

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

Rapport DRPH/SRBE - n° 2008-001

DIRECTION DE LA RADIOPROTECTION DE L'HOMME

Service de Radiobiologie et d'Epidémiologie

Laboratoire d'Epidémiologie des rayonnements ionisants



Demandeur	Autorité de Sûreté Nucléaire
Référence de la demande	Courrier DEP-DIS-N°0744-2007 du Directeur Général de l'ASN au Directeur Général de l'IRSN
Processus de rattachement	Fournir un appui ou un concours technique aux pouvoirs publics (R1)

**Les études épidémiologiques des leucémies
autour des installations nucléaires
chez l'enfant et le jeune adulte :
revue critique**

Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants

DRPH/SRBE n°1

	Réservé à l'unité		Visas pour diffusion		
	Auteur(s)	Vérificateur	Chef du SRBE	Directeur De la DRPH	Directeur Général de l'IRSN *
Noms	Laboratoire d'Épidémiologie des rayonnements ionisants D. LAURIER	P. LALOI	P. VOISIN	P. GOURMELON	J. REPUSSARD
Dates	7/03/2008	7/03/2008	7/03/2008	7/03/2008	7/03/2008
Signatures					

DIFFUSION : Libre Interne Limitée

HISTORIQUE DES MODIFICATIONS

Version	Date	Auteur	Pages ou paragraphes modifiés	Description ou commentaires
1.0	10/03/2008	Laboratoire d'épidémiologie des rayonnements ionisants		Version initiale

ONT PARTICIPE A L'ELABORATION DE CE DOCUMENT

Rédaction

BERNIER Marie-Odile

GREGOIRE Eric

JACOB Sophie

LALOI Patrick

LAURIER Dominique

LEURAUD Klervi

METZ Camille

SAMSON Eric

Recherche et gestion bibliographique

GAUTIER Murielle

HARDY Sylvie

Relecture et vérification

BAYSSON Hélène

CHARTIER Michel

RANNOU Alain

TIRMARCHE Margot

Conseils

BLANCHARDON Eric

ROY Laurence

TROMPIER François

Réalisation des cartes

STEPHANO Laurent (infographiste)

Plan

1 - INTRODUCTION	7
2 - ELEMENTS DE CONTEXTE ET METHODES	11
2.1 - HEMOPATHIES MALIGNES INFANTILES	11
2.1.1 Définition	11
2.1.2 Facteurs de risque associés	13
2.2 - LES DIFFERENTS TYPES D'ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES	15
2.2.1 Méthodologie des études épidémiologiques descriptives	15
2.2.2 Méthodologie des études épidémiologiques analytiques	16
2.2.3 Eléments de statistiques	17
2.3 - ETUDES RADIOECOLOGIQUES	17
3 - BILAN DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES DESCRIPTIVES SUR LA FREQUENCE DES LEUCEMIES AUTOUR D'INSTALLATIONS NUCLEAIRES.....	19
3.1 - REVUE DES ETUDES PAR PAYS	20
3.1.1 France	24
3.1.2 Grande-Bretagne	32
3.1.3 Allemagne	43
3.1.4 Espagne	48
3.1.5 Suède	50
3.1.6 Etats-Unis	51
3.1.7 Canada	55
3.1.8 Japon	56
3.1.9 Autres pays	57
3.2 - SYNTHÈSE ET ANALYSE CRITIQUE DES ETUDES DESCRIPTIVES SUR LES RISQUES DE LEUCEMIES A PROXIMITÉ D'INSTALLATIONS NUCLEAIRES.....	60
3.2.1 Revues et méta-analyses antérieures	61
3.2.2 Revue critique des études locales.....	63
3.2.3 Revue critique des études multisites	71
3.3 DISCUSSION SUR LES ETUDES DESCRIPTIVES	74
3.3.1 Méthodologie des études descriptives.....	74
3.3.2 Autres études descriptives pertinentes	76
3.3.3 Estimation du nombre d'agrégats à proximité de sites nucléaires	81
3.3.4 Interprétation des études descriptives et causalité	84
3.3.5 Risque de leucémies chez les enfants de 0 à 4 ans	85
3.4 - CONCLUSIONS SUR LES ETUDES DESCRIPTIVES	88
4 - RECHERCHE DES FACTEURS EXPLICATIFS DES AGREGATS DE LEUCEMIES.....	91

4.1 - HYPOTHESE D'UN IMPACT ENVIRONNEMENTAL DES REJETS DES INSTALLATIONS NUCLEAIRES	92
4.1.1 Exposition environnementale due aux rejets radioactifs des installations nucléaires.....	93
4.1.2 Exposition environnementale due aux rejets chimiques des installations nucléaires.....	103
4.1.3 Discussion sur l'hypothèse d'un lien entre les expositions environnementales dues aux rejets des installations nucléaires et le risque de leucémie.....	104
4.2 - HYPOTHÈSE D'UN LIEN AVEC L'EXPOSITION PROFESSIONNELLE DES PARENTS.....	106
4.2.1 Hypothèse de Gardner	106
4.2.2 Autres hypothèses avancées sur l'exposition des pères avant la conception	108
4.2.3 Discussion sur l'hypothèse d'un lien avec l'exposition des parents.....	109
4.3 - HYPOTHÈSE INFECTIEUSE	110
4.3.1 Agents infectieux.....	110
4.3.2 Apport des études épidémiologiques	111
4.3.3 Relation entre facteur infectieux et agrégat à proximité de sites nucléaires	113
4.3.4 Discussion sur l'hypothèse infectieuse	116
4.4 - AUTRES FACTEURS DE RISQUE POTENTIELS	116
4.4.1 Champs électromagnétiques près des lignes à haute tension.....	118
4.4.2 Pesticides.....	119
4.4.3 Présence d'autres sites industriels.....	120
4.4.4 Radioactivité naturelle.....	121
4.4.5 Discussion sur l'implication d'autres facteurs de risques potentiels	122
4.5 - DISCUSSION SUR LES FACTEURS EXPLICATIFS DES AGREGATS DE LEUCEMIES A PROXIMITE DE SITES NUCLEAIRES.....	123
4.6 - CONCLUSION SUR LES FACTEURS EXPLICATIFS DES AGREGATS DE LEUCEMIES A PROXIMITE DE SITES NUCLEAIRES.....	126
5 - CONCLUSION GENERALE	127
6 - BIBLIOGRAPHIE	129
ANNEXES.....	145

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : hémopathies malignes : classification, incidence, facteurs de risque et facteurs pronostiques de guérison	147
Annexe 2 : notions d'épidémiologie	157
Annexe 3 : mesures de la fréquence d'une pathologie et estimation d'un risque relatif	159
Annexe 4 : éléments de statistiques	163
Annexe 5 : types d'études épidémiologiques.....	167
Annexe 6 : méthodologie d'analyse de la distribution spatiale et temporelle d'une pathologie	173
Annexe 7 : méthodologie des études radioécologiques	179
Annexe 8 : notions de dosimétrie biologique.....	181
Annexe 9 : sites nucléaires ayant fait l'objet d'études de la fréquence des leucémies chez les jeunes résidant dans le voisinage.	184

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : variation des taux d'incidence des leucémies aiguës et des lymphomes non hodgkiniens en France selon l'âge et le sexe (Clavel et al. 2004).	13
Figure 2 : carte de la France indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.	24
Figure 3: illustration de la méthode de zonage fondée sur la modélisation du transfert des rejets gazeux des installations nucléaires dans l'environnement (a : courbes d'isodoses, b : classification des communes selon le niveau de dose moyen).	30
Figure 4 : carte de la Grande-Bretagne indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.....	32
Figure 5 : carte de l'Allemagne indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.....	43
Figure 6 : carte d'Espagne indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques	48
Figure 7 : carte de Suède indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques	50
Figure 8 : carte des Etats-Unis indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques	51
Figure 9 : carte du Canada indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques	55
Figure 10 : carte du Japon indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques	56
Figure 11 : carte d'Israël indiquant l'emplacement du site nucléaire inclus dans une étude épidémiologique	57
Figure 12 : carte de Suisse indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques	58
Figure 13 : Carte de la République tchèque indiquant l'emplacement du site nucléaire inclus dans une étude épidémiologique	59
Figure 14 : carte de Belgique indiquant l'emplacement du site nucléaire inclus dans une étude épidémiologique	60
Figure 15 : classification des sites nucléaires des Etats-Unis inclus dans des études épidémiologiques.....	65
Figure 16 : classification des sites nucléaires japonais inclus dans des études épidémiologiques.....	65
Figure 17 : classification des sites nucléaires suédois inclus dans des études épidémiologiques.....	66
Figure 18 : classification des sites nucléaires français inclus dans des études épidémiologiques.....	67

Figure 19 : classification des sites nucléaires britanniques inclus dans des études épidémiologiques.....	69
Figure 20 : classification des sites nucléaires allemands inclus dans des études épidémiologiques.....	70
Figure 21 : carte des pays dans lesquels des études multisites sur le risque de leucémies autour des sites nucléaires ont été réalisées.....	71
Figure 22 : représentation schématique de la méthodologie de l'étude radioécologique Nord Cotentin	98
Figure 23: représentation schématique de l'hématopoïèse	148
Figure 24 : probabilité d'occurrence d'une variable poissonnienne de paramètre 2.....	163
Figure 25 : excès de risque relatif pouvant être mis en évidence en fonction de l'effectif de cas attendus	165
Figure 26 : schéma de la méthodologie d'une étude de «cluster».....	167
Figure 27 : schéma de la méthodologie d'une étude cas-témoins.....	169
Figure 28 : schéma de la méthodologie d'une étude de cohorte	171
Figure 29 : schéma de la méthodologie d'une étude radioécologique.....	179

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : taux d'incidence des hémopathies malignes sur la période 1990-1999 en France selon le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE) (Clavel et al. 2004).....	12
Tableau 2 : Etudes descriptives multi-sites de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité de sites nucléaires.....	21
Tableau 3 : études descriptives multisites de la fréquence des leucémies à proximité de sites nucléaires : résultats portant sur la classe d'âge la plus jeune et le voisinage le plus proche de l'installation.	23
Tableau 4 : études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité de l'usine de retraitement de combustible irradié de La Hague (France).	25
Tableau 5 : études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité du site nucléaire de Sellafield.....	33
Tableau 6 : études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité du site nucléaire de Dounreay.....	35
Tableau 7 : études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité des sites nucléaires de Aldermaston, Burghfield et Harwell.	38
Tableau 8 : études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité du site nucléaire d'Hinkley Point.	39
Tableau 9 : études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité du site nucléaire de Krümmel.....	45
Tableau 10 : récapitulatif des facteurs de risque environnementaux des leucémies. Implication dans l'explication d'agrégats de leucémies à proximité d'installations nucléaires.....	117
Tableau 11 : anomalies génétiques associées avec un risque augmenté de leucémies (d'après (Stiller et al. 2004)).....	152

LISTE DES ABREVIATIONS

ANCLI	Association Nationale des Commissions Locales d'Information
CIRC	Centre international de recherche sur le cancer
CNPE	Centre nucléaire de production d'énergie
CNR	Comité national des registres
COMARE	Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (UK)
ERR	Excès de risque relatif
GRNC	Groupe Radioécologie Nord Cotentin
HTLV1	Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1
IC	Intervalle de confiance
INSEE	Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques
INSERM	Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS	Institut de veille sanitaire
Laa	Local authority areas
LAL B	Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules B
LAL T	Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T
LLA	Leucémie lymphoblastique aiguë
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LMA	Leucémie myéloïde aiguë
LNH	Lymphome non hodgkinien
NIH	National Institute of Health
mSv	MilliSievert
OR	Odds-ratio
RNHE	Registre national des hémopathies malignes de l'enfant
RR	Risque relatif
SIR	Standardized incidence ratio (rapport standardisé d'incidence)
SMR	Standardized mortality ratio (rapport standardisé de mortalité)

1 - INTRODUCTION

L'exposition aux rayonnements ionisants est un facteur reconnu du risque de cancer. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que l'exposition aux rayonnements ionisants pouvait induire un risque pour différents sites de cancers, tels que les cancers du poumon, du sein, de la thyroïde ou les leucémies (UNSCEAR 2000). Plusieurs études, notamment celles effectuées auprès des survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et de Nagasaki, ont montré que pour une même dose, le risque relatif de leucémies est plus élevé que celui observé pour d'autres types de cancers (tumeurs solides). De plus, ce risque relatif apparaît d'autant plus élevé que l'exposition survient à un âge jeune. Enfin, le délai entre l'exposition et l'apparition du risque s'avère plus court pour les leucémies que pour la majorité des autres types de cancers. Dans l'étude du suivi des survivants de Hiroshima et de Nagasaki, le risque augmente 2 à 3 ans après l'exposition, avec un maximum 7 à 8 ans après celle-ci, puis diminue, alors que le délai de latence, pour d'autres cancers, peut atteindre plusieurs dizaines d'années (UNSCEAR 1994; Doll et al. 1997; UNSCEAR 2000). L'ensemble de ces éléments explique que de nombreuses études sur les effets des rayonnements ionisants ont privilégié l'étude des leucémies infantiles par rapport à d'autres pathologies.

Ce constat s'applique également aux études qui ont été mises en place pour estimer les risques sanitaires autour des installations nucléaires. Certaines de ces études ont considéré différents types de cancers (Hill et al. 1992; Lopez-Abente et al. 2001; Dickinson et al. 2002b; COMARE 2005), voire des pathologies non cancéreuses, telles que la mortalité infantile toutes causes (Tokuhata et al. 1981), les malformations congénitales (Van Santen et al. 1995; Gautheron et al. 2005) ou le taux de mort-nés (Parker et al. 1999). D'autres ont considéré des populations d'adultes (Hattchouel et al.

1995a; Yoshimoto et al. 2004). Néanmoins, la grande majorité des études mises en place autour des installations nucléaires s'est focalisée sur le risque de leucémies chez les enfants ou les jeunes adultes.

La question de l'existence d'un risque accru de leucémies infantiles à proximité des sites nucléaires s'est principalement développée au Royaume-Uni à partir de 1983, à la suite d'une émission de télévision locale annonçant un nombre élevé de cas de leucémies chez les enfants résidant à Seascale, village situé à trois kilomètres de l'usine de retraitement de combustibles nucléaires de Sellafield (Grande-Bretagne). Depuis, dans de nombreux pays, des dizaines d'études épidémiologiques se sont attachées à l'analyse du risque de leucémies chez les jeunes à proximité de sites nucléaires. Tout récemment, la publication d'une étude indique un risque élevé de leucémies chez les enfants de moins de 5 ans résidant à moins de 5 kilomètres des centrales allemandes (Kaatsch et al. 2008).

L'objectif de ce rapport est d'effectuer une revue des études relatives au risque de leucémies chez les enfants et les jeunes adultes de moins de 25 ans à proximité des installations nucléaires.

Il se limite aux études ayant porté sur le risque de leucémies. Certaines études ayant conjointement considéré les lymphomes non hodgkiniens sont néanmoins prises en compte. Les leucémies infantiles sont classiquement définies comme survenant avant l'âge de 15 ans. Néanmoins, certaines études ayant considéré une classe d'âge plus large, allant de 0 à 24 ans, ce rapport s'intéresse au risque de leucémies chez les jeunes de moins de 25 ans.

Les installations considérées sont les centrales nucléaires de production d'énergie (CNPE), les centres de recherche nucléaire, les usines de fabrication de combustible ou d'armement et les usines de retraitement de combustible irradié considérées au moins une fois dans une étude épidémiologique.

Ce rapport ne décrit pas l'analyse des risques à proximité des sites d'essais d'armes atomiques, les conséquences d'accidents majeurs survenus sur des installations nucléaires (en particulier l'accident de Tchernobyl ou la population riveraine du complexe militaro-industriel de Mayak en Oural). De même, les sites miniers et les usines d'extraction de l'uranium ont été exclus de cette revue de la littérature.

La définition de la proximité par rapport à un site nucléaire varie selon les études. Dans ce rapport, sont considérées des études ayant fourni des résultats concernant les risques de leucémies chez les jeunes sur une distance variant de quelques kilomètres à quelques dizaines de kilomètres autour d'un site nucléaire.

Cette synthèse est organisée en 3 sections :

- un rappel des principaux éléments caractérisant les leucémies infantiles et les méthodes utilisées par les études épidémiologiques ;
- une revue de la littérature internationale portant sur les études épidémiologiques de la fréquence des leucémies à proximité des installations nucléaires (les études effectuées en France sont particulièrement développées). Une analyse critique de ces résultats est effectuée, sur la base de critères d'évaluation. Des résultats issus d'études non focalisées sur les installations nucléaires sont également présentés. Les limites méthodologiques associées aux études descriptives sont précisées et discutées ;
- une discussion des causes potentielles des leucémies infantiles et des principales hypothèses explorées pour expliquer certains agrégats de cas observés localement à proximité de certains sites nucléaires.

Des annexes situées à la fin du document apportent des explications complémentaires sur les notions et les méthodes utilisées en épidémiologie et en statistique, ainsi que sur la classification des hémopathies malignes.

L'objectif de ce rapport est d'effectuer une revue des études relatives au risque de leucémies chez les enfants et les jeunes adultes de moins de 25 ans à proximité des installations nucléaires. Cette revue permettra de mettre en perspective les résultats de la dernière publication allemande par rapport à l'ensemble des connaissances acquises dans ce domaine.

2 - ELEMENTS DE CONTEXTE ET METHODES

2.1 - Hémopathies malignes infantiles

2.1.1 Définition

Les hémopathies malignes forment un groupe hétérogène de pathologies cancéreuses des cellules sanguines et de leurs précurseurs (Annexe 1). Les hémopathies diffèrent entre les adultes et les enfants.

- Leur fréquence : D'après les données fournies par le réseau Francim des registres français de cancer pour les années 1980 à 2005 (http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm), les hémopathies de l'enfant représentent de l'ordre de 42% des pathologies cancéreuses de l'enfant, avec 457 nouveaux cas de leucémies recensés pour l'année 2005 en France et 7% de l'ensemble des tumeurs de l'adulte.
- Leur type : on observe chez l'adulte surtout des leucémies chroniques alors que chez l'enfant il s'agit quasi exclusivement de leucémies aiguës, de type lymphoblastique dans 80 % des cas.
- Leur pronostic : il est bien meilleur chez les enfants pour ce qui est des leucémies aiguës.

Les types et l'évolution clinique des hémopathies étant très différentes entre l'adulte et l'enfant, il est fondé de considérer les hémopathies malignes de l'enfant comme une entité distincte de celles de l'adulte.

Incidence des hémopathies malignes infantiles

En Europe et aux Etats-Unis, une augmentation de l'incidence des hémopathies malignes est observée depuis les années 70, (Steliarova-Foucher et al. 2004) avec un gradient est-ouest (taux d'incidence de la leucémie infantile de 39,3 par million pour les pays de l'Est à 45,7 par million pour les pays de l'Ouest). Une partie de l'augmentation de l'incidence observée pourrait être liée à l'amélioration des pratiques d'enregistrement des cas au fil du temps. Mais cette part est difficile à quantifier.

En France, un enregistrement de l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant a été mis en place depuis 1990 au sein du Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE). Y sont inclus tous les enfants présentant une hémopathie maligne, âgés de moins de 15 ans au moment du diagnostic et résidant en France métropolitaine (Annexe 1).

D'après les données du RNHE, l'incidence annuelle des leucémies en France est de 43 cas par million (Tableau 1). Elle est très proche de celle des autres pays occidentaux et reste stable depuis 1990 (Clavel et al. 2004; Desandes et al. 2004). L'incidence annuelle standardisée des lymphomes en France est de 15,6 par million (Tableau 1), avec 6,6 cas par million pour la maladie de Hodgkin et 9 cas par million pour les lymphomes non hodgkiniens. L'incidence annuelle des lymphomes non hodgkiniens est stable en France depuis 1990 (Clavel et al. 2004; Desandes et al. 2004). L'enregistrement des lymphomes de Hodgkin, qui a débuté tardivement en France (à partir de 1999) ne permet pas encore d'apprécier de façon fiable leur évolution dans le temps.

Tableau 1: taux d'incidence des hémopathies malignes sur la période 1990-1999 en France selon le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE) (Clavel et al. 2004).

Hémopathie maligne	Nombre de cas	Taux d'incidence brut	Taux d'incidence standardisé*
Toutes leucémies	4 479	40,8	43,1
<i>Leucémie lymphoïde aiguë (LLA)</i>	3 642	32,3	34,3
B mature	144	1,3	1,3
B immature	2 862	25,4	27,4
T	546	4,8	4,7
<i>Leucémie myéloïde aiguë (LMA)</i>	770	6,8	7,1
<i>Leucémie myéloïde chronique</i>	67	0,6	0,6
<i>Lymphome</i>	1 121	16,8	15,6

* : taux d'incidence par million et par an standardisé sur la population mondiale.

La distribution des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA), qui représentent la très grande majorité des cas de leucémies de l'enfant, décrit un pic avec un maximum pour l'âge de 2 ans, plus marqué chez les garçons que chez les filles (Figure 1).

