2009; 100 : 863.

Hong, D., Gupta, R., Ancliff, P. et al. : Initiating and cancer-propagating cells in TEL-AML1-associated childhood leukemia. *Science*. 2008; 319 : 336-339.

Kinlen, L. : Infections and immune factors in cancer : the role of epidemiology. *Oncogene*. 2004; 23 : 6341-6348.

Mullighan, C.G., Su, X., Zhang, J. et al. : Deletion of IKZF1 and prognosis in acute lymphoblastic leukemia. *N. Engl J Med*. 2009; 360 : 470-480.

Noshchenko, A.G., Bondar, O.Y and Drozdova, V.D. : Radiation-induced leukaemia among children aged 0-5 years at the time of the Chernobyl accident. *Int. J. Cancer*. 2010, 127, 412-426.

Pui, C.H., Robison, L.L. and Look, A.T. : Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 2008; 371 : 1030-1043.

Rossig, C. and Juergens, H. Aetiology of childhood acute leukaemias : current status of knowledge. *Radiation Protection Dosimetry*. 2008; 132 : 114-118.

Rubnitz, J.E., Wichlan, D., Devidas, M. and al. : Prospective analysis of TEL gene rearrangements in childhood acute lymphoblastic leukemia : a Children's Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 : 2186-2191.

Sipkins, D.A. Rendering the leukemia cell susceptible to attack. *N. Engl.J.Med.* 2009; 361 : 1307-1309.

Vrooman, L.M., Silverman, L.B. : Childhood acute lymphoblastic leukemia : update on prognostic factors. *Curr. Opin. Pediatr.* 2009; 21: 1-8.

Wiemels, J. : Chromosomal translocations in childhood leukemia : natural history, mechanisms, and epidemiology. *J. Natl Cancer Inst Monogr.* 2008; 39 : 87-90.

Paragaphes 3.1 à 3.5

Ahlbom A, Day N, Feychting M, Roman E, Skinner J, Dockerty J et al. (2000). A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 83 : 692-698.

Bellec S, Baccaïni B, Goubin A, Rudant J, Ripert M, Hémon D & Clavel J (2008). Childhood leukaemia and population movements in france, 1990-2003. *Br J Cancer* 98 : pp. 225-231.

Billon S, Morin A, Caër S, Baysson H, Gambard JP, Backe JC, Rannou A, Tirmarche M, Laurier D. Exposure of the French population to natural ionising radiation. *Radiat Prot Dosim* 2005; 113(3): 314-320.

Brosselin P, Rudant J, Orsi L, Leverger G, Baruchel A, Bertrand Y et al. (2009). Childhood acute leukemia and residence next to gas stations and automotive repair garages : the escale study (sfce*)... *Occup Environ Med* .

Buckley JD, Robison LL, Swotinsky R, Garabrant DH, LeBeau M, Manchester P et al. (1989). Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia : a report from the childrens cancer study group... *Cancer Res* 49 : 4030-4037.

Bunin GR, Kuijten RR, Boesel CP, Buckley JD and Meadows AT (1994). Maternal diet and risk of astrocytic glioma in children : a report from the childrens cancer group (united states and canada). *Cancer Causes Control* 5 : 177-187.

Crosignani P, Tittarelli A, Borgini A, Codazzi T, Rovelli A, Porro E et al. (2004). Childhood leukemia and road traffic : a population-based case-control study. *Int J Cancer* 108 : 596-599.

Daniels JL, Olshan AF, Teschke K, Hertz-Picciotto I, Savitz DA, Blatt J et al. (2001). Residential pesticide exposure and neuroblastoma... *Epidemiology* 12: 20-27.

Davis JR, Brownson RC, Garcia R, Bentz BJ and Turner A (1993). Family pesticide use and childhood brain cancer... *Arch Environ Contam Toxicol* 24 : 87-92.

Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougl E, Tirmarche M et al. (2005). Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in france, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev* 14 : 147-157.

Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougl E, Tirmarche M, Clavel J. Childhood Leukaemia Incidence and Background Ionizing Radiation - a French Ecological Study. *Health Phys* 2006; 90 : 569-579.

Feychting M, Svensson D and Ahlbom A (1998). Exposure to motor vehicle exhaust and childhood cancer... *Scand J Work Environ Health* 24 : 8-11.

Greaves MF (1988). Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia... *Leukemia* 2 : 120-125.

Greaves M (2006). Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukaemia. *Nat Rev Cancer* 6 : pp. 193-203

- Greenland S, Sheppard AR, Kaune WT, Poole C and Kelsh MA (2000). A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. childhood leukemia-emf study group... *Epidemiology* 11 : 624-634.
- Harrison RM, Leung PL, Somervaille L, Smith R and Gilman E (1999). Analysis of incidence of childhood cancer in the west midlands of the united kingdom in relation to proximity to main roads and petrol stations... *Occup Environ Med* 56 : 774-780.
- IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 80. (2002) Non-ionizing radiation, part 1 : static and extremely low frequency (ELF) electric and magnetic fields/ IARC working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. IARC press Lyon, France. 2002
- Infante-Rivard C, Labuda D, Krajcinovic M and Sinnett D (1999). Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology* 10 : 481-487.
- International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Évaluation of Carcinogenic Risk to Humans : Some Industrial Chemicals and Dyestuffs. Lyon : International Agency for Research on Cancer, IARC vol 29, 1982.
- International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Évaluation of Carcinogenic Risk to Humans : Ionizing Radiation, Part 1 : X- and Gamma (y)-Radiation, and Neutrons. Lyon : International Agency for Research on Cancer, IARC vol 75, 2000.
- International Agency for Research on Cancer. Monographs on the Évaluation of Carcinogenic Risk to Humans : Ionizing Radiation, Part II : Some Internally Deposited Radionuclides. Lyon : International Agency for Research on Cancer, IARC vol 78, 2001.
- IRSN/InVS (2010). Exposition de la population française aux rayonnements ionisants liée aux actes de diagnostic médical en 2007.
- Kinlen L (1988). Evidence for an infective cause of childhood leukaemia : comparison of a scottish new town with nuclear reprocessing sites in britain... *Lancet* 2 : 1323-1327.
- Kinlen LJ, Dickson M & Stiller CA (1995). Childhood leukaemia and non-hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with sellafeld nuclear site... *BMJ* 310 : pp. 763-768.
- Knox EG and Gilman EA (1997). Hazard proximities of childhood cancers in great britain from 1953-80... *J Epidemiol Community Health* 51 : 151-159.
- Laurier D, Valenty M, Tirmarche M. Radon exposure and the risk of leukemia : a review of epidemiological studies. *Health Physics* 2001 ; 81 : 272-88.
- Leiss JK and Savitz DA (1995). Home pesticide use and childhood cancer : a case-control study... *Am J Public Health* 85 : 249-252.
- Lowengart RA, Peters JM, Cicioni C, Buckley J, Bernstein L, Preston-Martin S et al. (1987). Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J Natl Cancer Inst* 79 : 39-46.
- Ma X, Buffler PA, Gunier RB, Dahl G, Smith MT, Reinier K et al. (2002). Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 110 : 955-960.
- McCredie M, Maisonneuve P and Boyle P (1994). Perinatal and early postnatal risk factors for malignant brain tumours in new south wales children... *Int J Cancer* 56 : 11-15.
- Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, Lescoeur B, Leverger G, Nelken B et al. (2006). Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia... *Occup Environ Med* 63 : 131-134.
- Nordlinder R and Järholm B (1997). Environmental exposure to gasoline and leukemia in children and young adults--an ecology study... *Int Arch Occup Environ Health* 70 : 57-60.
- Pearson RL, Wachtel H and Ebi KL (2000). Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers... *J Air Waste Manag Assoc* 50 : 175-180.



Pogoda JM and Preston-Martin S (1997). Household pesticides and risk of pediatric brain tumors... *Environ Health Perspect* 105 : 1214-1220.

Rudant J, Baccaïni B, Ripert M, Goubin A, Bellec S, Hémon D et al. (2006). Population-mixing at the place of residence at the time of birth and incidence of childhood leukaemia in france. *Eur J Cancer* 42 : 927-933.

Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y et al. (2007). Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies : the escale study (sfce)... *Environ Health Perspect* 115 : 1787-1793.

Sans S, Elliott P, Kleinschmidt I, Shaddick G, Pattenden S, Walls P et al. (1995). Cancer incidence and mortality near the baglan bay petrochemical works, south wales... *Occup Environ Med* 52 : 217-224.

Savitz DA and Feingold L (1989). Association of childhood cancer with residential traffic density... *Scand J Work Environ Health* 15 : 360-363.

Schüz J, Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R and Michaelis J (2001). Risk factors for pediatric tumors of the central nervous system : results from a german population-based case-control study... *Med Pediatr Oncol* 36 : 274-282.

Sommelet, D., Clavel, J., Lacour, B. (2009). *Épidémiologie des cancers de l'enfant*. Springer.

Steffen C, Auclerc MF, Auvrignon A, Baruchel A, Kebaili K, Lambilliotte A et al. (2004). Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study... *Occup Environ Med* 61 : 773-778.