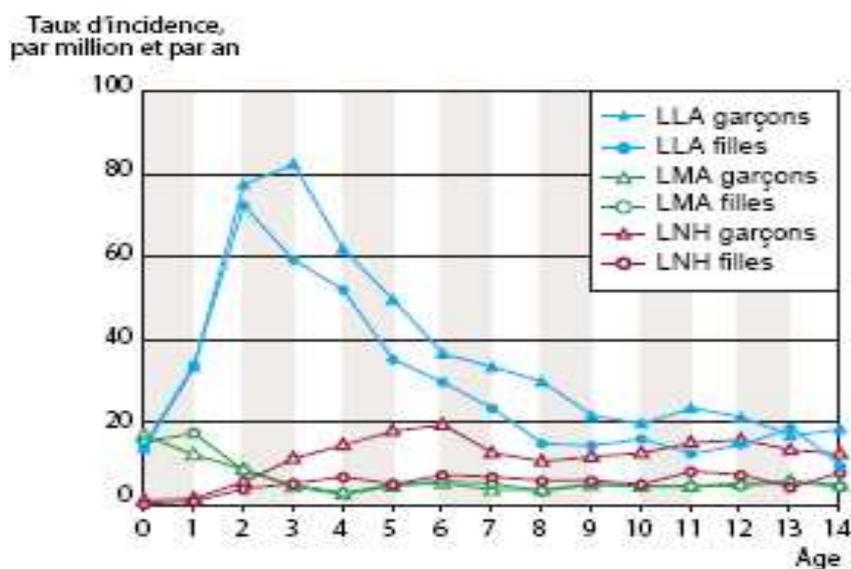


Figure 1 : variation des taux d'incidence des leucémies aiguës et des lymphomes non hodgkiniens en France selon l'âge et le sexe (Clavel et al. 2004).

Mortalité par leucémies et par lymphomes chez les enfants

La survie à 5 ans, bien que globalement bonne, est extrêmement variable d'une hémopathie maligne à l'autre, allant en France de 80 % pour les LLA B à 60 % pour les LMA. Le pronostic est plus sombre lorsque la leucémie survient avant l'âge de 1 an, quel que soit le type de leucémie.

Chaque année, on compte en France un peu moins de 90 décès par hémopathie maligne avant l'âge de 15 ans, dont environ 75 par leucémie, moins de 5 par lymphome de Hodgkin, et environ 10 par lymphome non hodgkinien.

2.1.2 Facteurs de risque associés

L'étiologie des hémopathies malignes est mal connue, puisqu'elle reste non élucidée pour environ 90 % des cas. Un bref résumé des facteurs de risque est présenté ci-dessous et de manière plus détaillée au chapitre 0, page 91 et dans l'annexe 1.

Facteurs de risque reconnus pour les leucémies de l'enfant :

- Des atteintes génétiques, comme la trisomie 21 ou l'anémie de Fanconi (Stiller 2004).
- Une exposition externe aux rayonnements ionisants à forte dose (Doll et al. 1997; UNSCEAR 2000; Wakeford et al. 2003).

- Des médicaments alkylants utilisés dans les chimiothérapies.

Facteurs de risque potentiels

Facteurs environnementaux

- Expositions internes pour de faibles doses : de nombreuses études géographiques, dont une en France, ont porté sur le risque de leucémies lié au radon. Ces études ont montré qu'il existait une association positive faible entre concentration de radon dans l'habitat et la leucémie de l'enfant (Evrard et al. 2005; Evrard et al. 2006a). Cependant aucune étude cas-témoins n'a pu confirmer cette association (Lubin et al. 1998; Kaletsch et al. 1999; Steinbuch et al. 1999; UKCCS 2002) en raison d'un manque de puissance statistique liée au nombre d'enfants inclus dans ces études et aux niveaux d'exposition qui sont souvent très bas.
- Exposition aux champs électromagnétiques : 2 méta-analyses ont retrouvé un excès de risque de leucémies pour des expositions de l'ordre de 0,4 microtesla ou plus (Ahlbom 2000; Greenland et al. 2000). Les champs magnétiques à extrêmement basse fréquence (ELF) ont été classés cancérigènes possibles (classement 2B) par le CIRC, Centre international de recherche sur le cancer, (IARC 2002).
- Expositions aux pesticides : il n'y a pas de lien bien établi entre l'exposition aux pesticides et le déclenchement de leucémies, malgré de nombreuses études réalisées sur le sujet (Zahm et al. 1998; Flower et al. 2004; Reynolds et al. 2005).
- Exposition au benzène (trafic routier, pollution industrielle) : plusieurs études ont décrit l'absence d'association avec la pollution liée au trafic routier (Raaschou-Nielsen et al. 2001; Reynolds et al. 2001 ; Reynolds et al. 2002) alors que d'autres études établissent une association (Savitz et al. 1989; Crosignani et al. 2004; Knox 2005). Certains auteurs retrouvent un risque augmenté de leucémies pour les enfants résidant près de stations-service (Steffen et al. 2004) ou près de complexes industriels (Reynolds et al. 2003).

Facteurs infectieux

Voir paragraphe 4.3. Ces hypothèses impliquent un agent infectieux survenant soit *in utero* (Smith et al. 1998), soit au cours de la petite enfance (Kinlen 1988; Kinlen 1995), soit successivement : *in utero* et au cours de la petite enfance (Greaves 1988). Pour l'instant, aucun agent infectieux spécifique n'a été identifié.

Autres facteurs

Le tabac, l'alcool et un certain type d'alimentation au cours de la grossesse ont été suspectés sans résultat clairement établi (Severson et al. 1993; Brondum et al. 1999; Menegaux et al. 2005; Infante-Rivard et al. 2002; Petridou et al. 1997; Ross et al. 1996).

Chaque année en France surviennent de l'ordre de 470 nouveaux cas et 75 décès par leucémies infantiles pour une population d'environ 12 millions d'enfants (0-14 ans).

Bien que de nombreux facteurs de risque potentiels aient été avancés, aujourd'hui peu d'informations sont disponibles pour expliquer les causes des leucémies et 90 % des cas sont sans cause connue.

2.2 - Les différents types d'études épidémiologiques

L'épidémiologie a pour objectif d'étudier la fréquence et la répartition des maladies dans le temps et dans l'espace au sein des populations humaines, ainsi que de rechercher les facteurs qui déterminent ces variations de fréquence.

Classiquement deux familles d'études existent :

- les études descriptives, dont l'objectif est d'estimer la fréquence d'une pathologie au sein d'une population, et éventuellement de mettre en évidence un excès de risque dans un groupe spécifique ;
- les études analytiques, dont l'objectif est de rechercher les facteurs de risque d'une pathologie au sein d'une population, et éventuellement de quantifier une relation entre le niveau d'exposition à ces facteurs de risque et la fréquence de la pathologie.

2.2.1 Méthodologie des études épidémiologiques descriptives

Les études descriptives effectuées autour des sites particuliers sont des « études de cluster », c'est-à-dire qu'elles cherchent à mettre en évidence une concentration élevée de cas de leucémies (aussi appelée « agrégat ») dans une zone déterminée. Ce sont des études de type « géographique ». Ce type d'étude est classiquement utilisé pour étudier les risques à proximité de sites nucléaires, chimiques ou pétroliers, des antennes radiofréquence, ou des sites de dépôt ou d'incinération d'ordures.

La méthodologie des études de cluster est détaillée en Annexe 5. Elle consiste en un découpage géographique en zones définies selon la distance au site considéré (en général des zones concentriques de rayon croissant ou des régions administratives). Dans chacune des zones, le nombre de cas observés sur une période donnée est comptabilisé. Le nombre de cas attendus est estimé en multipliant un taux de référence (taux national ou taux d'une région éloignée de tout site nucléaire) par la taille de la population résidente (généralement estimée par extrapolation à partir des recensements). L'existence d'un excès de cas peut alors être testée en comparant le nombre de cas observés au nombre de cas attendus (calcul du ratio standardisé d'incidence (SIR) ou de mortalité (SMR)). Dans certains cas, les auteurs ont déterminé des « zones témoins », de caractéristiques sociodémographiques similaires à celles des zones étudiées, qui permettent une

comparaison du risque estimé entre les deux zones en termes de risque relatif. L'existence d'une décroissance du risque avec la distance par rapport au site peut être évaluée par divers tests de tendance (Annexe 6). Ces études ne considèrent généralement pas de données individuelles, mais reposent sur des comptages de cas par zones. Elles sont sujettes à de nombreux biais méthodologiques (Annexe 5).

Certaines études ont utilisé des approches différentes : lissage spatial (Waller et al. 1995b), définition de zones fondées sur la modélisation du transfert des rejets radioactifs gazeux des installations dans l'environnement plutôt que sur des cercles concentriques (Evrard et al. 2006b) et approche cas-témoins reposant sur des données individuelles mais considérant uniquement la distance par rapport aux sites (Kaatsch et al. 2008).

Les études descriptives fournissent des informations sur la fréquence d'une pathologie dans une zone sur une période donnée. Ces méthodes comportent des limites méthodologiques importantes. Elles peuvent permettre la mise en évidence d'excès de cas localisés, mais n'ont pas pour but (et ne permettent pas) de fournir des informations sur les causes expliquant un excès observé. En aucun cas ces études peuvent permettre d'identifier formellement la cause (la source) d'un excès.

2.2.2 Méthodologie des études épidémiologiques analytiques

Il existe classiquement deux types d'études épidémiologiques analytiques : les études cas-témoins et les études de cohorte.

A partir des années 90, des études cas-témoins ont été menées pour rechercher les facteurs susceptibles d'expliquer des excès de leucémies localisés (Shleien et al. 1991). Le principe de ce type d'études est de comparer la fréquence ou l'intensité d'expositions passées entre un groupe d'individus présentant la pathologie d'intérêt (les cas) et des individus similaires (sexe, âge, région de résidence, période de naissance...) mais ne présentant pas la maladie en question (les témoins). Ce type d'étude porte sur des données individuelles et permet en général de considérer un grand nombre de variables (comportements, expositions, informations sur des facteurs confondants potentiels). Les études cas-témoins ont la capacité de quantifier une relation entre une exposition et le risque relatif de la pathologie considérée.

Les études de cohorte sont fondées sur le suivi d'une population donnée et l'enregistrement dans le temps des pathologies survenant au sein de cette population. Ce sont des études longues et qui nécessitent des moyens importants. Des études de cohorte ont été utilisées en Grande-Bretagne pour apporter des éléments de réponse à la question des risques de leucémies infantiles à proximité des sites nucléaires (Dickinson et al. 1999; Talbott et al. 2003). La méthodologie et les principales limites de ce type d'études sont détaillées en Annexe 5.

2.2.3 Eléments de statistiques

Le risque relatif (RR) de leucémies dans une zone ou associé à un facteur donné correspond généralement au rapport entre la fréquence de leucémies entre le groupe étudié et celle observée dans un groupe témoins ou une valeur de référence (Annexe 4).

Du fait de la variabilité aléatoire, cet indicateur est systématiquement associé à une incertitude statistique, reflétée par l'intervalle de confiance (IC) autour du risque relatif (Annexe 4). Cette incertitude et, par conséquent, la largeur de l'intervalle de confiance dépendent en particulier des effectifs considérés ; plus les effectifs sont importants, plus l'estimation du risque relatif sera précise et plus l'intervalle de confiance sera resserré. Du fait de cette incertitude, un risque relatif supérieur à 1 ne peut pas systématiquement être interprété comme un excès de risque. On ne conclura à un excès de risque que si la probabilité d'observer un risque relatif différent de 1 du simple fait du hasard est faible, c'est-à-dire par convention inférieure à 5%. Alors l'excès de risque est dit « statistiquement significatif ». En pratique, on se contente souvent de vérifier que la borne inférieure de l'intervalle de confiance du risque relatif ne contient pas la valeur 1. Notons que dans le cas où de nombreux tests sont effectués, la probabilité de conclure à tort à l'existence d'un excès s'accroît. Il est alors nécessaire d'utiliser des méthodes de correction tenant compte de la multiplicité des tests (Annexe 4).

Une caractéristique majeure d'une étude épidémiologique est la « puissance statistique », c'est-à-dire sa capacité à mettre en évidence un excès de risque si cet excès existe (Annexe 4). La puissance statistique augmente en particulier avec la taille de l'effectif considéré dans l'étude. Une étude portant sur de faibles effectifs est incapable de démontrer l'existence d'un excès de risque faible.

En complément de la recherche d'un excès de risque relatif (ERR) global sur l'ensemble de la zone étudiée, certains auteurs ont appliqué des méthodes permettant de tester l'existence d'une décroissance du risque relatif avec la distance par rapport au site (Annexe 6).

2.3 - Etudes radioécologiques

Les études radioécologiques ne sont pas des études épidémiologiques. En effet, si les études épidémiologiques cherchent à fournir de nouvelles connaissances sur la base de données, les études radioécologiques visent à utiliser les connaissances disponibles pour fournir, par calcul, une évaluation du risque attribuable à une exposition donnée. Elles suivent la démarche formalisée sous le terme d'« évaluation quantitative des risques sanitaires » (Annexe 7). Les études radioécologiques ne sont pas soumises aux mêmes limites que les études épidémiologiques (mais elles en ont d'autres - voir Annexe 7). En particulier, elles ne sont pas limitées par la puissance statistique ; une étude radioécologique permettra une évaluation des risques radio-induits au sein d'une

population donnée même si les niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants sont très faibles.

L'approche radioécologique nécessite de reconstituer le plus précisément possible l'exposition de la population en considérant toutes les voies d'atteinte potentielles. La concentration des radionucléides dans les différents compartiments de l'environnement (eau, air, aliments, sol, etc.) doit être estimée, sur la base de mesures effectuées dans l'environnement ou d'une modélisation des transferts des rejets radioactifs gazeux et liquides des installations dans l'environnement. L'ensemble des voies d'exposition possibles doit être pris en compte (inhalation, ingestion, exposition externe). L'estimation des expositions requiert la reconstitution du mode de vie et des comportements de la population étudiée.

L'application d'une relation exposition-réponse (ou dose-réponse) permet d'évaluer par calcul le risque attribuable à l'exposition ou la dose estimée dans la population d'intérêt. Dans le domaine des rayonnements ionisants, la relation dose-réponse est dérivée de résultats épidémiologiques. Le résultat d'une analyse radioécologique est généralement exprimé sous la forme d'une probabilité ou d'un nombre de cas en excès attribuable au niveau d'exposition au sein de la population considérée (Annexe 7).

Dans quelques cas, la démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires a également été utilisée pour évaluer les risques associés aux rejets chimiques d'une installation nucléaire (GRNC 2e mission 2002c).

3 - BILAN DES ETUDES EPIDEMIOLOGIQUES DESCRIPTIVES SUR LA FREQUENCE DES LEUCEMIES AUTOUR D'INSTALLATIONS NUCLEAIRES

Les études descriptives cherchent à répondre à la question « La fréquence des leucémies à proximité de sites nucléaires est-elle plus élevée qu'ailleurs ? ». Il est important de souligner que ces études ne permettent pas, sauf exception, de rechercher les facteurs susceptibles d'expliquer les accumulations de cas (voir chapitre 2.2.1).

La littérature distingue les études s'intéressant à un seul site et les études multisites, considérant simultanément plusieurs sites. Ces deux types d'études n'ont pas tout à fait le même objectif. Les premières permettent de prendre en compte les caractéristiques spécifiques d'un site, mais vont être limitées par la taille réduite de la population locale. Les secondes cherchent à répondre à la question d'un risque potentiellement élevé globalement autour des installations nucléaires en réunissant l'ensemble des données pertinentes au niveau par exemple d'un pays.

Cette section présente une revue des études publiées ayant fourni des résultats sur la fréquence des leucémies chez les jeunes de moins de 25 ans. Une synthèse de ces résultats est ensuite proposée, sur la base de critères d'évaluation critique. Cette section présente également de façon non exhaustive des études non directement dédiées au risque de leucémies à proximité d'installations nucléaires pour fournir un contexte plus général aux études descriptives. Enfin, les résultats sont discutés, en revenant en particulier sur les limites méthodologiques et sur les difficultés d'interprétation.

3.1 - Revue des études par pays

La revue des études sur la fréquence des leucémies chez les jeunes de moins de 25 ans à proximité d'installations nucléaires s'est appuyée principalement sur une recherche au sein des bases de données bibliographiques Scopus et PubMed et repose sur des combinaisons de mots-clés pertinents répartis dans quatre thématiques : les installations nucléaires, la population cible (enfants), la pathologie (leucémies, cancer) et la notion de risque (incidence, mortalité). Plusieurs combinaisons de mots clés ont été confrontées, et la sélection finale des résultats a été effectuée par les épidémiologistes de l'IRSN. En complément de cette recherche bibliographique, des documents et rapports déjà disponibles à l'IRSN ont été utilisés. Des contacts avec différents chercheurs en France et à l'étranger ont permis de compléter les sources d'informations.

La revue des études recensées est présentée ci-dessous, classées par pays et distinguant les études locales des études multisites. L'ensemble des résultats disponibles site par site est résumé dans l'Annexe 9. Le Tableau 2 présente les résultats des études multisites par ordre chronologique. Le Tableau 3 complète le Tableau 2, en se focalisant sur les résultats des études multisites portant spécifiquement sur les classes d'âges les plus jeunes.

Au total, cette revue a permis de recenser près de 80 documents différents fournissant des résultats sur la fréquence des leucémies chez des jeunes de moins de 25 ans à proximité de sites nucléaires. Ces documents sont des articles de revues scientifiques ou des rapports, rédigés en anglais, en français ou en allemand. Ils fournissent des résultats sur un total de 198 sites nucléaires, répartis dans 10 pays différents.

Tableau 2 : études descriptives multisites de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité de sites nucléaires

Référence	Pays	Nombre de sites	Type de site	Période	Age	Zone (rayon)	Incidence / mortalité	Type histo.	Nombre de cas observés	Nombre de cas attendus	Conclusion
(Baron 1984)	Grande-Bretagne	6	CNPE	1963-79	0-14	14 laa	M	L	33	21,9	Risque relatif global de 1,5 Invariant entre la mise en fonctionnement des sites et 5-10 ans plus tard
(Forman et al. 1987)	Grande-Bretagne	14	CNPE+ autres	1959-80	0-24	(16 km)	M	LL	44	39,2	Risque relatif global de 2
(Cook-Mozaffari et al. 1989a)	Grande-Bretagne	15 (+ 8 potentiels)	CNPE+ autres	1969-78	0-24	(16 km)	M	L	635 (+189)	^b	Excès de mortalité de 15 % autour de sites, excès semblables à ceux trouvés autour des sites potentiels
(Jablon et al. 1991)	USA	62	CNPE+ autres	1950-84	0-9	107 comtés ^d	M	L	1390	1376,2	Pas d'excès significatif, pas de différence avant et après le démarrage des installations. Excès autour d'un des sites mais déjà présent avant le démarrage du réacteur
	Connecticut et Iowa	4	CNPE	1950-84	0-9	5 comtés	I	L	81	59,6	
(Grosche 1993)	Allemagne (Bavière)	5	CNPE+ autres	1983-89	0-14	(10 km)	I	L	16	11,4	Pas d'excès au niveau global, sauf autour de la centrale nucléaire de Kahl
(Goldsmith 1992)	Grande-Bretagne	14	CNPE+ autres	1971-80	0-9	(16 km)	I	L	27 173	27,4 137,8	Pas d'excès pour les centrales nucléaires, mais des excès retrouvés pour Sellafield, Aldermaston et Amersham
(Hill et al. 1992)	France	6	CNPE+ autre	1968-87	0-24	(16 km)	M	L	47	54,6	Pas d'excès de risque significatif
(Michaelis et al. 1992)	Allemagne (Ouest)	20 (+ 6 potentiels)	CNPE+ autres	1980-90	0-14	(15 km)	I	AL	274	294,6	Pas d'excès, excepté chez les 0-4 ans vivant dans un rayon de 5 km autour des sites
(Mohner et al. 1993)	Allemagne (Est)	3	CNPE+ autres	1979-88	0-14	(15 km)	I	L	19	15,1	Pas d'excès globalement
(Mc Laughlin et al. 1993a)	Canada	5	CNPE+ autres	1950-87	0-14	(25 km)	M	L	54	46,1	Pas d'excès significatif
				1964-86			I		95	88,8	
(Bithell et al. 1994)	Grande-Bretagne	23 (+ 6 potentiels)	CNPE+ autres	1966-87	0-14	(25 km)	I	L+NHL	3694 (+406)	3726,6 (397,4)	Pas d'excès au niveau global, sauf autour des sites de Sellafield, Burghfield
(Iwasaki et al. 1995)	Japon	18	CNPE	1973-87	0-14	18 municipalités	M	L	33	31,1	Pas d'excès de risque significatif
(Waller et al. 1995b)	Suède	4	CNPE	1980-90	0-14	Suède	I	ALL	656	^b	Risque de leucémies pas plus élevé à proximité des sites qu'ailleurs
(Hattchouel et al. 1995a)	France	13	CNPE+ autre	1968-92	0-24	(16 km)	M	L	69	86,2	Pas d'excès de risque significatif

(Van Santen et al. 1995)	Allemagne (Bavière)	6	CNPE+ autres	1983-92	0-14	(15 km)	I	L+NHL	65	70,0	Pas d'excès significatif
(Sharp et al. 1996)	Ecosse	7	CNPE+ autre	1968-93	0-14	(25 km)	I	L+NHL	399	410,9	Pas d'excès au niveau global, sauf autour des sites de Dounreay
(Kaatsch et al. 1998)	Allemagne (Ouest)	20	CNPE+ autres	1991-95	0-14	(15 km)	I	AL	182	178,4	Pas d'excès globalement
				1980-95	0-14	(15 km)	I	AL	461	456,4	Pas d'excès globalement, excepté pour les 0-4 ans vivant dans un rayon de 5 km
(Kaletsch et al. 1997)	Allemagne (Est)	3	CNPE+ autres	1991-95	0-14	(15 km)	I	AL	19	21,0	Pas d'excès globalement
(Lopez-Abente et al. 1999)	Espagne	12	CNPE + Autres	1975-93	0-24	(15 km)	M	L	25	19,6	Pas d'excès de risque significatif
(Mangano et al. 2003b)	Etats-Unis (Pennsylvanie)	5	CNPE	1988-1997	0-9	49 comtés ^d	I	L	482	^b	Excès de 11 % par rapport aux taux nationaux
(Yoshimoto et al. 2004)	Japon	20	CNPE	1972-97	0-24 0-14	20 municipalités	M	L	84 54	^b	Pas de différence significative avec les municipalités « témoins »
(White-Koning et al. 2004)	France	29	CNPE+ autres	1990-98	0-14	(20 km)	I	L	670	729,1	Pas d'excès globalement, ni de tendance avec la distance
(COMARE 2005)	Grande-Bretagne	28	CNPE+ autres	1969-93	0-14	(25 km)	I	L+NHL	Env. 3000	^e	Pas d'excès globalement, sauf pour Sellafield, Burghfield, Dounreay et Rosyth.
		23			0-4						
(Evrard et al. 2006b)	France	23	CNPE+ autres	1990-01	0-14	Carré de 40 km de côté	I	L	750	795,0	Pas d'excès globalement, ni de tendance avec la dose due aux rejets gazeux
(Kaatsch et al. 2008) ^a	Allemagne (Ouest)	16	CNPE	1980-03	0-4	Distance exacte ^c	I	L	593	^b	Excès global de 1,33 dans un rayon de 10 km et tendance significative avec la distance persistant après l'exclusion du site de Krümmel

Type de site : CNPE : centre nucléaire de production d'énergie ; autre : usines de retraitement, de production d'armement, de fabrication d'isotopes, de préparation du combustible, centre de recherches, etc.

Type histologique : L : leucémie ; LL : leucémie lymphoïde ; LLA : leucémie lymphoïde aiguë ; LA : leucémie aiguë ; LM : leucémie myéloïde ; NHL : lymphome non hodgkinien. M : mortalité; I : incidence, laa : local authority areas, ^a étude cas-témoins, ^b méthode d'analyse ne fournissant pas de nombre de cas attendus, ^c distance maximale 80 km, ^d superficie des comtés comprise entre 218 et 10951 km², avec une superficie médiane de 1503 km² pour Jablon *et al.* ; comtés situés à moins de 48 km des sites (Mangano, 2003) ; ^e en raison de doublons de cas pour les zones des sites d'Aldermaston et Burghfield, le calcul des effectifs pour l'ensemble des sites britanniques (non fourni dans le rapport) n'est pas possible.

Tableau 3 : études descriptives multisites de la fréquence des leucémies à proximité de sites nucléaires : résultats portant sur la classe d'âge la plus jeune et le voisinage le plus proche de l'installation.

Référence	Pays	Nombre de sites	Type sites	Période	Age	Zone (rayon)	Incidence/mortalité	Type histo.	Nombre de cas	Résultats O/A ; RR
(Cook-Mozaffari et al. 1987)	Angleterre Pays de Galles	15	CNPE+ autres	1959-80	0-9	10 km	M	L	-	3,95 *
(Hill et al. 1992)	France	6	CNPE+ autres	1968-87	0-4	(16 à 21 km)	M	L	13	0,93
(Michaelis et al. 1992)	Allemagne (Ouest)	20 (+ 6 potentiels) En opération avant 1970	CNPE	1980-91	0-4	5 km	I	AL	19 12	3,01 * 7,09 *
(Mc Laughlin et al. 1993a)	Canada	5	CNPE+ autres	1950-87	0-4	(25 km)	M	L	54	1,4
(Hattchouel et al. 1995a)	France	13	CNPE+ autre	1968-92	0-4	(16 km)	M	L	12	0,71
(Kaatsch et al. 1998)	Allemagne (Ouest)	20	CNPE+ autres	1980-95 1991-95	0-4	5 km	I	AL	31 12	2,87 * 1,39
(Kaletsch et al. 1997)	Allemagne (Est)	3	CNPE+ autres	1991-95	0-4	5 km	I	AL	0	-
(White-Koning et al. 2004)	France	29	CNPE + autres	1990-98	0-4	(5 km)	I	L	39	0,97
(COMARE 2005)	Angleterre, Ecosse et Pays de Galles	23	CNPE + autres	1969-93	0-4	(25km)	I	LM	Env. 200	b
		15				(25km)			Env.180	b
		15				(10km)			Env. 30	b
(Evrard et al. 2006b)	France	23	CNPE+ autres	1990-01	0-4	Carré de 40 km de côté	I	L	394	0,95
(Kaatsch et al. 2008) ^a	Allemagne (Ouest)	16	CNPE	1980-03 1996-03	0-4	5 km	I	L	37 14	2,19 * 1,78

Type de site : CNPE : centre nucléaire de production d'énergie; autre : usines de retraitement, de production d'armement, de fabrication d'isotopes, de préparation du combustible, centre de recherche. Type histologique : L : leucémie ; LL : leucémie lymphoïde ; LLA : leucémie lymphoïde aiguë ; LA : leucémie aiguë ; LM : leucémie myéloïde ; NHL: lymphome non hodgkinien. M : mortalité; I : incidence O/A : rapport entre les cas de leucémies observés et attendus ; RR : risque relatif. * Valeur significativement supérieure à 1. ^a Etude cas-témoins ; ^b En raison de doublons de cas pour les zones des sites d'Aldermaston et Burghfield, le calcul des effectifs pour l'ensemble des sites britanniques (non fourni dans le rapport) n'est pas possible.

3.1.1 France

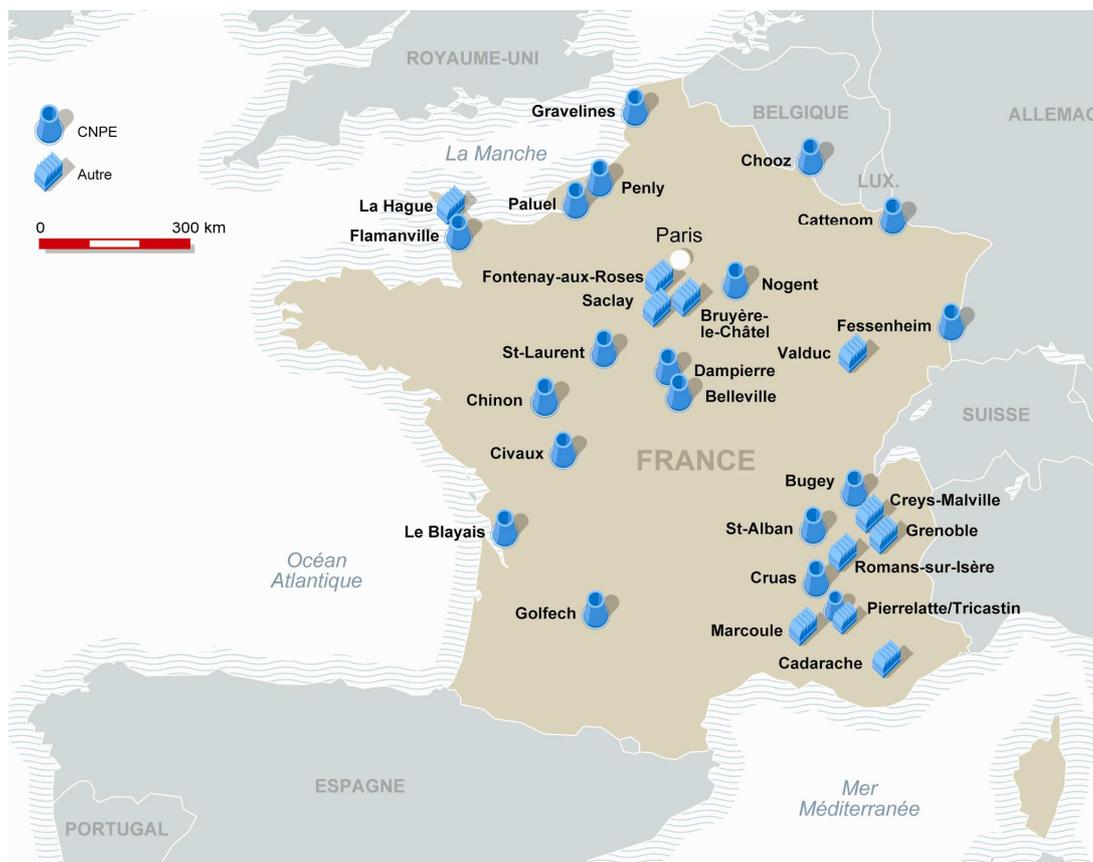


Figure 2 : carte de la France indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.

Etudes autour d'un site spécifique

La Hague

L'usine de retraitement des combustibles irradiés de La Hague a démarré son activité en 1966. Depuis 1989, plus d'une dizaine d'études ont fourni des estimations de la fréquence des leucémies chez les jeunes autour de ce site (Tableau 4).

Plusieurs études de mortalité publiées entre 1983 et 1997 ont étudié spécifiquement le risque de décès par leucémies à proximité de l'usine ou dans la région du Nord Cotentin. Aucune de ces études n'a indiqué de risque élevé de décès par leucémies à proximité de l'usine (Dousset et al. 1983; Dousset 1989; Viel et al. 1990; Hill et al. 1992; Hattchouel et al. 1995a).

Tableau 4 : études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité de l'usine de retraitement de combustible irradié de La Hague (France).

Référence	Période d'étude	Age	Incidence Mortalité	Type	Zone (rayon)	Cas observés (O) attendus (E)	O/E [IC 95%]
(Dousset 1989)	1970-82	0-24	M	L	(10 km)	0 0,4	0 [0 - 8,9]
(Viel et al. 1990)	1968-86	0-24	M	L	(35 km)	21 23,6	0,9 [0,6 - 1,4]
					(10 km)	1 1,1	0,9 [0,0 - 4,9]
					(21 km)	12 14,9	0,8 [0,4 - 1,4]
(Hill et al. 1992)	1968-87	0-24	M	L	(10 km)	1 0,8	1,2 [0,0 - 7,0]
					(35 km)	23 19,6	1,2 [0,7 - 1,8]
					(10 km)	3 1,2	2,5 [0,5 - 7,3]
(Hattchouel et al. 1995a)	1968-89	0-24	M	L	(16 km)	2 5,4	0,4 [0,1 - 7,3]
(Viel et al. 1995)	1978-92	0-24	I	L	(35 km)	25 22,8	1,1 [0,7 - 1,6]
					(10 km)	4 1,4	2,8 [0,8 - 7,3]
					(35 km)	8 7,1	1,1 [0,5 - 2,2]
(Guizard et al. 1997)	1993-96	0-24	I	L	(10 km)	0 0,7	0 [0,0 - 5,5]
					(10 km)	5 2,3	2,2 [0,7 - 5,7]
					1-6	4 1,0	4,2* [1,1 - 10,7]
(Guizard et al. 2001)	1978-98	0-24	I	LLA	(10 km)	5 2,3	2,2 [0,7 - 5,7]
					(35 km)	38 35,3	1,1 [0,8 - 1,5]
(Boutou et al. 2002)	1979-98	0-24	I	L	(35 km)	38 35,3	1,1 [0,8 - 1,5]
(White-Koning et al. 2004)	1990-98	0-14	I	L	(20 km)	5 6,7	0,8 [0,2 - 1,7]
					(10 km)	2 0,7	2,7 [0,3 - 9,8]
					(10 km)	2 0,7	2,7 [0,3 - 9,8]
(Evrard et al. 2006a)	1990-01	0-14	I	L	Carré de 20 km de côté	13 10,0	1,3 [0,7 - 2,2]

Type : type histologique ; L : leucémie ; LLA : leucémie lymphoïde aiguë ; M : mortalité ; I : incidence ; IC : intervalle de confiance ; * p<0,05 : excès statistiquement significatif.

En 1993, une première étude d'incidence a considéré la fréquence des leucémies dans un rayon de 35 km autour de l'usine de La Hague. Le recueil des cas a été effectué par recensement rétrospectif des cas de leucémies domiciliés, entre 1978 et 1990, dans la zone d'étude. Le nombre total de cas recensés est de 23, dont 3 dans le canton de Beaumont-Hague (correspondant à la zone des 10 km autour de l'usine de la Hague). Il ne ressort pas d'excès de cas, ni sur l'ensemble de la zone des 35 km, ni dans le canton de

Beaumont-Hague (un nombre de cas observés 2,5 plus élevé que le nombre attendu est noté par les auteurs, mais ce rapport n'est pas significativement différent de 1 ($p>0.1$)). Il ne ressort pas de tendance avec la distance par rapport au site (Viel et al. 1993). Deux ans plus tard, la même équipe de chercheurs a repris cette étude avec une période de surveillance prolongée de 2 ans. Le nombre total de cas recensés est passé de 23 à 25, et il ne ressort pas d'excès de leucémies chez les moins de 25 ans sur l'ensemble de la zone. Par contre, dans la zone des 10 km autour de l'usine, 1 nouveau cas ayant été enregistré au cours des 2 années d'étude supplémentaires, le rapport observés/attendus devient 2,8, à la limite de la significativité statistique ($p=0,06$). Sur la base de ces données, l'application par les auteurs d'une méthode d'analyse spatiale par lissage suggérait l'existence d'une forte diminution du risque de leucémies avec la distance dans la zone des 10 km autour de l'usine de La Hague (Viel et al. 1995).

Un premier travail du registre général des cancers de la Manche ce registre a été publié en 1997, sur une surveillance de l'incidence des leucémies chez les 0-24 ans sur la période 1993-1996. Huit cas ont été recensés dans la zone des 35 km, aucun dans la zone des 10 km. Il ne ressortait ni excès significatif de leucémies ni gradient avec la distance (Guizard et al. 1997). La conclusion des auteurs était que « l'on ne met pas en évidence, avec les données actuellement disponibles, d'augmentation significative de l'incidence des leucémies, que ce soit dans le canton de Beaumont-Hague ou dans l'ensemble du Nord Cotentin » (Spira et al. 1999). Une nouvelle étude, portant sur une actualisation des données du registre jusqu'en 1998, a été publiée en 2001 (Guizard et al. 2001). Sur l'ensemble de la période 1978-98, les auteurs ont retrouvé un accroissement de l'incidence proche de la limite de significativité dans un rayon de 10 km autour de l'usine (5 cas observés pour 2,3 cas attendus, $p<0,09$). Cette incidence plus élevée s'expliquait principalement par des cas de LLA survenus dans la classe d'âge des 1-6 ans (Guizard et al. 2001).

Le site de La Hague a été considéré en 2004 dans le cadre d'une étude nationale de l'incidence des leucémies infantiles reposant sur les données du RNHE. Sur la période 1990-98, cette étude retrouvait un risque élevé de leucémies chez les enfants de moins de 15 ans dans la zone des 10 km (rapport observés sur attendus de 2,7), mais ce résultat reposait sur des effectifs faibles (2 cas observés pour 0,7 cas attendu) et n'était pas statistiquement significatif ($p>0,15$) (White-Koning et al. 2004).

Synthèse des études locales autour de l'usine de La Hague

1993	<i>Viel et al.</i> Période 1978-90, 10 KM, < 25 ans :	SIR=2,5
1995	<i>Viel et al.</i> Signalement d'un excès Période 1978-92, 10 KM, < 25 ans :	SIR=2,8
1997	<i>Guizard et al.</i> Période 1993-96, 10 KM < 25 ans :	SIR=0
2001	<i>Guizard et al.</i> Période 1978-98, 10 KM < 25 ans : Période 1978-98, 10 KM, 1-6 ans (LLA) :	SIR=2,2 SIR=4,2*
2004	<i>White-Koning et al.</i> Période 1990-98, 10 KM, < 15 :	SIR=2,7

* excès statistiquement significatif

Marcoule

Le site de Marcoule a été créé en 1956. Il a hébergé des activités de recherche ainsi que des applications industrielles et militaires du plutonium. Ce site a été l'objet de deux études spécifiques, sur des données de mortalité en 1997 (De Vathaire et al. 1997) et sur des données d'incidence en 1999 (Bouges et al. 1999). L'étude de mortalité a porté sur la période 1968-1994 dans un rayon de 16 km autour du site de Marcoule. Elle n'a pas montré d'excès de mortalité par leucémie, ni chez les adultes, ni chez les 0-14 ans, ni de différence de risque entre les communes en aval du site de Marcoule sur le Rhône et les autres communes (De Vathaire et al. 1997). L'étude d'incidence a porté sur une recherche rétrospective des cas de leucémies diagnostiqués entre 1985 et 1995 chez les enfants âgés de 0 à 14 ans dans la zone des 35 kilomètres autour du site nucléaire de Marcoule. Quarante-huit leucémies aiguës ont été recensées, dont 7 chez des enfants résidant à moins de 10 km du site. L'étude n'a pas montré d'excès de risque, ni de gradient avec la distance, ni de différence significative entre les zones exposées aux vents dominants ou en aval du site sur le Rhône et le reste de la zone d'étude (Bouges et al. 1999).

Etudes multisites

Avant la reconnaissance du RNHE par le Comité national des registres (CNR) en 1995, seules des études de mortalité étaient possibles en France. Une première étude de mortalité, concernant 6 sites nucléaires en activité avant 1975 a été publiée en 1992 (Hill

et al. 1992) (Tableau 2). Tous les décès par cancer survenant entre 1968 et 1987 chez les 0-24 ans dans les communes comprises dans un rayon de 16 km autour de ces 6 sites ont été comptabilisés. Le risque de mortalité par cancer a été estimé par rapport à la population nationale, et comparé au risque dans des zones témoins. Au total, 166 cancers étaient enregistrés autour des 6 sites, dont 47 décès par leucémie. Il ne ressortait pas d'excès de mortalité à proximité des sites nucléaires, ni de gradient avec la distance, quel que soit le type de cancer considéré (Hill et al. 1990; Laplanche et al. 1991; Hill et al. 1992). Cette étude a été élargie en 1995 à la population des moins de 65 ans et à l'ensemble des 13 sites nucléaires en activité avant 1985 (Hattchouel et al. 1995a). Entre 1968 et 1989, 7 467 cancers ont été enregistrés dans un rayon de 16 km autour des 13 sites, dont 269 leucémies. Chez les 0-24 ans, 69 décès par leucémies ont été enregistrés pour 86 attendus. Il ne ressortait pas d'excès de mortalité par leucémies ni de gradient avec la distance autour des sites nucléaires. La même conclusion était obtenue pour d'autres types de cancers et pour les leucémies sur l'ensemble des classes d'âge (Hattchouel et al. 1995a; Hattchouel et al. 1996) (Tableau 2).

Au début des années 2000, une collaboration a été mise en place entre l'IRSN et l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM Unité 754 et CépiDc), qui a permis la réalisation d'une étude d'incidence nationale. Cette étude épidémiologique s'est appuyée sur les données du RNHE (Clavel et al. 2004). Elle a considéré 29 sites abritant des installations nucléaires de base, répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain : 19 centres nucléaires de production d'énergie (CNPE) d'EDF, le surgénérateur Superphénix de Creys-Malville (EDF), six centres de recherche CEA, l'usine de retraitement de La Hague (COGEMA), le site de Marcoule (COGEMA/CEA) et l'usine de production de combustible de Romans-sur-Isère (FBFC) (Figure 2).

Au total, l'étude a inclus l'ensemble des cas de leucémies diagnostiqués entre 1990 et 1998 chez des enfants de 0 à 14 ans résidant à moins de 20 km de l'un des 29 sites considérés. Autour de chacun de ces sites, des zones concentriques de 5 km de rayon ont été définies (0-5, 5-10, 10-15 et 15-20 km). La population de jeunes âgés de 0 à 14 ans de 1990 à 1998 a été déterminée à l'intérieur de chacune de ces zones par interpolation entre les recensements. Le nombre de cas attendus dans chaque zone a été calculé à partir des taux nationaux de leucémies et des effectifs de la population locale dans les différentes classes d'âge. Le risque relatif de leucémies dans chaque zone a été estimé par la méthode classique du ratio d'incidence standardisé, c'est-à-dire le rapport du nombre de cas observés sur le nombre de cas attendus. L'intervalle de confiance à 95 % associé à cette estimation a été systématiquement calculé. Plusieurs méthodes statistiques ont été appliquées pour tester l'existence d'une variation du risque relatif de leucémies avec la distance par rapport aux sites nucléaires. Des analyses complémentaires ont également été effectuées en fonction de l'âge, du type de site, et

en fonction de la puissance pour les CNPE. Une méthode de correction a permis de prendre en compte la multiplicité de certains tests. Au total, le nombre de cas observés dans un rayon de 20 km autour des 29 sites nucléaires considérés était de 690, pour 729,1 cas attendus (ratio d'incidence standardisé = 0,92 ; intervalle de confiance à 95 % = [0,85 - 0,99]) (Tableau 2). Les analyses par classe d'âge, par type d'installation, par puissance électrique ou par date de mise sur le réseau (pour les CNPE) n'ont pas fait apparaître d'excès de risque. Il n'apparaissait pas de décroissance du risque relatif avec la distance par rapport aux sites. Cette étude ne faisait pas non plus apparaître de risque élevé chez les enfants de 0-4 ans résidant à proximité immédiate des installations (SIR= 0,97 et 1,01, respectivement pour un rayon de 5 km et de 10 km) (Tableau 3).