Visser O, van Wijnen JH and van Leeuwen FE (2004). Residential traffic density and cancer incidence in amsterdam, 1989-1997. *Cancer Causes Control* 15 : 331-339.

Wilkinson P, Thakrar B, Walls P, Landon M, Falconer S, Grundy C et al. (1999). Lymphohaematopoietic malignancy around all industrial complexes that include major oil refineries in great britain... *Occup Environ Med* 56 : 577-580.

Paragraphe 3.6

Bernier MO, Rehel JL, Brisse H, Caer-Lorho S, Aubert B, Laurier D. Paediatric computed tomography (ct) exposure and radiation induced cancer risk : setting up of a French cohort study. 3rd European IRPA congress, Helsinki 14 - 18 june 2010.

Billon S, Morin A, Caër S, Baysson H, Gamberd JP, Backe JC, Rannou A, Tirmarche M, Laurier D. Exposure of the French population to natural ionising radiation. *Radiat Prot Dosim* 2005, 113 : 314-320

Brenner, D., C. Elliston, et al. Estimated risks of radiation-induced fatal cancer from pediatric CT. *Am J Roentgenol* 2001 ; 176(2): 289-96.

Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jouglu E, Tirmarche M, Clavel J. Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev* 2005 ; 14 : 147-157.

Folley Jh, Borges W, Yamasaki T. Incidence of leukaemia in survivors of the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Am J Med* 1952, 13 : 311-321

International Agency For Research On Cancer (IARC). IARC Monographs on the Évaluation of Carcinogenic Risk to Humans : Ionizing Radiation, Part 1 : X- and Gamma (γ)-Radiation, and Neutrons. IARC, vol 75, Lyon, 2000

International Agency For Research On Cancer (IARC). IARC Monographs on the Évaluation of Carcinogenic Risk to Humans : Ionizing Radiation, Part II : Some Internally Deposited Radionuclides. IARC vol 78, Lyon, 2001

International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103 : The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Ann. ICRP 37 (2-4), 2007.

Laurier D, Valenty M, Tirmarche M. Radon Exposure and the Risk of Leukemia : a Review of Epidemiologic Studies. *Health Phys.* 2001 ; 81 : 272-288.

National Research Council. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR VII Phase 2.* The National Academies Press : Washington, D.C., 2006.

Preston DI, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, et coll. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994, 137 : 568-97

Preston DI, Pierce Da, Shimizu Y, Cullings Hm, Fujita S, et coll. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004, 162 : 377-389

Rannou A, Aubert B, Scanff P. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants. IRSN, Fontenay-aux-Roses, Rapport DRPH/SER 2006-02, Mars 2006. <http://www.irsn.org>

Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Schüz J et al. (2008). Domestic radon and childhood cancer in denmark... *Epidemiology* 19 : 536-543.

Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003 ; 85(1):47-59.

United Nations Scientific Committee On The Effects Of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. Volume II, Effects. New York, United Nations, 2000

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Effects of ionizing radiation, UNSCEAR 2006 Report, Volume 1, Report to the general assembly with scientific annexes A and B. United Nations, New York, 2008.

Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997 ; 70 : 130-139.

Wakeford R, Little MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation : a review. *Int J Radiat Biol.* 2003 ; 79(5): 293-309.

Wakeford R, Kendall GM & Little MP (2009). The proportion of childhood leukaemia incidence in great britain that may be caused by natural background ionizing radiation. *Leukemia* 23 : pp. 770-776

Paragraphe 4.1

Baker PJ, Hoel DG. 2007. Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities : Original article. *European Journal of Cancer Care* 16 (4) : 355-363.

Bithell JF, Keegan TJ, Kroll ME, Murphy MF, Vincent TJ. 2008. Childhood leukaemia near British nuclear installations : methodological issues and recent results. *Radiation protection dosimetry* 132 (2) : 191-197.

Fairlie I. 2008. New evidence of childhood leukaemias near nuclear power stations. *Medicine, conflict, and survival* 24 (3) : 219-227.

Fairlie I. 2009a. Childhood cancers near German nuclear power stations : hypothesis to explain the cancer increases. *Medicine, conflict, and survival* 25 (3) : 206-220.

Fairlie I. 2009b. Childhood cancers near German nuclear power stations : the ongoing debate. *Medicine, conflict, and survival* 25 (3) : 197-205.

Fairlie I. 2009c. Commentary : childhood cancer near nuclear power stations. *Environ Health* 8: 43.

Fairlie I, Körblein A. 2010. Review of epidemiology studies of childhood leukaemia near nuclear facilities : commentary on Laurier et al. *Radiation protection dosimetry* 138 (2) : 194-195.

Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, Schmiedel S, Blettner M. 2007. Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. *International Journal of cancer*



Heinavaara S, Toikkanen S, Pasanen K, Verkasalo PK, Kurtio P, Auvinen A. 2009. Cancer incidence in the vicinity of Finnish nuclear power plants : an emphasis on childhood leukemia. *Cancer Causes Control*.

http://www.irsln.fr/FR/Nos_Avis_rapports/Rapports_par_themes/Documents/radioprotection/IRSN_revue_critique_leucemie_2008.pdf

Grosche B. 2008. The 'Kinderkrebs in der Umgebung von Kernkraftwerken' study : results put into perspective. *Radiation protection dosimetry* 132 (2) : 198-201.

Laurier D, Jacob S, Bernier MO, Leuraud K, Metz C, Samson E, et al. 2008a. Epidemiological studies of leukaemia in children and young adults around nuclear facilities : a critical review. *Radiation protection dosimetry* 132 (2) : 182-190.

Laurier D, Hémon D, Clavel J. 2008b. Childhood leukaemia incidence below the age of 5 years near French nuclear power plants. *J Radiol Prot* 28 (3) : 401-403.

Laurier D, Jacob S, Laloi P. 2010. Review of epidemiology studies of childhood leukaemia near nuclear facilities : commentary on Laurier et al. *Radiation protection dosimetry* 138 (2) : author reply 195-197

Mangano J, Sherman JD. 2008. Childhood leukaemia near nuclear installations. *Eur J Cancer Care (Engl)* 17 (4) : 416-418.

Nussbaum RH. 2009. Childhood leukemia and cancers near German nuclear reactors : significance, context, and ramifications of recent studies. *Int J Occup Environ Health* 15 (3) : 318-323.

Rapport IRSN 2008. Les études épidémiologiques des leucémies autour des installations nucléaires chez l'enfant et le jeune adulte : revue critique : IRSN.

Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Blettner M. 2007. Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003. *Eur J Cancer*.

Spix C, Blettner M. 2009. Re : BAKER P.J. & HOEL D.G. (2007) *European Journal of Cancer Care* 16, 355-363. Meta-analysis of standardized incidence and mortality rates of childhood leukaemia in proximity to nuclear facilities. *Eur J Cancer Care (Engl)* 18 (4) : 429-430.

Chapitre 6

Bellec S, Hémon D, Rudant J, Goubin A, Clavel J. (2006) Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study. *Br J Cancer* 94 : 763-770

Bellec S, Baccaïni B, Goubin A, Rudant J, Ripert M, Hémon D, Clavel J. (2008) Childhood leukaemia and population movements in France, 1990-2003. *Br J Cancer* 98 : 225-231

Brosselin P, Rudant J, Orsi L, Leverger G, Baruchel A, Bertrand Y, Nelken B, Robert A, Michel G, Marguerite G, Perel Y, Mechinaud F, Bordigoni P, Hémon D, Clavel J. (2009) Acute childhood leukaemia and residence next to petrol stations and automotive repair garages : the ESCALE study (SFCE). *Occup Environ Med* 66 : 598-606

Clavel J, Bellec S, Rebouissou S, Ménégau F, Feunteun J, Bonaïti-Pellié C, Baruchel A, Kebaili K, Lambilliotte A, Leverger G, Sommet D, Lescoeur B, Beaune P, Hémon D, Lorient MA. (2005) Childhood leukaemia, polymorphisms of metabolism enzyme genes, and interactions with maternal tobacco, coffee and alcohol consumption during pregnancy. *Eur J Cancer Prev* 14 : 531-540

Clavel, J., Goubin, A., Auclerc, M.F., et al. : Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France : National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma. *Eur J Cancer Prev*. 2004 ; 13 : 97-103.

Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, de LL, et al. Cancer incidence among children in France, 1990-1999. *Pediatr Blood Cancer* 2004 Dec ; 43(7):749-57.

- Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jouglu E, Tirmarche M, Clavel J. (2005) Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev* 14 : 147-157
- Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jouglu E, Tirmarche M, Clavel J. (2006) Childhood leukemia incidence and exposure to indoor radon, terrestrial and cosmic gamma radiation. *Health Phys* 90 : 569-579
- Evrard AS, Hémon D, Morin A, Laurier D, Tirmarche M, Backe JC, Chartier M, Clavel J. (2006) Childhood leukaemia incidence around French nuclear installations using geographic zoning based on gaseous discharge dose estimates. *Br J Cancer* 94 : 1342-1347
- Gagnière B, Gourvellec G, Gillet D, Berthou C, Guillois-Bécel Y, Tron I. [leukemia incidence around Brest Harbour, 1991-2005]. *Environnement Risque et Santé* 2010; 9:53-9.
- Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S, Bellec S, Désandes E, Clavel J (2010). Incidence of childhood cancer in France : National Childhood Cancer Registries, 2000-2004. *Eur J Cancer Prev*, sous presse
- Laurier D, Hémon D, Clavel J. (2008) Childhood leukaemia incidence below the age of 5 years near French nuclear power plants. *J Radiol Prot* 28 : 401-403
- Laurier D, Rommens C, Drombry-Ringeard C, Merle-Szeremeta A, Degrange J. [Assessment of the risk of radiation-induced leukaemia in the vicinity of nuclear installations : the Nord-Cotentin radio-ecological study.]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2000 Aug; 48 Suppl 2 : 2S24-36.
- Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y, Lescoeur B, Leverger G, Nelken B, Sommelet D, Hémon D, Clavel J. (2006) Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup Environ Med* 63 : 131-134
- Perrillat F, Clavel J, Auclerc MF, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Schaison G, Sommelet D, Vilmer E, Hémon D. (2002) Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia : a multicentre French case-control study. *Br J Cancer* 86 : 1064-1069
- Rudant J, Baccaini B, Ripert M, Goubin A, Bellec S, Hémon D, Clavel J. (2006) Population-mixing at the place of residence at the time of birth and incidence of childhood leukaemia in France. *Eur J Cancer* 42 : 927-933
- Rudant J, Menegaux F, Leverger G, Baruchel A, Nelken B, Bertrand Y, Patte C, Pacquement H, Vérité C, Robert A, Michel G, Margueritte G, Gandemer V, Hémon D, Clavel J. (2007) Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies : The ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect* 115 : 1787-1793
- Rudant J, Orsi L, Menegaux F, Petit A, Baruchel A, Bertrand Y, Lambilliotte A, Robert A, Michel G, Margueritte G, Tandonnet J, Mechinaud F, Bordigoni P, Hémon D & Clavel J (2010). Childhood acute leukemia, early common infections, and allergy : the escale study. *Am J Epidemiol*.
- Steffen C, Auclerc MF, Auvrignon A, Baruchel A, Kebaili K, Lambilliotte A, Leverger G, Sommelet D, Vilmer E, Hémon D, Clavel J. (2004) Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Occup Environ Med* 61 : 773-778
- White-Koning ML, Hémon D, Laurier D, Tirmarche M, Jouglu E, Goubin A, Clavel J. (2004) Incidence of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear sites in France, 1990-1998. *Br J Cancer* 91 : 916-922

Chapitre 8

Laurier D and Bard D (1999). Epidemiologic studies of leukemia among persons under 25 years of age living near nuclear sites... *Epidemiol Rev* 21 : 188-206.

Laurier D, Grosche B & Hall P (2002). Risk of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear installations--findings and recent controversies. *Acta Oncol* 41 : pp. 14-2.

Laurier D, Hémon D & Clavel J (2008). Childhood leukaemia incidence below the age of 5 years near french nuclear power plants... *J Radiol Prot* 28 : pp. 401-403.

LISTE DES ACRONYMES

ACRO	Association pour le contrôle de la radioactivité dans l'ouest
Afsset	Agence française de sécurité sanitaire de l'environnement
ANCCLI	Association Nationale des Commissions et Comités Locaux d'Information
ASN	Autorité de sûreté nucléaire
BfS	Federal Office for Radiation Protection
CLIC	Childhood Leukemia International Consortium
DGPR	Direction générale de la prévention des risques
DGS	Direction générale de la santé
DSND	Délégué à la Sûreté Nucléaire et à la radioprotection pour les activités et installations intéressant la Défense
GT	Groupe de travail
GWAS	Genome-Wide Association Studies
I4C	International Childhood Cancer Cohort Consortium
ICNIRP	International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection
ICPE	Installation Classée pour la Protection de l'Environnement
INB	Installation nucléaire de base
INBS	Installation Nucléaire de Base Secrète
INCa	Institut National du Cancer
INED	Institut national des études démographiques
Inserm	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
KiKK	Epidemiologische studie zu kinderkrebs in der umgebung von
LAL	Leucémies aiguës lymphoblastiques
LAM	Leucémies aiguës myéloblastiques
OMS	Organisation mondiale de la santé
SFCE	Société Française de Lutte contre les Cancers et les Leucémies de l'Enfant et de l'Adolescent
UNAPECLE	Union nationale des associations de parents d'enfants atteints de cancer ou de leucémie
WISE	World Information Service on Energy

à l'initiative de :