Localement, des excès significatifs de cas ont été notés à proximité des CNPE de Chinon et de Civaux et un déficit significatif de cas était noté autour des sites de Bruyère-le-Châtel, Saclay et Fontenay-aux-Roses. Une décroissance significative du risque avec la distance était également observée pour le site de Chinon. Compte tenu de la multiplicité des tests statistiques effectués, ces résultats sont tout à fait compatibles avec un effet aléatoire, et aucun résultat statistiquement significatif ne persistait après application d'une méthode de correction de tests multiples (White-Koning et al. 2004; White-Koning et al. 2006) (Annexe 4).

Comme la plupart des études descriptives sur les risques sanitaires à proximité de sites industriels, l'étude ci-dessus a été réalisée sur la base d'un découpage en zones concentriques autour des sites. Le risque a été analysé en l'absence de toute information sur les niveaux d'exposition éventuelle. Pourtant, dans le domaine nucléaire, des outils et des données sur les rejets radioactifs existent qui permettent d'estimer les doses dues à ces rejets pour les populations riveraines (Chartier et al. 2002). Une seconde étude a donc été effectuée afin d'évaluer la faisabilité et l'intérêt d'un zonage géographique de l'exposition aux rayonnements ionisants des populations résidant à proximité des sites nucléaires en France (Evrard et al. 2006b). La définition des zones reposait sur des courbes d'isodoses estimées par modélisation du transfert des radionucléides rejetés dans les différents compartiments de l'environnement. La méthodologie est détaillée dans deux rapports (Morin et al. 2002; Morin et al. 2003). Seuls les rejets gazeux (rejets atmosphériques par les cheminées) ont été considérés. En effet, la dose due aux rejets liquides (en mer ou en rivière) dépend essentiellement des utilisations de l'eau (pratique de la pêche, consommation de produits issus de terrains contaminés par irrigation avec l'eau de la rivière, etc.) et ne répond pas à une logique de zonage géographique. Les doses ont été calculées avec le logiciel d'évaluation de l'impact des rejets radioactifs gazeux en fonctionnement normal des installations nucléaires FOCON96 (Rommens et al. 1999). Les données nécessaires relatives à la caractérisation des sites (météorologie, réseau hydrologique) et des rejets (spectres isotopiques, niveaux) étaient issues soit des dossiers de demande d'autorisation de rejets et de prélèvements d'eau des sites, soit des

dossiers d'étude d'impact, soit de documents réglementaires disponibles à l'IRSN. Les données de rejets utilisées étaient relatives à des périodes récentes, postérieures à 1995. L'estimation des doses a pris en compte l'ensemble des principales voies d'exposition : ingestion, inhalation, exposition externe. Des hypothèses ont été nécessaires concernant la hauteur de rejet prise en compte, le mode de vie des populations, et le niveau de rejet réel de certains radionucléides (carbone-14 en particulier). A partir de cette modélisation, des courbes d'isovaleurs des doses à la moelle osseuse ont ensuite été construites sur une zone de 40 km² centrée sur chaque site. Chacune des communes situées dans ces zones a été classée selon la dose moyenne estimée (Figure 3). Cette méthode de zonage a été appliquée à 23 sites nucléaires en activité entre 1990 et 2001.

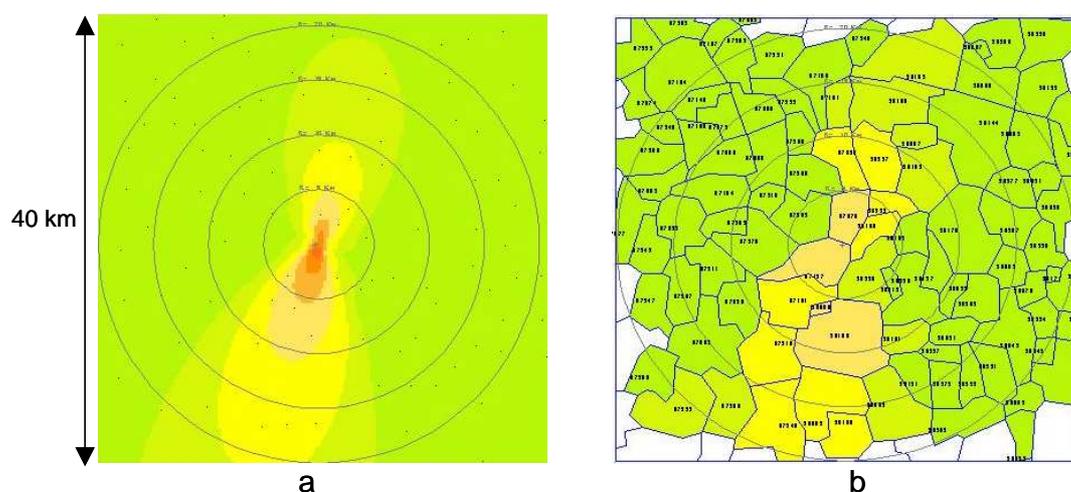


Figure 3: illustration de la méthode de zonage fondée sur la modélisation du transfert des rejets gazeux des installations nucléaires dans l'environnement (a : courbes d'isodoses, b : classification des communes selon le niveau de dose moyen).

Deux points importants peuvent être soulignés dans les résultats des estimations de doses :

- les doses estimées étaient très faibles : dose à la moelle variant de 0,0001 à 0,0013 milliSieverts (mSv) par an sur l'ensemble des 2017 communes situées dans les zones de 40 km² centrées sur chaque site (moyenne de 0,0002 mSv) ;
- les zones définies par les courbes d'isodoses s'avéraient parfois très éloignées de cercles concentriques (en particulier pour les sites de bord de mer et sur la vallée du Rhône - Figure 3).

L'étude d'incidence a considéré l'ensemble des cas de leucémies survenus avant l'âge de 15 ans entre 1990 et 2001 à proximité des 23 sites nucléaires. Au total, 750 cas ont été observés dans les zones de 40 km² autour de chaque site, pour 795,0 cas attendus (ratio d'incidence standardisé = 0,94 ; intervalle de confiance à 95 % = [0,88 - 1,01]) (Tableau 2). Il n'apparaissait pas de tendance avec le classement des communes selon les niveaux

de doses. Les nombres d'excès et de déficits locaux (un excès auprès de la centrale de Chinon, deux déficits auprès des centrales de Fessenheim et du Tricastin) étaient compatibles avec la variabilité aléatoire et aucun résultat statistiquement significatif ne persistait après application d'une méthode de correction de test multiple. Des analyses complémentaires (par type de site, par type de leucémie, par classe d'âge) ne faisaient pas apparaître de résultats particuliers (Evrard et al. 2006b).

Le but de cette étude était uniquement de chercher à déterminer un zonage géographique qui prenne mieux en compte les spécificités locales des sites étudiés que des cercles concentriques. Les résultats ne doivent en aucun cas être considérés comme des estimations de doses individuelles et ne permettent pas d'estimer une relation dose-risque.

Un excès de risque de leucémies infantiles a été observé autour de La Hague mais ce risque repose sur des effectifs faibles (2 cas observés) et n'est pas statistiquement significatif.

Les études descriptives multisites effectuées en France ne montrent pas d'excès de leucémies à proximité des sites nucléaires chez les enfants de 0-14 ans ou de 0-4 ans. Les nombres d'excès et de déficits de cas locaux observés sont compatibles avec la variabilité aléatoire de la distribution des cas de leucémies infantiles.

3.1.2 Grande-Bretagne



Figure 4 : carte de la Grande-Bretagne indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.

Etudes autour d'un site spécifique

L'ensemble des sites analysés est présenté sous forme de tableau en Annexe 9.

Sellafield

En 1984, a été décrit le premier agrégat de cas de leucémies chez les enfants habitant à Seascale, ville située à proximité de l'usine de retraitement de combustibles irradiés de Sellafield (mise en fonctionnement en 1950) dans le West Cumbria en Angleterre (Figure 4, Tableau 5). Entre 1955 et 1984, 5 cas y ont été enregistrés chez des jeunes de moins de 25 ans, là où moins d'un cas était attendu. Ce résultat était statistiquement significatif, avec moins d'une chance sur mille de conclure à tort (degré de significativité $p < 0,001$) (Black 1984). Par la suite, de nombreuses autres études ont analysé la situation autour de Sellafield (Goldsmith 1992; Craft et al. 1993; Draper et al. 1993; Bithell et al. 1994). L'agrégat de cas semblait être limité à Seascale (Bithell et al. 1994) et la persistance d'un excès dans le temps a été confirmée, avec trois nouveaux cas diagnostiqués sur la période 1984-1992, pour 0,16 cas attendu ($p = 0,001$) (COMARE 1996). Plus récemment, l'analyse de l'incidence des cas de leucémies survenus entre 1969 et 1993 chez les enfants de moins de 15 ans, dans un rayon de 25 km autour de Sellafield, a

permis de conclure à un excès significatif ($p=0,018$) pour toute cette zone, sans que ce résultat ne soit confirmé chez les enfants de moins de 5 ans (COMARE 2005). Concernant la mortalité par cancer dans la zone de Sellafield, une étude a été menée dans le district de Whitehaven. A partir des registres, les auteurs ont recueilli tous les décès par leucémies survenus entre 1906 et 1970. Jusqu'en 1955, aucun cas n'est apparu. Entre 1956 et 1970, 3 décès par leucémies sont survenus chez les jeunes de 0 à 25 ans du village de Seascale, pour 0,17 décès attendus. Cet excès significatif ne fut pas retrouvé pour le reste du district : 23 cas ont été observés pour 20,57 cas attendus ($p=0,32$) (Cartwright et al. 2001).

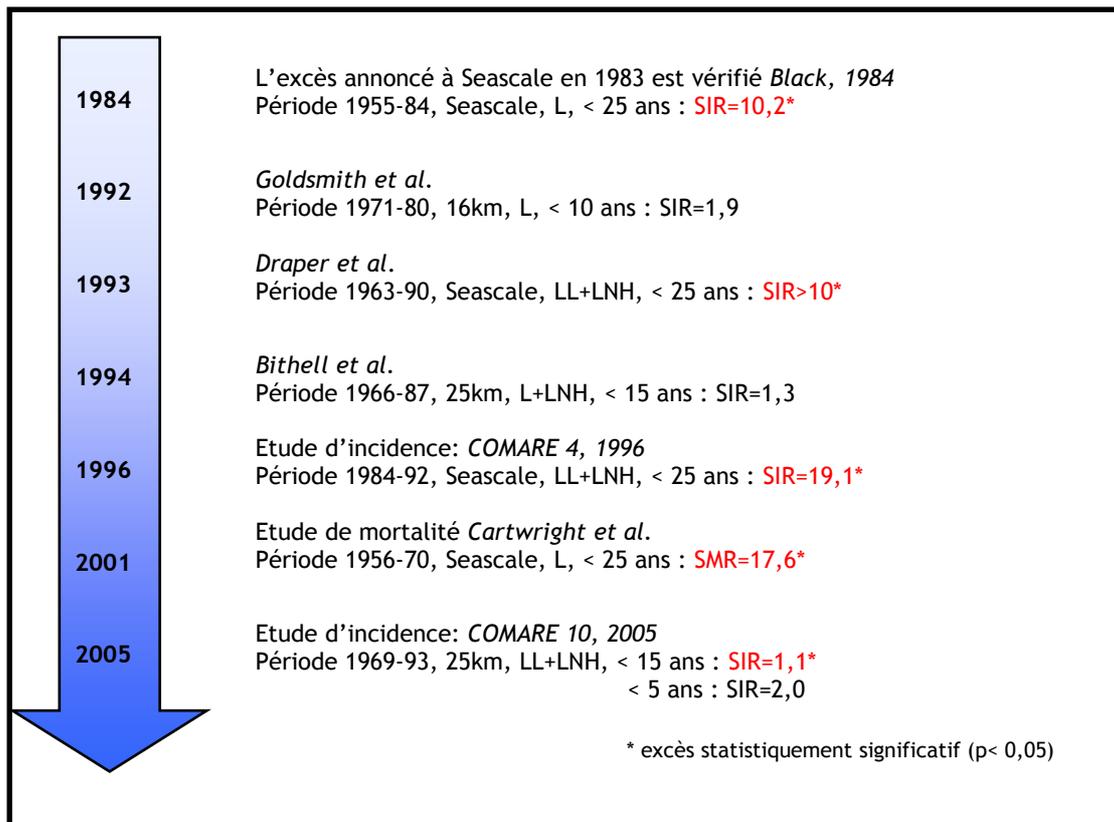
Tableau 5 : études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité du site nucléaire de Sellafield.

Référence	Période d'étude	Age	Incidence/ Mortalité	Type	Zone (rayon)	Cas observés (O) attendus (E)	O/E [IC 95%]
(Black 1984)	1955-84	0-24	I	L	village de Seascale	5 0,5	10,2 [3,3 - 23,8]
(Goldsmith 1992)	1971-80	0-9	I	L	(16 km)	8 4,2	1,9 [0,8 - 3,8]
(Draper et al. 1993)	1963-90	0-24	I	LL LNH	village de Seascale	6 < 1	> 10*
(Bithell et al. 1994)	1966-87	0-14	I	L LNH	(25 km)	24 18,5	1,3 [0,8 - 1,9]
(COMARE 1996)	1984-92					3 0,16	19,1* [3,8 - 55,8]
	1963-92	0-24	I	LL LNH	village de Seascale	8 0,65 ^b	12,3* [5,3 - 24,3]
(Cartwright et al. 2001)	1906-70	0-24	M	L	village de Seascale	3 0,17	17,3* [3,6 - 51,6]
(COMARE 2005)	1969-93	0-14		L LNH	(25 km)	25 21,9	1,1 ^a [0,7 - 1,7]
		0-4	I	LM		2 1,0	2,0 [0,2 - 7,2]

Type : type histologique ; L: leucémie ; LL: leucémie lymphoïde ; LM : leucémie myéloïde ; LNH: lymphome non hodgkinien ; M: mortalité; I: incidence ; IC : intervalle de confiance.

$p<0,05$: excès statistiquement significatif ; * $p<0,05$ excès statistiquement significatif ; ^a $p<0,05$ pour l'observation de l'existence d'une décroissance avec la distance ; ^b non fourni dans le rapport.

- Synthèse des études locales autour de l'usine de Sellafield



Dounreay

En 1986, un autre agrégat dans la tranche d'âge 0-24 ans est signalé en Ecosse, à proximité de l'usine de retraitement de combustibles irradiés de Dounreay (mise en fonctionnement en 1955), située dans le Caithness (Figure 4), fondé sur 5 cas observés en 6 ans dans un rayon de 12,5 km ($p < 0,001$) (Heasman et al. 1986; COMARE 1988) (Tableau 6). Il avait à l'époque été suggéré que cet agrégat était lié au choix de la limite de la zone ; le découpage séparait en effet la ville de Thurso en deux, incluant le quartier Est dans lequel étaient situés 4 des 5 cas observés. Le suivi de l'incidence a été prolongé et le rayon d'étude porté à 25 km (Black et al. 1994). Les résultats étaient concordants, bien que, si on ne considérait que la seconde partie de la période d'étude 1985-91, les excès n'étaient plus significatifs. Pour l'ensemble de la période 1968/69-1993, cet agrégat persistait ($p = 0,03$ (Sharp et al. 1996), $p=0.014$ (COMARE 2005), même si l'importance de l'excès tendait à diminuer. En raison d'effectifs nuls ou très faibles parmi les enfants de moins de 5 ans atteints de leucémies autour du site de Dounreay, aucune étude n'a tenté d'analyser la tranche d'âge 0-4 ans. (Tableau 6).

Tableau 6 : études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité du site nucléaire de Dounreay.

Référence	Période d'étude	Age	Incidence / Mortalité	Type	Zone (rayon)	Cas observés (O) attendus (E)	O/E [IC 95%]
(Heasman et al. 1986)	1979-84	0-24	I	L	(12,5 km)	5 0,5	9,8* [3,1 - 22,7]
					(25 km)	6 3,0	2,0 [0,7 - 4,4]
(COMARE 1988)	1968-84	0-24	I	L	(12,5 km)	5 1,5	3,3* [1,1 - 7,8]
						12 5,2	2,3* [1,2 - 4,0]
(Black et al. 1994)	1968-91	0-24	I	L LNH	(25 km)	4 1,4	2,9 [0,8 - 7,3]
						1985-91	
(Sharp et al. 1996)	1968-93	0-14	I	L LNH	(25 km)	9 4,5	2,0 [0,9 - 3,8]
					(16 km)	7 3,6	2,0 [0,8 - 4,0]
(COMARE 2005)	1969-93	0-14	I	L LNH	(25 km)	9 3,9	2,3* [1,1 - 4,4]

Type : type histologique ; L: leucémie ; LNH: lymphome non hodgkinien ; M: mortalité ; I: incidence ; IC : intervalle de confiance ; * p<0,05 : excès statistiquement significatif.

Synthèse des études locales autour de l'usine de Dounreay

1986	<i>Heasman et al.</i> Période 1979-84, 12.5km, L, < 25 ans : SIR=9,8*
1988	Etude d'incidence: COMARE 2, 1988 Période 1968-84, 12.5km, L, < 25 ans : SIR=3,3* 25 km SIR=2,0
1994	<i>Black et al.</i> Période 1968-91, 25km, L+LNH, < 25 ans : SIR=2,3* 1985-91 SIR=2,8
1996	<i>Sharp et al.</i> Période 1968-93, 25km, L+LNH, < 15 ans : SIR=2,0 16km SIR=2,0
2005	Etude d'incidence COMARE 10, 2005 Période 1969-93, 25km, L+LNH, < 15 ans : SIR=2,3*

* excès statistiquement significatif ($p < 0,05$)

Aldermaston, Burghfield, Harwell

Du fait de leur proximité dans la région du West Berkshire (Figure 4), les sites d'Aldermaston et de Burghfield (deux usines d'armement nucléaire, mises en fonctionnement respectivement en 1952 et 1950) ont été considérés ensemble dans certaines études, mais des analyses séparées ont également été décrites (Tableau 7). En 1987, Roman *et al.* ont signalé un excès de leucémies dans un rayon de 10 km autour des sites d'Aldermaston et Burghfield, excès principalement dû à la tranche d'âge 0-4 ans (41 cas observés sur 14 ans chez les moins de 15 ans, $p < 0,02$, dont 29 chez les moins de 5 ans, $p < 0,001$) (Roman *et al.* 1987). A partir des données du rapport N°10 du « Committee on medical aspects of radiation in the environment » (COMARE) (COMARE 2005), le risque de leucémies autour des deux installations réunies n'a pas pu être estimé. En effet, le rapport ne fournissait que les résultats par site. La proximité d'Aldermaston et Burghfield entraînant une superposition des zones d'étude, certains cas étaient par conséquent recensés deux fois, empêchant de regrouper les cas observés autour de chaque site.

L'analyse plus spécifique autour du site d'Aldermaston n'avait, dans un premier temps, permis d'observer aucun excès significatif de leucémies (Baron 1984). Sur la période de 1961 à 1980 une autre étude autour d'Aldermaston n'avait par ailleurs pas montré d'excès significatif de cas de leucémies dans un rayon de 16 km pour les tranches d'âge 0-9 ans et 0-24 ans (COMARE 1989). Les résultats étaient similaires en limitant le rayon de la zone d'étude à 12,5 km (chez les moins de 25 ans : 14 cas observés pour 8,8 cas attendus, $p=0,064$; chez les moins de 10 ans, 8 cas observés pour 5,5 cas attendus, $p=0,191$). En 1992, Goldsmith a retrouvé un excès dans un rayon de 16 km autour du site

d'Aldermaston (35 cas observés sur 10 ans chez les 0-9 ans, $p < 0,003$) (Goldsmith 1992). En 1994, Bithell *et al.* ont effectué une nouvelle analyse de la situation dans cette zone (Bithell *et al.* 1994), sur une plus longue période (1966-1987) et un rayon plus large (25 km). Ils ne retrouvent pas d'excès significatif autour de l'usine d'Aldermaston. Enfin, en 2005, un excès de risque à la limite de la significativité ($p = 0,07$) est observé pour la période 1969-93 chez les jeunes de moins de 25 ans résidant à moins de 25 km du site d'Aldermaston. Ce résultat n'est pas retrouvé dans une sous-analyse restreinte aux enfants de 0-4 ans dans la zone des 10 km ($p = 0,18$) (COMARE 2005).

A proximité de l'usine de Burghfield, un faible excès de leucémies a été observé (219 cas observés pour 198,7 attendus, $p = 0,03$) (Bithell *et al.* 1994). Cet excès a été récemment confirmé à la limite de la significativité chez les 0-14 ans ($p = 0,08$) et surtout par l'observation d'une tendance à l'augmentation du risque avec la proximité, tendance observée également chez les moins de 5 ans (COMARE 2005).

En 1997, dans une étude de mortalité, Busby et Cato ont étudié 7 districts de l'Oxfordshire et du Berkshire proches des sites d'Aldermaston, Burghfield et Harwell (usine de retraitement de combustibles irradiés mise en fonctionnement en 1946). Des excès de mortalité par leucémies pour les 0-14 ans sur la période 1981-1995 ont été signalés dans les districts de Newbury (11 décès observés pour 5,7 attendus, $p = 0,03$) et du South Oxfordshire (12 décès observés pour 4,9 attendus, $p = 0,005$) (Busby *et al.* 1997b). Cependant, Draper a de nouveau analysé les mêmes districts en utilisant des données d'incidence des leucémies (0-14 ans, période 1969-1993). Il aboutit à des conclusions totalement différentes : il n'apparaissait plus d'excès significatif, ni dans le district de Newbury, ni dans celui du South Oxfordshire (Draper *et al.* 1997a).

Les analyses ayant considéré l'incidence des leucémies spécifiquement autour du site d'Harwell n'ont jamais observé d'excès (Baron 1984; COMARE 1989; Goldsmith 1992; Bithell *et al.* 1994; COMARE 2005).

Tableau 7: études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité des sites nucléaires de Aldermaston, Burghfield et Harwell.

Site	Référence	Période d'étude	Age	Incidence / Mortalité	Type	Zone (rayon)	Cas observés (O)	Cas attendus (E)	O/E	[IC 95%]
Aldermaston	(Baron 1984)	1963-79	0-14	M	L	14 laa	33	33,93	1,0	[0,7 - 1,4]
Aldermaston et Burghfield	(Roman et al. 1987)	1972-85	0-14 0-4	I	L	(10 km)	41 29	28,6 14,4	1,4* 2,0*	[1,0- 1,9] [1,3 - 2,9]
Aldermaston	(COMARE 1989)	1961-80	0-24 0-9	I	L	(16 km)	82 51	70 42	1,2 1,2	[0,9 - 1,5] [0,9 - 1,6]
	(Goldsmith 1992)	1971-80	0-9	I	L	(16 km)	35	23,9	1,5*	[1,0 - 2,0]
	(Bithell et al. 1994)	1966-87	0-14	I	L+LNH	(25 km)	160	145,8	1,1	[0,9 - 1,3]
Burghfield	(Bithell et al. 1994)	1966-87	0-14	I	L+LNH	(25 km)	219	198,7	1,1	[1,0 - 1,3]
Aldermaston Burghfield - Harwell	(Busby et al. 1997b)	1981-95	0-14	M	L	7 districts	47	33,0	1,4*	[1,0 - 1,9]
Aldermaston Burghfield- Harwell	(Draper et al. 1997b)	1969-93	0-14	I	L	7 districts	173	162,4	1,1	[0,9 - 1,2]
Burghfield	(COMARE 2005)	1969-93	0-14 0-4 0-4	I	L+LNH LM LM	(25 km) (25 km) (10 km)	251 14 8	229,7 15,6 4,3	1,1 ^a 0,9 ^a 1,9 ^a	[1,0 - 1,2] [0,5 - 1,5] [0,8 -3,7]
Aldermaston	(COMARE 2005)	1969-93	0-14 0-4 0-4	I	L+LNH LM LM	(25 km) (25 km) (10 km)	176 14 2	157,3 10,6 1,19	1,1 1,3 1,7	[1,0 - 1,3] [0,7 - 2,2] [0,2 - 6,0]

Type : type histologique ; L : leucémie; LL : leucémie lymphoïde; LLA : leucémie lymphoïde aiguë ; LM : leucémie myéloïde ; LNH : lymphome non hodgkinien ; laa : local authority areas ; M : mortalité; I : incidence ; IC : intervalle de confiance ; * p<0,05 : excès statistiquement significatif ; ^a p<0,05 pour l'observation de l'existence d'une décroissance du risque avec la distance.

Hinkley Point

Un quatrième agrégat a été signalé en 1989 à proximité de la centrale d'Hinkley Point mise en fonctionnement en 1964 dans la région du Somerset (Figure 4, Tableau 8). 19 cas sont enregistrés chez les 0-24 ans sur une période de 23 ans ($p < 0,01$) (Ewings et al. 1989). Cet excès n'apparaît plus lorsque le nombre de cas attendus est estimé à partir des taux régionaux et non plus à partir des taux nationaux. L'existence de cet agrégat n'a pas été confirmée par la suite (Goldsmith 1992; Bithell et al. 1994; COMARE 2005).

Tableau 8 : études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité du site nucléaire d'Hinkley Point.

Référence	Période d'étude	Age	Incidence / Mortalité	Type	Zone (rayon)	Cas observés (O) Cas attendus (E)	O/E [IC 95%]
(Ewings et al. 1989)	1964-86	0-24	I	L LNH	(12,5 km)	19 10,4	1,8* [1,1 - 2,9]
(Goldsmith 1992)	1971-80	0-9	I	L	(16 km)	9 6,1	1,5 [0,7 - 2,8]
(Goldsmith 1992)	1971-80	0-9	M	L	(16 km)	5 3,8	1,3 [0,4 - 3,1]
(Bithell et al. 1994)	1966-87	0-14	I	L LNH	(25 km)	57 57,2	1,0 [0,8 - 1,3]
(COMARE 2005)	1969-93	0-14	I	L LNH	(25 km)	67 65,3	1,0 [0,8 - 1,3]
		0-4		LM		7 4,4	1,6 [0,6 - 3,3]

Type : type histologique ; L : leucémie ; LM : leucémie myéloïde ; LNH: lymphome non hodgkinien ; M : mortalité ; I : incidence ; IC : intervalle de confiance ; * $p < 0,05$: excès statistiquement significatif.

Oldbury

La centrale nucléaire d'Oldbury a fait l'objet d'une polémique en 2001. Busby fut l'auteur d'un rapport montrant un excès de risque de leucémies et en particulier de leucémies myéloïdes pour la période 1973-1990 (Busby 2001), chez les enfants de moins de 5 ans vivant à proximité de la centrale, dans la zone de résidence de Chepstow située approximativement dans une zone de moins de 10 km autour du site (3 cas observés pour 0,27 cas attendu, $p = 0,001$). Ce rapport, jamais publié à notre connaissance dans une revue scientifique, a été très contesté, notamment par Stewart (Stewart et al. 2002) qui montrait qu'en plus des limites statistiques d'un tel résultat fondé sur des effectifs aussi faibles, aucun cas n'avait été observé pour la période 1985-98. En 2005, ce site a été étudié par le comité COMARE pour la période 1969-93 dans un rayon de 10 km autour

d'Oldbury. Les résultats étaient les suivants : deux cas observés pour 0,8 cas attendu ($p=0,13$) (COMARE 2005).

L'excès de risque de leucémies chez les moins de 25 ans est confirmé pour le village de Seascale, ainsi que pour le site de Dounreay.

La proximité géographique des sites d'Aldermaston, Burghfield ou Harwell rend difficile la détection d'un agrégat de leucémies infantiles autour de chacun de ces sites étudiés individuellement. L'existence d'un agrégat autour d'Harwell, le site le plus excentré, semble peu probable. En revanche, en regroupant les sites d'Aldermaston et de Burghfield (situés à 7 km l'un de l'autre), un agrégat d'ampleur modérée pourrait exister.

Les sites d'Hinkley Point et d'Oldbury ont fait l'objet d'investigations suite au signalement d'un excès de leucémies à proximité de ces deux sites. Aucun de ces excès n'a été retrouvé dans d'autres études.

Etudes multisites

Les résultats des études multisites effectuées en Grande-Bretagne sont présentés dans le Tableau 2. Les résultats concernant les tranches d'âge les plus jeunes sont présentés dans le Tableau 3.

En 1984, Baron *et al.* publiaient la première étude multisites, reposant sur des données de mortalité par leucémies chez les enfants de moins de 15 ans à proximité de 6 centrales nucléaires (Baron 1984) (Figure 4, Tableau 2). Le regroupement des effectifs attendus et observés pour l'ensemble des sites montrait un risque global d'excès de leucémies de 1,5 non significatif. D'autre part, en séparant la période d'observation en deux phases correspondant au début de la mise en fonctionnement des centrales (de 1963 à 1970) et à plus tard (1972-79), les résultats ne présentaient pas de tendances dans le temps (18 cas observés pour 11,24 attendus, $SMR=1,6$, $p=0,16$ pour la première période ; 15 cas observés pour 10,57 attendus, $SMR=1,4$, $p=0,11$ pour la seconde période).

Trois ans plus tard, une première étude de mortalité de cancer chez les jeunes autour de 14 sites nucléaires a été effectuée (Cook-Mozaffari *et al.* 1987; Forman *et al.* 1987). Cette étude concluait à l'absence d'augmentation de la mortalité par cancer chez les 0-24 ans à proximité de ces sites nucléaires. En revanche, la mortalité par leucémie lymphoïde chez les jeunes était deux fois plus élevée que dans les zones sélectionnées comme témoins ($p < 0,005$). Deux ans plus tard, Cook-Mozaffari *et al.*, en reprenant cette analyse des données de mortalité, mais avec une méthodologie différente, concluaient alors à un excès de l'ordre de 15 % de la mortalité par leucémies chez les moins de 25 ans résidant à proximité de sites nucléaires ($p<0,01$) (Cook-Mozaffari *et al.* 1989a). Néanmoins, un excès similaire était enregistré à proximité de sites « potentiels » (c'est-à-dire des sites

envisagés pour la construction d'une installation nucléaire, ou bien des sites nucléaires considérés avant leur démarrage) (Cook-Mozaffari et al. 1989b).

Goldsmith a publié pour sa part une étude de l'incidence des leucémies de 1971 à 1980 autour des 14 sites nucléaires. S'il n'observait pas globalement d'excès de cas autour des centrales de production d'énergie, il retrouvait un excès de risque autour d'un groupe d'installations ayant démarré avant 1955 (en particulier Sellafield, Aldermaston et Amersham) (Goldsmith 1992).

En 1994, Bithell *et al.* ont effectué une analyse des données d'incidence sur l'ensemble du territoire anglais (29 sites) (Bithell et al. 1994). Cette importante étude a porté sur près de 4 000 cas de leucémies survenues entre 1966 et 1987, avec une méthode statistique plus élaborée que sur les études antérieures (application de différentes méthodes de prise en compte d'un gradient avec la distance, voir Annexe 7). Les auteurs concluaient à l'absence d'augmentation de la fréquence des leucémies autour des sites nucléaires anglais, à l'exception des usines de Sellafield ($p < 0,001$) et de Burghfield ($p < 0,03$).

En Ecosse, une étude a examiné l'incidence des leucémies chez les moins de 15 ans autour de 6 sites nucléaires (Sharp et al. 1996). Les auteurs concluaient également à l'absence d'augmentation de l'incidence de leucémies autour des sites nucléaires, à l'exception de l'usine de Dounreay ($p = 0,03$).

Une nouvelle étude a été publiée en 2005 par le comité COMARE (COMARE 2005). 28 installations nucléaires situées en Angleterre, en Ecosse et au Pays de Galles ont été incluses dans l'étude (Figure 4). La zone de surveillance variait de 25 km pour tous les moins de 25 ans et à 10 km pour les moins de 4 ans. Tous les cas de leucémies survenus entre 1969 et 1993 ont été recensés. Les auteurs ont utilisé systématiquement cinq méthodes d'analyse différentes, permettant de tester non seulement l'existence d'un excès localisé mais aussi l'existence d'une décroissance du risque avec la distance. A la différence de l'étude de Bithell, cette nouvelle étude était exhaustive pour les centrales nucléaires (13 centrales prises en compte au lieu de 10). Par ailleurs, certains sites militaires classés « ministère de la Défense » n'avaient pas pu être étudiés par Bithell (sites de Chatham, Devonport, Falsane, Holy Loch et Rosyth, Figure 4). Enfin, 4 sites pris en compte par Bithell ne l'ont pas été dans le rapport du comité COMARE (COMARE 2005). Bien que les périodes considérées soient similaires et les couvertures géographiques sensiblement équivalentes, ces deux études de grande ampleur restent néanmoins différentes (Tableau 2). L'étude multisites du comité COMARE confirme les agrégats précédemment observés autour de Sellafield et Dounreay. Une estimation globale du risque relatif pour l'ensemble des sites n'était pas fournie dans le rapport COMARE 10. Cette estimation n'a pu être recalculée à partir des données fournies par ce rapport en raison de la superposition des zones autour de Aldermaston et Burghfield qui sont situées à moins de 7 km l'une de l'autre (un cas pouvait être compté à la fois dans la zone de

Burghfield et dans la zone d'Aldermaston). En excluant le site d'Aldermaston, 3 010 cas étaient observés pour 3 030,7 attendus (SIR=1,0, p=0,65). En excluant le site de Burghfield, 2 935 cas étaient observés pour 2 958,3 attendus (SIR=1, p=0,67). Ces estimations sont suffisantes pour conclure qu'il n'apparaît pas d'excès de risque significatif globalement autour des 28 sites de Grande-Bretagne.

Cas particulier d'Amersham

Autour du site d'Amersham dans le Buckinghamshire (Figure 4), centre de production de sources isotopiques mis en fonctionnement en 1940, un agrégat avait été observé dans l'étude multisites de Goldsmith *et al.* en 1992 pour la période 1971-80 chez les 0-9 ans (60 cas observés pour 40,6 cas attendus, SIR=1,5 IC95 %=[1,1 - 1,9]) (Goldsmith 1992). Cependant, ce résultat n'a jamais pu être confirmé par d'autres études (Cook-Mozaffari *et al.* 1989a; Bithell *et al.* 1994; COMARE 2005).

Cas particulier de Rosyth

L'étude multisites du comité COMARE a inclus le chantier de construction navale militaire de Rosyth (ville située sur l'estuaire de la rivière Forth sur la côte est de l'Ecosse, Figure 4) mis en fonctionnement en 1963 (COMARE 2005). Dans une région de 25 km autour du site, 218 cas de leucémies ont été observés chez les enfants de moins de 15 ans pour 210,8 cas attendus. Le SIR obtenu n'était pas significativement supérieur à un (SIR=1,03, p>0.3). Cependant, un test complémentaire indiquait une décroissance du risque avec la distance par rapport au site (p=0,021). Cette tendance n'était pas retrouvée pour les leucémies myéloïdes chez les enfants de moins de 5 ans (11 cas observés pour 14,0 attendus, p=0,835) (COMARE 2005). Par ailleurs, ce site avait précédemment été étudié dans les mêmes conditions (chez les moins de 15 ans dans une zone de 25 km autour du site) mais n'avait pas montré d'excès de risque significatif (232 cas observés, 226,6 cas attendus, p=0,216) (Sharp *et al.* 1996).

Les études descriptives multisites effectuées en Grande-Bretagne ne montrent pas d'excès global de leucémies infantiles à proximité des sites nucléaires. Cependant, ces études ont parfois permis de confirmer l'existence de certains agrégats locaux, notamment autour des sites de Sellafield, Dounreay et Aldermaston/Burghfield, ou d'identifier certaines zones pour lesquelles des investigations complémentaires ont été lancées (Amersham, Rosyth).

3.1.3 Allemagne

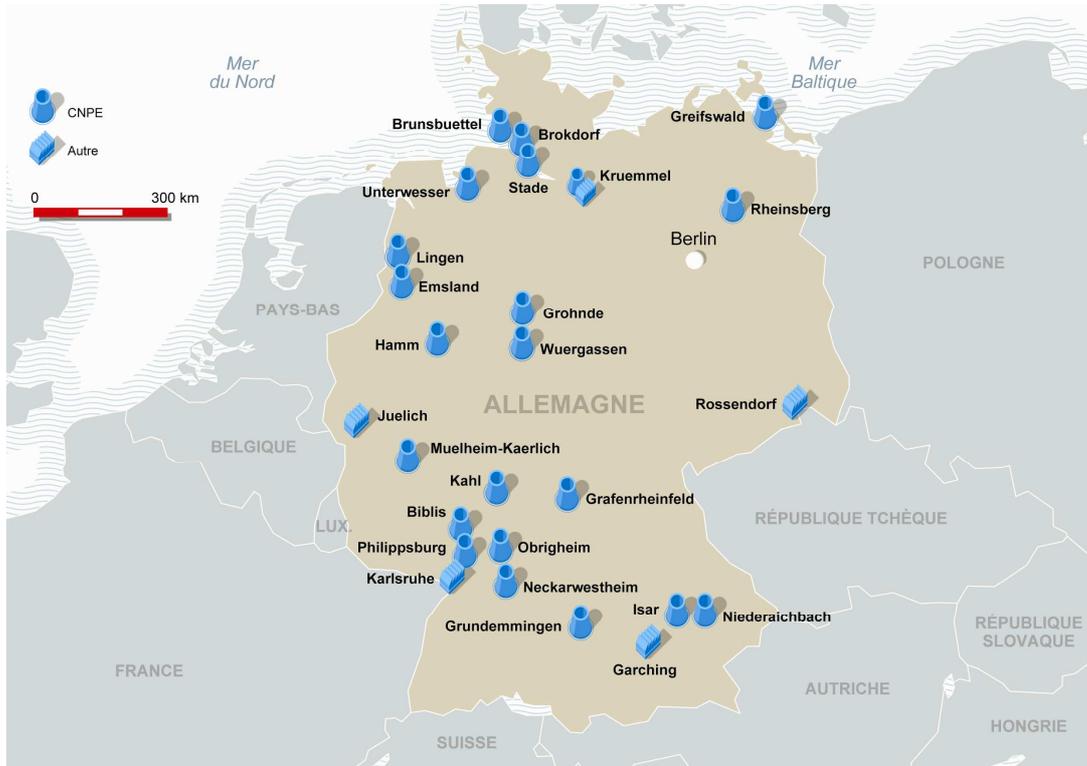


Figure 5 : carte de l'Allemagne indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.

Etudes autour d'un site spécifique

Un premier agrégat a été signalé en 1978 autour de la centrale de Lingen (Kater 1978; Grosche 1992), mais cet excès a été contesté en 1980 et non retrouvé par la suite (Kaletsch et al. 1997) (Figure 5, Annexe 9). En 1989, une étude observait un nombre plus élevé de cas de leucémies chez les jeunes gens qui vivaient dans un rayon de 20 km autour de la centrale nucléaire de Wueggassen (Grosche 1992). Pour tous les autres sous-groupes étudiés (rayons de 10,15, 25 km ; pour les groupes d'âge de 0 à 14 ans, de 15 à 20 ans, de 0 à 20 ans), aucune différence statistiquement significative n'a été observée. Aucun excès n'a été retrouvé par la suite autour de la centrale de Wueggassen (Kaletsch et al. 1997).

Kruemmel

La centrale nucléaire de Kruemmel située dans le Land de Schelwig-Holstein dans le nord de l'Allemagne a débuté ses opérations en 1983 (Figure 5). A côté de la centrale se trouve le centre de recherche nucléaire de Geestahacht (début des opérations en 1958). Entre 1990 et 1991, 5 cas de leucémies ont été diagnostiqués chez les enfants de moins de 15 ans résidant dans le village d'Elbmarsch, sur la rive de l'Elbe en face de la centrale

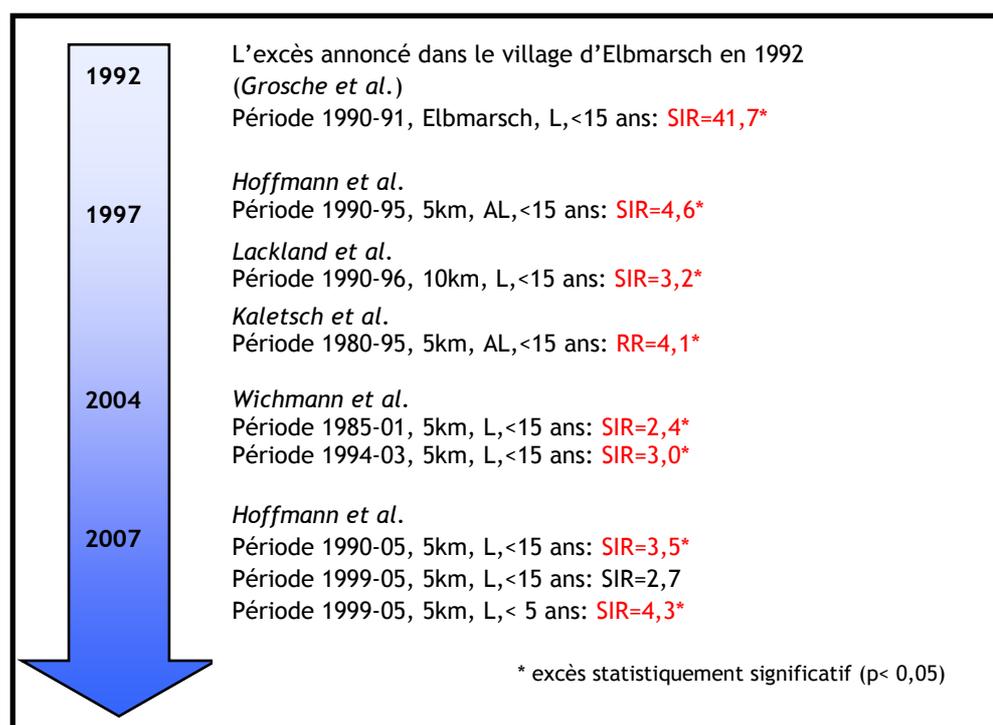
alors que 0,12 cas seulement était attendu ($p < 0,001$) ; (Grosche 1992; Schmitz-Feuerhake et al. 1993; Hoffmann et al. 1997) (Tableau 9). Entre 1995 et 1996, quatre autres cas de leucémies ont été recensés dans un rayon de 10 km autour de la centrale dont un cas à Elbmarsch et trois à Geesthacht (neuf cas sur une période de six ans avec seulement 2,77 cas attendus, $p < 0,002$) (Hoffmann et al. 1997; Lackland et al. 1997; Grosche et al. 1999). En 2004, une commission d'experts allemands (Wichmann et al. 2004) a publié un rapport qui confirmait l'agrégat de leucémies observé dans les environs d'Elbmarsch (Tableau 9) et présentait une synthèse des causes potentielles de cet agrégat. Une étude récente a confirmé l'agrégat autour de Kruemmel. Cette étude portait sur la période 1990-2005 et se limitait à un rayon de 5 km autour de la centrale (Hoffmann et al. 2007). Un excès significatif a été retrouvé pour l'ensemble de la période chez les jeunes de moins de 15 ans (14 cas observés pour 4 attendus, $p < 0,001$). Ce résultat était à la limite de la significativité statistique lorsque les analyses étaient restreintes à la période 1999-2005 indépendante des périodes des études antérieures (5 cas observés pour 1,9 attendus, $p = 0,06$). Pour cette dernière période (1999-2005), le risque était significatif chez les 0-4 ans, avec 4 cas diagnostiqués, pour 0,9 attendu ($p = 0,02$) (Tableau 9).

Tableau 9 : études descriptives locales de la fréquence des leucémies chez les jeunes vivant à proximité du site nucléaire de Krümmel.

Référence	Période d'étude	Age	Incidence / Mortalité	Type	Zone (rayon)	Cas observés (O) Cas attendus (E)	O/E IC 95 %
(Grosche 1992)	1990-91	0-14	I	L	village d'Elbmarsch	5 0,1	41,7* 13,4 - 97,2 ^a
(Hoffmann et al. 1997)	1990-95	0-14	I	LA	(5 km)	6 1,3	4,6* 2,1 - 10,3
(Lackland et al. 1997)	1990-96	0-14	I	L	(10 km)	9 2,8	3,2* 1,6 - 6,0
(Kaletsch et al. 1997)	1980-95	0-14	I	LA	(5 km)	8 - ^b	4,1* 1,3-12,5
(Wichmann et al. 2004)	1985-01	0-14	I	L	(5 km)	10 4,1	2,4* 1,2-4,4
					village d'Elbmarsch	6 1,1	5,5 2,0-11,9
	1994-03				(5 km)	8 2,7	3,0* 1,3-5,8
					village d'Elbmarsch	3 0,7	4,1 0,8-11,9
(Hoffmann et al. 2007)	1990-05	0-14	I	L	(5 km)	14 4,0	3,5* 1,9 - 5,9
	1999-05	0-14				5 1,9	2,7 0,9 - 6,2
	1999-05	0-5				4 0,9	4,3* 1,2 - 11,1

Type : type histologique ; L : leucémie; LA : leucémie aiguë, I : incidence, IC : intervalle de confiance ; *p<0,05 : excès statistiquement significatif ; ^aintervalle de confiance non fourni par les auteurs ; ^b résultat obtenu à partir d'une étude multisites ne fournissant pas d'effectif attendu.

Synthèse des études locales autour de la centrale de Krümmel



Etudes multisites

Une étude multisites a été initiée afin de déterminer s'il y avait une augmentation de l'incidence des leucémies dans le voisinage de six réacteurs situés en Bavière (Figure 5, Tableau 2). Deux cercles d'un rayon de 5 et 10 km ont été tracés autour de chaque centrale. Une étude dans le voisinage des cinq réacteurs nucléaires de Bavière encore en exploitation durant la période étudiée (1983 à 1989) a conclu que l'incidence observée dans le voisinage de ces réacteurs était comparable à l'incidence de la Bavière (Grosche 1992). Néanmoins, les auteurs ont mis en évidence une incidence significativement plus élevée pour un réacteur et son voisinage (Centrale nucléaire de Kahl, Figure 5, Annexe 9) par rapport aux régions témoins (Grosche 1992). Le nombre de cas observés était de 5 pour un rapport observés/attendus de 3,2. En 1995, un rapport a étudié l'incidence des malformations congénitales et des cancers autour de 6 réacteurs de Bavière entre 1983 et 1992. Aucun excès de leucémies n'a été mis en évidence que ce soit au voisinage de chaque centrale ou globalement (Van Santen et al. 1995).

Une étude d'incidence (Michaelis et al. 1992), portant sur 20 sites nucléaires sur la période 1980-1990, a été réalisée en 1992 sur la base des données du registre national des cancers de l'enfant (Allemagne de l'Ouest) (Figure 5, Tableau 2). Cette étude n'a pas montré d'excès de cas de leucémies chez les enfants de moins de 15 ans résidant à moins de 15 km d'un site nucléaire (274 cas observés). Les auteurs observaient une augmentation du risque chez les moins de cinq ans résidant à moins de 5 km (19 cas observés, $p=0,02$). Néanmoins, cette augmentation a été attribuée par les auteurs à une incidence particulièrement faible dans les zones témoins sélectionnées (Keller et al. 1992; Michaelis et al. 1992). Parallèlement, une étude d'incidence sur la période de 1979 à 1988 portant sur trois sites nucléaires de l'ex-Allemagne de l'Est n'a montré aucun excès de leucémies chez les enfants entre 0-14 ans dans un rayon de 15 km (19 cas observés). Aucun excès n'avait été mis en évidence dans un rayon de 5 km où seulement 1 cas de leucémie avait été observé (Mohner et al. 1993). En 1998, la prolongation de l'étude portant sur les 20 sites nucléaires de l'Allemagne de l'Ouest a été publiée, incluant les trois sites de l'Allemagne de l'Est (Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998). Les auteurs s'intéressaient à la période 1991-1995, distincte de la première période d'étude. Le risque de leucémies dans un rayon de 15 km autour des 20 sites de l'Allemagne de l'Ouest était identique à celui des zones témoins (182 cas observés). Comme pour la période 1980-1990, un risque élevé était retrouvé chez les moins de 5 ans résidant à moins de 5 kilomètres des sites, mais celui-ci n'était pas significatif (Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Michaelis 1998) (Tableau 3). Seul un excès significatif de leucémies à proximité de la centrale de Krümmel a été confirmé. Aucun excès n'était observé autour des trois centrales de l'Allemagne de l'Est, mais le nombre de cas attendus était faible (15 attendus).

Afin de confirmer les résultats de ces études chez les enfants de moins de 5 ans, une étude cas-témoins a été initiée par le registre national allemand des cancers de l'enfant en 2003. Celle-ci a inclus tous les enfants de moins de 5 ans atteints d'un cancer dans les régions autour des centrales étudiées entre 1980 et 2003 (Schulze-Rath et al. 2006). La distance maximale du lieu de résidence des enfants inclus dans l'étude par rapport à la centrale voisine était de 92 km. Pour chaque site étudié, 3 comtés ont été retenus pour la sélection des témoins : le comté où se trouvaient la centrale nucléaire et les deux comtés voisins les plus proches. Pour chaque cas, 3 enfants témoins, de même sexe résidant à la date du diagnostic du cas dans un des trois comtés, ont été sélectionnés aléatoirement à partir des registres de résidence des communes étudiées (Spix et al. 2008). Deux publications récentes présentent les résultats de cette étude cas-témoins « multisites » chez les enfants résidant à proximité de 16 centrales d'ex-Allemagne de l'Ouest, l'une portant sur la fréquence de l'ensemble des cancers infantiles (incluant les leucémies) (Spix et al. 2008) et l'autre s'intéressant spécifiquement au risque de leucémies (Kaatsch et al. 2008). Les résultats de la première étude ne montraient aucun excès pour les différents cancers étudiés, en dehors d'un excès pour les leucémies. La deuxième étude incluait 593 cas de leucémies et 1 766 témoins. Une relation entre l'augmentation de la fréquence des leucémies de l'enfant et la distance de leur résidence avec une centrale nucléaire a été observée. Le risque de leucémies diminuait significativement avec l'augmentation de la distance de la centrale. Le risque de leucémies dans la zone 0-5 km était deux fois plus élevé que celui de la zone située au-delà de 5 km (odds ratio=2,19, fondé sur 37 cas observés, $p<0.001$) pour l'ensemble de la période d'étude 1980-2003 (Tableau 3). Cependant, plus de 65 % des cas de la zone des 15 km autour des centrales de l'étude étaient déjà inclus dans les études antérieures. Le risque de leucémies dans un rayon de 5 km par rapport à la zone au-delà de 5 km était de 2,53 ($p<0.001$) pour la période 1980-1995 (période des deux études antérieures) et de 1,78 ($p=0.03$) pour la période suivante 1996-2003. L'étude incluait la centrale de Krümmel, pour laquelle l'existence d'un excès de leucémies localisé a été récemment confirmé (Hoffmann et al. 2007). Les auteurs indiquaient que la tendance observée restait significative après exclusion des enfants résidant à proximité de cette centrale. Néanmoins, l'impact de l'exclusion de la centrale de Krümmel, sur l'estimation du risque dans la zone 0-5 km par rapport à la zone au-delà de 5 km, n'était pas fourni par les auteurs.

Un excès de risque de leucémies chez les enfants de moins de 15 ans est confirmé dans un rayon de 5 km autour de la centrale nucléaire de Krüemmel.

Un excès global de leucémies chez les enfants de moins de 5 ans dans un rayon de 5 km autour de 16 centrales nucléaires allemandes a été retrouvé dans une étude cas-témoins de grande taille publiée récemment. Cette étude avait été mise en place en 2003 pour vérifier l'hypothèse d'un excès chez les enfants de 0-4 ans suggéré par les études multisites antérieures. Les auteurs ont pu également mettre en évidence une décroissance significative du risque avec l'augmentation de la distance par rapport aux centrales.

3.1.4 Espagne



Figure 6 : carte d'Espagne indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.

Etudes autour d'un site spécifique

Une seule étude relative à un site spécifique a été publiée en Espagne (Silva-Mato et al. 2003). Elle s'est intéressée à l'incidence des cancers entre 1988 et 1999 autour des sites de Zorita et Trillo (démarrages respectifs de leur activité en 1968 et en 1988, Figure 6). Elle a mis en évidence pour le site de Trillo une décroissance significative du risque de cancer avec la distance (comparaison de groupes vivant à 10 km/20 km/30 km de la centrale). Cette étude ne donne de résultats ni par classes d'âge ni spécifiquement pour les leucémies.

Etudes multisites

Une étude de mortalité a été conduite en Espagne autour de 7 centrales et 5 usines de traitement de l'uranium (opérations de concentration) (Figure 6, Tableau 2). L'analyse portait sur une comparaison du risque relatif des communes voisines des installations et de communes témoins (situées entre 50 et 100 km des centrales). Une première publication s'est intéressée à la mortalité par leucémies, lymphomes et myélomes entre 1975 et 1993 (Lopez-Abente et al. 1999). Elle n'a pas mis globalement en évidence d'excès de risque significatif autour des centrales. Pour les leucémies chez les moins de 25 ans, dans un rayon de 15 km autour de l'ensemble des centrales, le SMR est de 1,47 (N=7 ; CI95 % : [0,59 ; 3,03]). Dans la même classe d'âge, dans un rayon de 15 km autour de l'ensemble des sites de traitement de l'uranium, le SMR est de 1,22 (N=18 ; CI95 % : [0,72 ; 1,92]). La comparaison avec les SMRs des communes témoins ne montre pas d'excès de risque autour des sites nucléaires (quels que soient la maladie, la classe d'âge ou le type de site nucléaire étudiés).

Localement, les auteurs ont noté un excès de myélomes multiples autour de la centrale de Zorita (toutes classes d'âge dans un rayon de 15 km du site, N=6 ; RR=5,65, CI95 % : [1,61 ; 19,85]). Ils ont aussi mis en évidence un excès de leucémies autour des usines du cycle de l'uranium : significatif à Andújar (toutes classes d'âge dans un rayon de 30 km du site, N=142 ; RR=1,30, CI95 % : [1,03 ; 1,64]) et à la limite de la significativité à Ciudad Rodrigo (toutes classes d'âge dans un rayon de 15 km du site, N=18 ; RR=1,68, CI95 % : [0,92 ; 3,08]). Les auteurs soulignent que ces deux derniers sites se trouvent près d'anciennes mines d'uranium, zones où la radioactivité naturelle est élevée. Toutes les analyses faites localement pour les leucémies chez les moins de 25 ans n'ont pas montré d'excès de risque.

Une deuxième analyse a été publiée en 2001 par les mêmes auteurs, mais celle-ci n'a considéré que la mortalité par tumeurs solides (Lopez-Abente et al. 2001).

3.1.5 Suède



Figure 7 : carte de Suède indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.

En Suède, l'existence d'agrégats de leucémies chez les moins de 15 ans à proximité de 4 sites nucléaires a été analysée dans le cadre d'une étude nationale de la distribution spatiale de l'incidence des leucémies (Waller et al. 1995b) (Figure 7). Les auteurs ont utilisé trois méthodes indépendantes pour tester un accroissement de la probabilité d'agrégat avec la proximité d'un site donné. Un agrégat a été détecté à proximité de la centrale nucléaire de Forsmark (fondé sur deux cas seulement), mais non confirmé par les deux autres méthodes (Annexe 9). Les auteurs concluaient que la probabilité d'agrégats de leucémies n'était pas plus élevée à proximité des 4 sites nucléaires qu'ailleurs (Waller et al. 1995b) (Tableau 2).

3.1.6 Etats-Unis

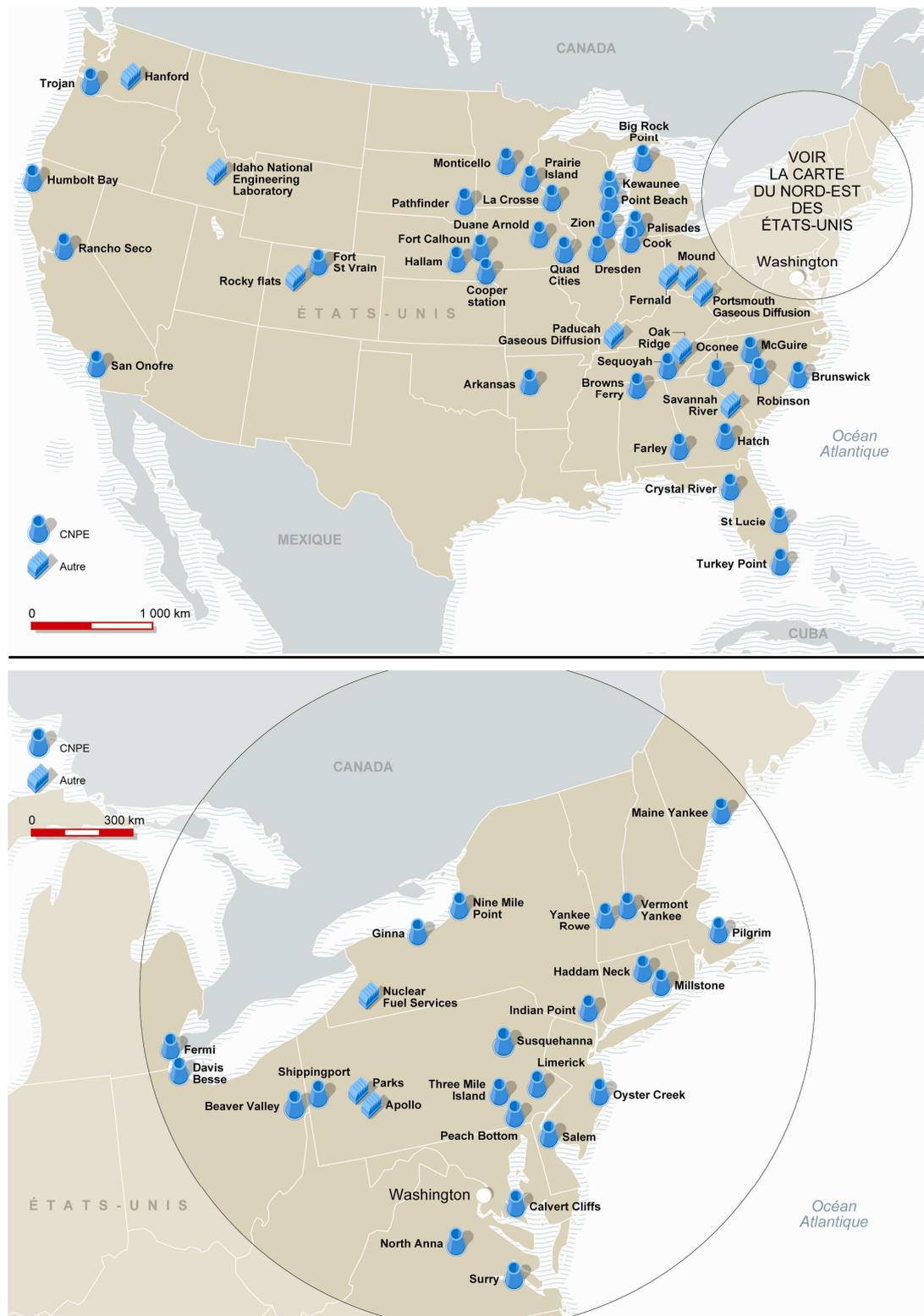


Figure 8 : carte des Etats-Unis indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.

Etudes autour d'un site spécifique

Les études d'incidence ou de mortalité conduites à partir de 1983 autour des sites de San Onofre en Californie (Enstrom 1983; Enstrom 1985), Rocky Flats dans le Colorado (Crump et al. 1987), Hanford (Etat de Washington) ou Oak Ridge (Tennessee) (Goldsmith 1989) n'ont pas montré d'excès de cas ou de décès par leucémies (Figure 8, Annexe 9).

Un excès d'incidence de leucémies tous âges confondus a été noté sur la période 1982-1984 autour du site de Pilgrim (Massachusetts) (Clapp et al. 1987), mais cet excès était contrebalancé par un déficit de cas sur la période suivante 1985-1986 (Poole et al. 1988; Wilson 1991). En 1990, la mortalité par leucémies autour du site de Pilgrim a été étudiée dans le cadre d'une grande étude nationale du National Institute of Health (Figure 8). Il ne ressortait pas d'excès de décès par leucémies chez les 0-19 ans. Le risque était similaire avant (1950-1972, 71 décès observés pour 76,3 attendus) et après le démarrage de la centrale (1973-1984, 29 décès observés pour 30,4 attendus) (Jablon et al. 1990a; Jablon et al. 1990b). En 1996, une étude cas-témoins mettait en évidence une association entre le risque de leucémies et la distance par rapport au site, mais ne considérait que des adultes (Morris et al. 1996).

La centrale nucléaire de Three Mile Island en Pennsylvanie (Figure 8) dont l'activité a débuté en 1974 a également fait l'objet d'études. L'exposition consécutive à l'accident de 1979 et celle associée aux rejets de routine ont été reconstituées et ont permis un découpage géographique différent du découpage classique fondé sur des cercles concentriques. Hatch *et al.* ont noté une tendance à l'augmentation de l'incidence des leucémies chez les enfants (0-14 ans, 1975-1985) dans les régions les plus exposées aux suites de l'accident (Hatch et al. 1990b). Cependant, cette augmentation portait sur quatre cas seulement et n'était pas statistiquement significative. La même tendance a été observée avec l'exposition associée aux rejets de routine. Reprenant exactement les mêmes données en 1997, Wing *et al.* ont conclu à l'existence d'un gradient de l'incidence des leucémies tous âges confondus avec la dose associée à l'accident, mais les auteurs n'ont pas effectué d'analyse spécifique sur les leucémies chez les jeunes (Wing et al. 1997a; Wing et al. 1997b). Dans les deux mois ayant suivi l'accident de 1979, le Département de la santé de Pennsylvanie a mis en place un registre recensant les caractéristiques démographiques et individuelles (historique médical, habitudes tabagiques, exposition aux radiations antérieures à l'accident, etc.) de la population habitant dans un rayon de 8 km autour de la centrale. Ce registre a permis le suivi d'une cohorte incluant 32 135 individus vivant près de la centrale au moment de l'accident. Une première étude de mortalité entre 1979 et 1992 toutes classes d'âge confondues a été publiée en 2000 (Talbot et al. 2000) et ne montrait aucun excès de décès par leucémies. Le suivi de cette cohorte a été prolongé jusqu'en 1998 (Talbot et al. 2003). Les auteurs se sont intéressés à la classe d'âge 0-15 ans : aucun excès n'est apparu pour la leucémie ni pour les autres causes étudiées.

Plus récemment, Boice *et al.* (Boice Jr et al. 2003a; Boice Jr et al. 2003b) ont mené des études d'incidence (tous âges confondus) et de mortalité (tous âges confondus d'une part et chez l'enfant d'autre part) autour d'usines de fabrication de combustible nucléaire en Pennsylvanie (usine d'Apollo en activité de 1957 à 1983 et usine de Parks en activité de 1960 à 1980, Figure 8). Aucun excès de cas ou de décès par leucémies n'a été mis en évidence dans un rayon de 32 km autour de ces installations, en particulier en ce qui concerne la leucémie de l'enfant. Une nouvelle étude autour du site de Hanford (Boice et al. 2006) n'a mis en évidence aucun excès de mortalité par leucémies chez les enfants de moins de 15 ans. A la fin des années 1990, un excès de cas de cancers du cerveau et autres tissus nerveux a été observé chez l'enfant (15 cas au lieu de 3,7 attendus entre 1995-97) dans le comté de 5^{te} Lucie en Floride (Figure 8). Les rejets de la centrale nucléaire de 5^{te} Lucie ont été suspectés. Une étude s'est intéressée à la mortalité par leucémies et cancer du cerveau et autres tissus nerveux chez les enfants de moins de 20 ans dans ce comté entre 1950 et 2000 (Boice Jr et al. 2005). Aucun excès de mortalité n'est apparu pour les différents types de cancers étudiés.

Etudes multisites

Une étude de grande ampleur conduite par le National Cancer Institute a été publiée en 1991. Elle comparait la mortalité par cancer entre 107 comtés comprenant une installation nucléaire et 292 comtés témoins (Figure 8, Tableau 2). Au total plus de 2,7 millions de décès par cancer survenus entre 1950 et 1984 ont été considérés, dont 1 390 décès par leucémies chez des 0-9 ans dans les comtés étudiés et 2 572 dans les comtés témoins (Jablon et al. 1990a). L'étude n'a pas montré d'augmentation de la mortalité par leucémies chez les jeunes dans les comtés où sont implantées des installations nucléaires (Jablon et al. 1990c). Les auteurs ont montré que la mortalité par leucémies chez les 0-9 ans était similaire avant et après le démarrage des installations (Jablon et al. 1990b).

Dans le cadre de cette grande étude, des données d'incidence étaient également disponibles dans deux Etats, le Connecticut et l'Iowa. Ce type de données a permis de montrer un excès de leucémies à proximité de la centrale de Millstone (44 cas observés pour 28,4 cas attendus chez les 0-9 ans, $p < 0,01$), mais cet excès débute avant le démarrage de la centrale (Jablon et al. 1991).

De par sa grande taille, cette étude a une grande puissance statistique. Les auteurs en concluent que leurs résultats démontrent l'absence d'un excès de risque de cancer à proximité des sites nucléaires. Il faut néanmoins noter une limitation importante de cette étude, due à la taille des unités géographiques considérées ; en effet, si un excès devait apparaître à proximité d'un site nucléaire donné, il est peu probable qu'il puisse être visible à l'échelle du comté où est localisé ce site (Jablon et al. 1991).

Une étude multisites a été réalisée par Mangano *et al.* (Mangano et al. 2003b) autour de 14 centrales nucléaires et d'un centre de recherche nucléaire. Les auteurs se sont

intéressés à l'incidence et à la mortalité tous cancers confondus, entre 1988 et 1997, chez les enfants de moins de 10 ans habitant dans un rayon de 48 km autour d'un des sites étudiés. L'étude incluait 49 comtés. Les auteurs n'ont pas mis en évidence d'excès de mortalité tous cancers, mais ils concluaient à un excès global de l'incidence tous cancers. L'incidence des leucémies a été étudiée autour de 5 sites implantés dans 23 comtés de Pennsylvanie pour lesquels les données d'incidence concernant ce type de cancer étaient disponibles. Les auteurs ont trouvé un excès significatif de cas de leucémies chez les enfants de moins de 10 ans (482 cas observés). Cependant, les auteurs comparaient les taux observés sur les comtés étudiés à des taux nationaux en ne prenant en compte aucune caractéristique sociodémographique, notamment la catégorie socioprofessionnelle des parents et le type de population (urbaine vs. rurale). De plus, la comparaison des taux observés et des taux de référence n'était pas standardisée sur l'âge, ce qui constitue une limite importante de cette étude.

Aux Etat-Unis, des études de grande ampleur ont été menées, mais elles présentent des limites importantes dues à la taille des unités géographiques utilisées. Des excès de leucémies infantiles ont été observés autour de certains sites nucléaires, mais n'ont pas été confirmés.

3.1.7 Canada



Figure 9 : carte du Canada indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.

Aucune étude locale n'a été effectuée au Canada.

Une étude multisites a été effectuée dans l'Ontario sur la base des données du registre des cancers. Elle n'a pas fait ressortir d'augmentation du risque de leucémies chez les jeunes de moins de 15 ans dans un rayon de 25 km autour de 4 sites nucléaires ainsi qu'autour d'un site minier (seuls les sites nucléaires sont détaillés sur la carte de Canada et dans les tableaux), que ce soit pour l'incidence (95 cas observés pour 88,8 attendus) ou pour la mortalité (54 décès observés pour 46,1 attendus) (Figure 9, Tableau 2). Les mêmes conclusions étaient obtenues quand la localisation des cas était déterminée à partir du lieu de naissance ou à partir du lieu de diagnostic. Les auteurs se sont aussi intéressés à la mortalité par leucémies chez les 0-4 ans et aucun excès significatif n'a été mis en évidence. Enfin, le risque observé était similaire avant et après démarrage de la centrale de Pickering (Clarke et al. 1989; Clarke et al. 1991; Mc Laughlin et al. 1993a).

3.1.8 Japon



Figure 10 : carte du Japon indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.

Aucune étude locale n'a été effectuée au Japon.

Deux études multisites ont été effectuées sur la mortalité par leucémies et par lymphomes à proximité des centrales nucléaires japonaises (Iwasaki et al. 1995; Laurier 2004; Yoshimoto et al. 2004). Leur analyse portait sur une comparaison de risque relatif entre les municipalités voisines de 20 centrales nucléaires et des municipalités témoins (Tableau 2, Figure 10). Les municipalités considérées sont des zones de faible taille, mais qui peuvent atteindre des populations très importantes dans les zones de forte densité de population (de 2 000 habitants autour de la centrale de Tomari à plus de 90 000 habitants près de la centrale de Kashiwasaki). Une fréquence élevée était notée pour la leucémie chez les adultes (Iwasaki et al. 1995; Hoffmann et al. 1996; Yoshimoto et al. 2004), mais il ne ressortait pas globalement d'excès de risque chez les enfants de moins de 15 ans (Tableau 2). Un SMR significativement élevé était noté par Iwasaki *et al.* à proximité de la centrale de Naraha, mais cet excès était fondé sur seulement 2 décès observés pour 0,64 cas attendus sur la période 1973-87 (Iwasaki et al. 1995). Aucun excès de risque n'est signalé pour cette centrale dans l'étude de Yoshimoto sur la période 1972-97 (Yoshimoto et al. 2004).

3.1.9 Autres pays

Israël

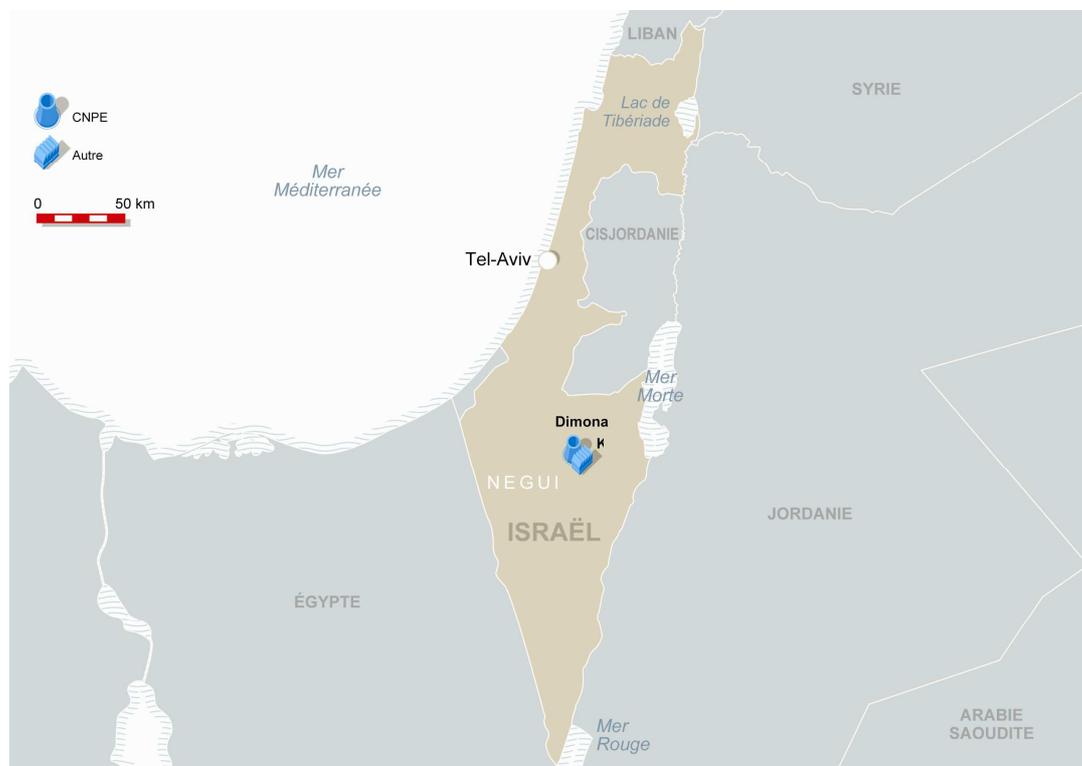


Figure 11 : carte d'Israël indiquant l'emplacement du site nucléaire inclus dans une étude épidémiologique.

En Israël, une étude d'incidence sur la période 1960-1985 a été conduite autour du centre nucléaire de Dimona (Sofer et al. 1991) (Figure 11). Elle n'a pas mis en évidence d'excès de leucémies autour du site. Elle fait état d'une augmentation du taux d'incidence de leucémies aiguës uniquement à l'ouest, à 30 km et plus de la centrale (en particulier chez les filles de 0-4 ans chez qui 12 cas ont été observés entre 1970 et 1979).

Suisse

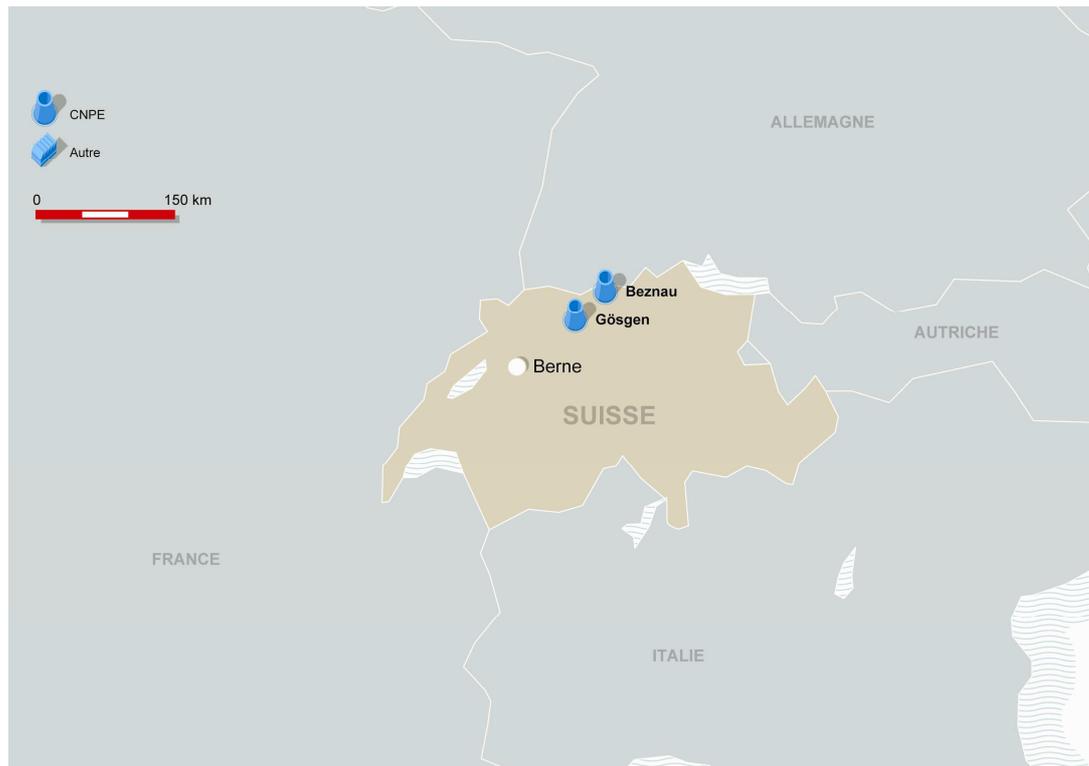


Figure 12 : carte de Suisse indiquant les emplacements des différents sites nucléaires inclus dans des études épidémiologiques.

En Suisse, seule une étude de mortalité a été effectuée à l'heure actuelle. Un rapport a présenté une analyse de la mortalité entre 1969 et 1998 autour des centrales nucléaires de Beznau et Gösgen (Bopp 2001) (Figure 12). Des SMRs ont été calculés par sexe, par classe d'âge (la classe la plus jeune était les 0-15 ans) et en fonction de la distance par rapport aux centrales (9 rayons : moins de 5 km, entre 5 et 10, etc.). Cette étude n'a pas montré d'excès de risque pour les leucémies, ni de tendance selon la distance.

République tchèque

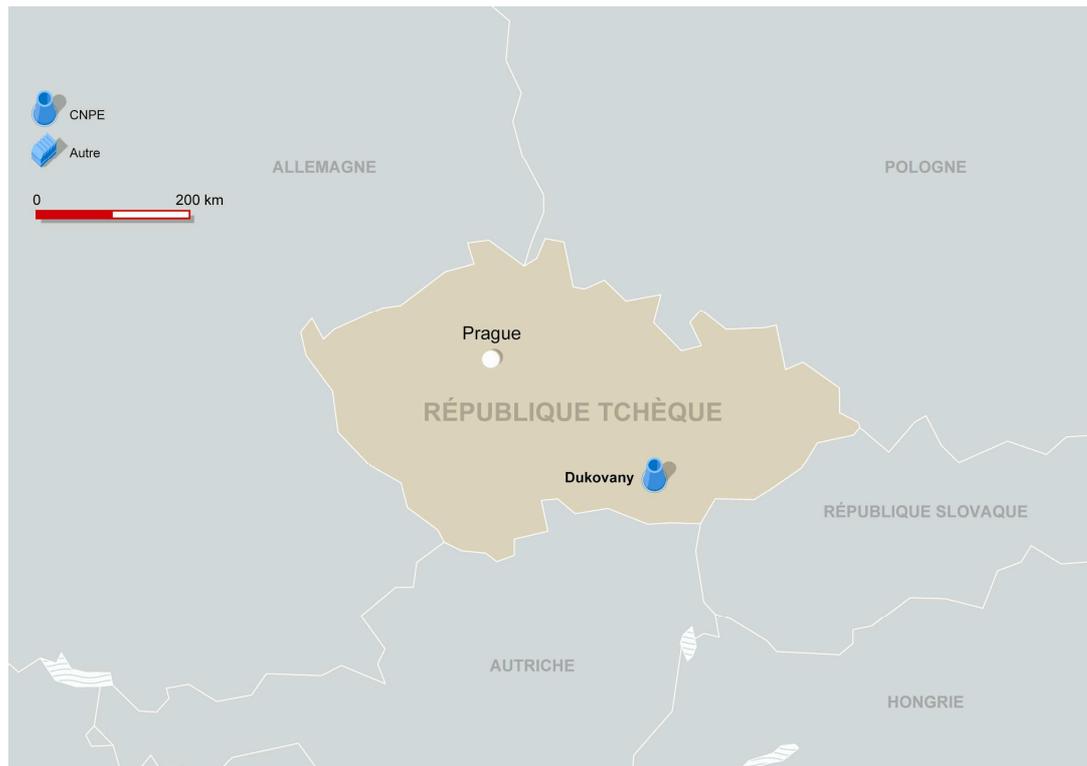


Figure 13 : carte de la République tchèque indiquant l'emplacement du site nucléaire inclus dans une étude épidémiologique.

En République tchèque, une étude a été réalisée autour de la centrale nucléaire de Dukovany (Bezecny et al. 2001) (Figure 13). Ses auteurs ont comparé l'incidence des cancers entre 1995 et 2000 autour de la centrale avec les données nationales. Ils n'ont pas mis en évidence d'excès de risque pour les leucémies, seul le taux de lymphomes apparaît élevé dans cette zone. Cette étude ne donne pas de résultats par classe d'âge.

Belgique



Figure 14 : carte de Belgique indiquant l'emplacement du site nucléaire inclus dans une étude épidémiologique.

En 2002 a été publiée une étude de mortalité autour du site de Mol-Dessel en Belgique (Van Mieghem et al. 2002) (Figure 14). Ce site, créé dans les années 50, comprend plusieurs réacteurs ainsi que des entreprises spécialisées dans le traitement des déchets, la fabrication du combustible et le démantèlement. La mortalité des habitants de cette région a été comparée à celle de la population nationale belge pour la période 1969-1992. Concernant les leucémies, aucun excès n'a été mis en évidence (de même pour les autres cancers étudiés). Aucun résultat par classe d'âge n'est fourni dans l'article.

3.2 - Synthèse et analyse critique des études descriptives sur les risques de leucémies à proximité d'installations nucléaires

Au total, la revue effectuée montre qu'un grand nombre d'études a été réalisé, avec une grande diversité d'approches et de choix méthodologiques. La totalité de ces résultats constitue un ensemble d'informations difficile à synthétiser. Ce chapitre passe en revue les travaux de synthèses antérieurs effectués par différents auteurs sur le sujet et propose une synthèse critique des résultats des études recensées, en distinguant les études locales et les études multisites.

3.2.1 Revues et méta-analyses antérieures

De nombreuses revues de la littérature ont été effectuées pour synthétiser les résultats relatifs aux risques à proximité des sites nucléaires (Hubert 1991; Shleien et al. 1991; Beral et al. 1993; Comité scientifique pour une nouvelle étude épidémiologique dans le Nord Cotentin 1997; Laurier 1999; Laurier et al. 1999; Laurier 2001; Laurier et al. 2002; Grosche et al. 2004; Grosche 2006). Ces synthèses ont confirmé l'observation d'agrégats de cas de leucémies persistant sur des périodes relativement longues à proximité de certains sites spécifiques, en particulier ceux de Sellafield, Dounreay et Krueffel. L'observation d'un risque élevé chez les enfants de 0-4 ans résidant à proximité des centrales allemandes était indiquée dans les revues les plus récentes (Laurier et al. 2002; Grosche et al. 2004; Grosche 2006). Néanmoins, l'ensemble de ces synthèses a conclu globalement à l'absence d'augmentation du risque de leucémies infantiles à proximité des installations nucléaires.

En 2007, deux chercheurs américains ont publié une analyse de la littérature scientifique sur les études de la fréquence des leucémies infantiles à proximité de sites nucléaires (Baker et al. 2007). L'approche est celle d'une méta-analyse, qui vise à produire un estimateur synthétique à partir des résultats publiés dans la littérature internationale. Ils ont identifié 17 études fournissant des résultats sur le risque de leucémies chez les jeunes de moins de 25 ans à proximité de 136 sites nucléaires différents répartis dans 7 pays, que ce soit sur des données d'incidence ou de mortalité. Les auteurs concluent que leurs résultats indiquent un risque élevé de leucémies infantiles à proximité des installations nucléaires, en particulier chez les enfants de moins de 9 ans. Néanmoins, les résultats de ce travail paraissent critiquables à plusieurs titres :

- les critères de sélection des études amènent les auteurs à exclure de nombreuses études de grande taille ;
- la revue des études pertinentes s'arrête en 1999, alors que plusieurs travaux importants ont été publiés depuis ;
- les auteurs ne prennent pas assez en considération le biais de publication, c'est-à-dire la possibilité qu'une étude soit plus facilement publiée si elle montre un excès que si elle conclut à une absence de risque accru ;
- les critères appliqués par les auteurs font qu'un site pour lequel des analyses successives ont été effectuées suite au signalement initial d'un excès a plus de chance d'être retenu ;
- *in fine*, leurs calculs portent sur un nombre limité de sites (entre 12 et 50 pour les études d'incidence selon la catégorie d'âge et de distance considérée), ce qui ne représente qu'une fraction limitée des sites nucléaires pour lesquels des résultats existent.

En conclusion, l'idée des auteurs apparaît intéressante (chercher à produire un estimateur synthétique de l'ensemble de la littérature scientifique), mais leurs résultats paraissent biaisés et ne sont pas représentatifs de l'ensemble des résultats publiés à ce jour sur les risques de leucémies infantiles autour des installations nucléaires.

Les travaux de synthèses antérieurs ont conclu globalement à l'absence d'augmentation du risque de leucémies infantiles à proximité des installations nucléaires. La réalisation de méta-analyses peut être une voie intéressante pour synthétiser la littérature scientifique, mais la possibilité d'un biais de sélection doit être prise en compte.

3.2.2 Revue critique des études locales

Critères d'évaluation des études locales

Lorsqu'un excès de risque localisé est signalé, l'enjeu associé à son évaluation est de savoir si cet agrégat est dû au hasard ou à des facteurs de risque présents localement (source d'exposition à des substances leucémogènes, caractéristiques spécifiques de la zone, etc.). Cette question se pose pour tout agrégat observé, que ce soit en population générale ou en milieu professionnel, et ne se limite pas aux études autour des sites nucléaires (CDC 1990; Centre Hospitalier de l'Université Laval-Département de Santé Communautaire 1996; InVS 2004; InVS 2005). Une première étape est de vérifier la validité de l'excès suggéré. La mise en évidence d'un excès localisé peut être due à des erreurs dans l'estimation du nombre de cas observés (doublons, erreurs de classement) ou dans l'estimation du nombre de cas attendus (sous-estimation de la taille de la population, utilisation de taux de référence inadéquats, etc.). De plus, certains choix faits par les auteurs pour une étude (période, zone géographique, classe d'âges) peuvent faire apparaître un excès alors que d'autres choix auraient abouti à une conclusion différente. Enfin, les tests statistiques appliqués pour aider à l'interprétation des résultats observés doivent être adaptés et utilisés dans leur domaine de validité.

En ce qui concerne plus spécifiquement les agrégats de leucémies chez les jeunes résidant à proximité de sites nucléaires, les critères ci-dessous peuvent être dégagés.

- Reproductibilité des résultats : est-ce que l'excès est retrouvé en utilisant différents découpages géographiques ou différentes périodes ? Existe-t-il un déficit de cas dans les zones ou les classes d'âge voisines ? Les différentes études ayant considéré ce même site sont-elles cohérentes ? Le fait qu'un résultat soit retrouvé dans plusieurs analyses, considérant des populations différentes, limite le risque de conclure à tort à l'existence (ou à l'absence) d'un excès.
- Significativité de l'excès : la significativité statistique du risque relatif estimé est dans tous les cas un critère important pour rejeter l'hypothèse qu'un excès puisse être dû au hasard. Il faut rappeler que des SIR (ou SMR) très élevés peuvent être obtenus sur la base de très faibles effectifs (quelques cas observés) par rapport à un nombre de cas attendus proche voire inférieur à l'unité. Le niveau de risque seul n'est donc pas un critère suffisant pour conclure à l'existence d'un excès, et il faut tenir compte de l'incertitude statistique associée au risque relatif.
- Validité de la méthodologie statistique : les hypothèses sous-jacentes à la réalisation des tests statistiques peuvent dans certains cas être critiquables (Annexe4). En particulier, Il est important de savoir si un excès localisé était

signalé avant la réalisation de l'étude. Dans ce cas, l'étude s'apparente plus à une démarche de confirmation *a posteriori* d'un excès qu'à une évaluation *a priori* de l'existence ou non d'un excès de risque. Par ailleurs, la réalisation de tests multiples augmente la probabilité de conclure à tort à un excès. Cet écueil est possible en particulier pour les excès signalés dans le cadre d'études multisites. La significativité statistique d'un excès doit alors être corrigée (Annexe 4).

- Persistance d'un excès dans le temps : un agrégat limité dans le temps du fait d'une source de risque ponctuelle peut être observé (par exemple, un excès attribuable à des mouvements de populations limités dans le temps). Mais la persistance d'un excès dans le temps est un critère important pour distinguer un excès réel, induit par un risque, d'un agrégat dû aux fluctuations aléatoires. En particulier, l'existence d'une source de risque localisée pourra être supposée si un excès persiste sur une période indépendante de celle durant laquelle les cas initiaux ont été observés.

Application des critères d'évaluation énoncés aux études portant sur un site spécifique

Au total, la revue de la littérature effectuée a permis d'identifier 198 sites nucléaires pour lesquels au moins un résultat est disponible sur la fréquence des leucémies chez les jeunes résidant dans le voisinage (Annexe 9).

Pas d'excès signalé

Sur les 198 sites recensés, 179 n'ont pas fait l'objet d'un signalement d'excès (Annexe 9). Néanmoins, il faut rappeler que tous les sites n'ont pas fait l'objet de la même attention. De nombreux sites n'ont été considérés qu'une fois dans le cadre d'études multisites de mortalité, en particulier aux Etats-Unis, au Japon et en Espagne. De plus, la capacité des études à mettre en évidence un excès localisé est généralement limitée du fait des faibles effectifs (Annexe 4).

Excès non confirmés

Sur les 198 sites recensés, 13 sites ont fait l'objet d'un signalement d'excès (Annexe 9), mais l'existence de cet excès n'a pas été confirmée par d'autres analyses ou sur la base d'autres découpages géographiques ou temporels. Cette catégorie concerne :

- aux Etats-Unis, les centrales de Beaver Valley et Susquehanna (Jablon et al. 1991; Mangano et al. 2003b) (Figure 15).

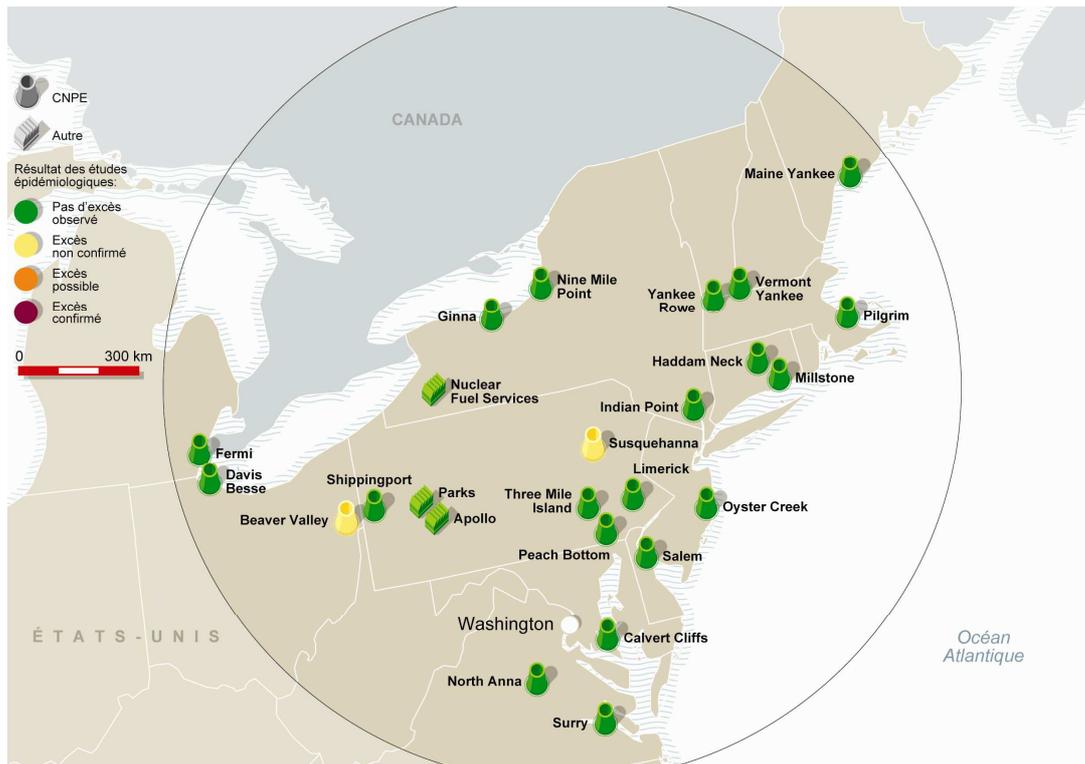


Figure 15 : classification des sites nucléaires des Etats-Unis inclus dans des études épidémiologiques.

- au Japon, la centrale de Naraha (Iwasaki et al. 1995) (Figure 16).

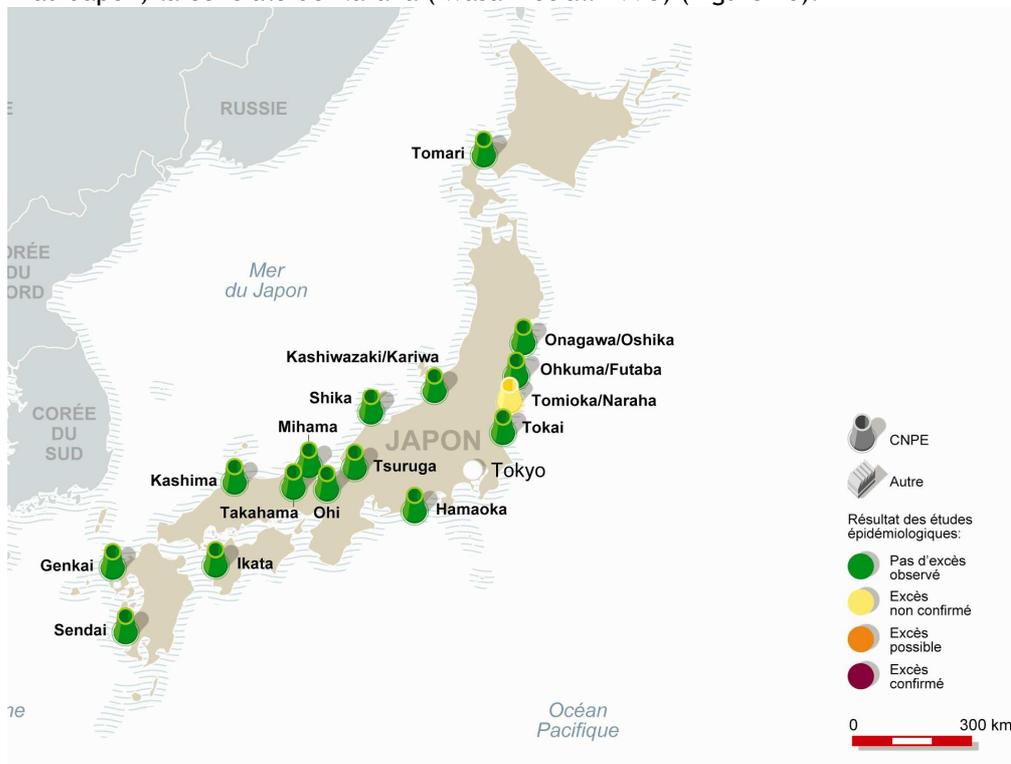


Figure 16 : classification des sites nucléaires japonais inclus dans des études épidémiologiques.

- En Suède, un excès a été obtenu autour de la centrale de Forsmark en 1995, mais cet excès fondé sur seulement 2 cas n'était pas confirmé par 2 méthodes sur 3 (Waller et al. 1995a) (Figure 17).

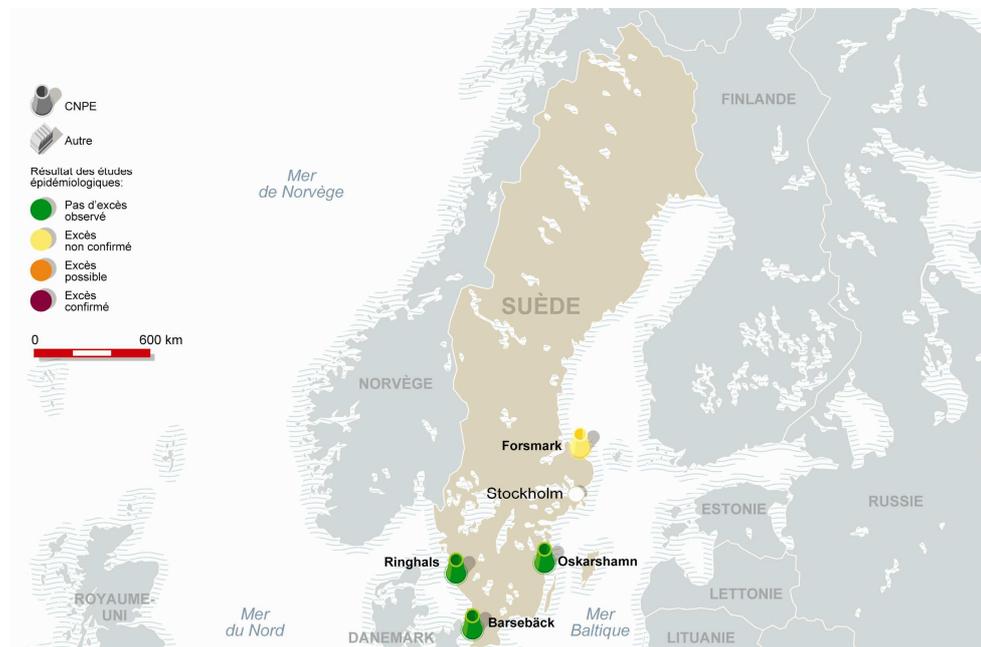


Figure 17 : classification des sites nucléaires suédois inclus dans des études épidémiologiques.

- En Grande-Bretagne les sites de Hinkley Point (Ewings et al. 1989) et d'Amersham (Goldsmith 1992) (Figure 19), en Allemagne les sites de Lingen, Kahl et Wuergassen (Grosche 1992) (Figure 20) ont fait l'objet d'un signalement d'excès (Annexe 9). Les cartes correspondantes sont présentées dans les pages suivantes.

Plus récemment, autour du site de Rosyth en Grande-Bretagne. Bien que les auteurs ne notent pas de fréquence anormalement élevée de leucémies chez les 0-14 ans dans la zone de 25 km, ils observent une décroissance significative du risque avec l'augmentation de la distance par rapport au site. La persistance éventuelle dans le temps de cette décroissance ne peut être évaluée à ce jour car une investigation plus approfondie de la fréquence des leucémies autour de ce site est en cours (COMARE 2005) (Figure 19).

En France, un excès de risque de leucémies a été observé chez des enfants de moins de 15 ans dans la zone des 10 km autour de la centrale de Chinon. Une décroissance significative du risque avec l'augmentation de la distance par rapport au site a également été observée. Néanmoins, l'excès observé ainsi que la décroissance avec la distance n'étaient plus significatifs après une correction due à la multiplicité des tests utilisés (White-Koning et al. 2004). La persistance éventuelle de cet excès dans le temps ne peut être évaluée à ce jour (Figure 18). Dans le cadre de la même étude (White-Koning et al. 2004), un excès était également signalé à proximité de la centrale de Civaux. Néanmoins, cet excès était dû uniquement à des cas survenus avant le démarrage de la centrale, et il

n'était plus significatif après correction sur la multiplicité des tests (Figure 18).

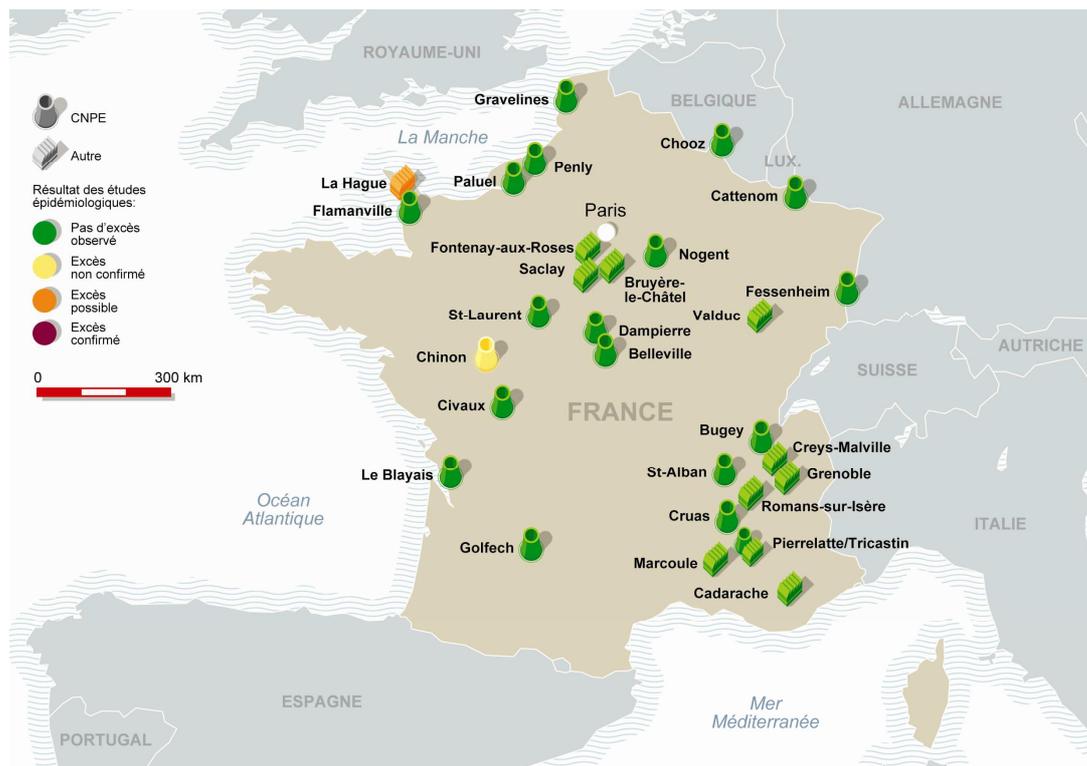


Figure 18 : classification des sites nucléaires français inclus dans des études épidémiologiques.

Excès possibles

Sur les 19 sites ayant fait l'objet d'un signalement d'excès (Annexe 9), 3 sites présentent des éléments indiquant un excès possible, même si tous les critères d'évaluation ne sont pas remplis.

Dans le cas de La Hague, un risque relatif élevé a été noté par une étude locale chez les 0-24 ans dans la zone des 10 km autour de l'usine sur la période 1978-90 ($SIR=2,8$). Là aussi, les effectifs sont très faibles (4 cas observés pour 1,4 cas attendu) (Viel 1995). Une étude postérieure a suggéré que le risque relatif élevé était principalement associé aux cas de LLA dans la tranche d'âge 0-6 ans (Guizard et al. 2001). Plus récemment, une étude a retrouvé un risque relatif élevé chez les 0-14 ans dans la zone des 10 km autour de l'usine sur la période 1990-98 (White-Koning et al. 2004). Néanmoins, toutes ces estimations de risque reposent sur de faibles effectifs, et ne permettent pas de conclure à un excès statistiquement significatif (Figure 18). La poursuite de la surveillance de l'incidence des leucémies dans la région est en cours dans le cadre du registre des cancers de la Manche.

Dans le cas des sites d'Aldermaston et Burghfield, une étude locale a mis en évidence en 1987 un risque relatif significatif chez les 0-14 ans dans un rayon de 10 km ($RR=1,4$) reposant sur des effectifs élevés (41 cas observés pour 28,6 cas attendus), du fait de la densité de population importante dans la région (Roman et al. 1987). Cette fréquence

élevée de cas de leucémies se retrouvait également chez les enfants de 0-4 ans résidant dans un rayon de 10 km (Roman et al. 1987). Plusieurs études ont étudié par la suite ces sites, ensemble ou séparément, et ont retrouvé des risques relatifs variant entre 1,1 et 1,8 (Goldsmith 1992 ; Busby et al. 1997b ; COMARE 2005). Néanmoins, certaines études n'ont pas retrouvé d'excès pour ces sites, et la persistance d'un excès après la période d'étude initiale n'a pas à ce jour été démontrée. La proximité des sites d'Aldermaston et de Burghfield (moins de 7 km) rend l'interprétation des résultats difficile. En effet, dès que les zones de recensement des cas de leucémies atteignent 10 km de rayon, il n'est plus possible de distinguer les cas les plus proches d'Aldermaston de ceux de Burghfield. En considérant ces deux sites comme une seule entité géographique, les résultats actuellement disponibles indiquent un excès possible de leucémies (Figure 19). Néanmoins, le COMARE a émis l'hypothèse que cet agrégat pourrait être le reflet de taux de leucémies élevés dans la région du Berkshire et du South Oxfordshire (COMARE 2005). Ce dernier point devrait être discuté dans un prochain rapport du comité COMARE.

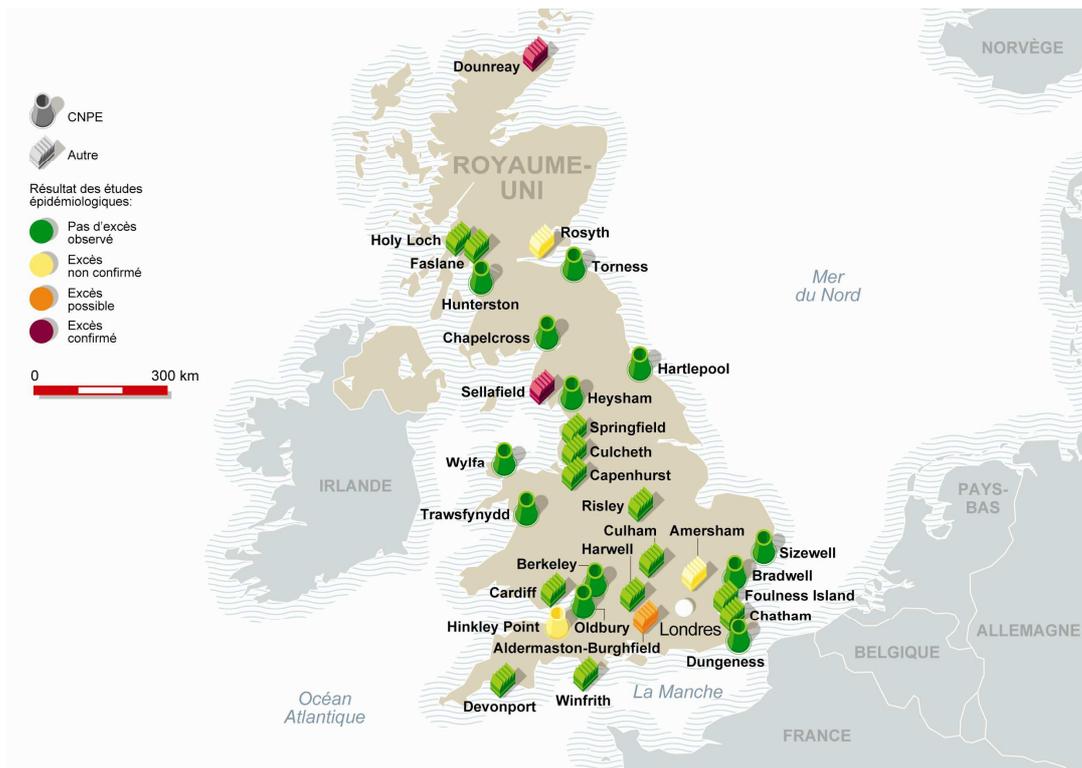


Figure 19 : classification des sites nucléaires britanniques inclus dans des études épidémiologiques

Excès confirmés

Sur les 198 sites recensés, 3 répondent à l'ensemble des critères d'évaluation proposés et peuvent être considérés comme des agrégats confirmés (Annexe 9).

Dans le cas de Sellafied, l'excès initial a été signalé de façon fortuite. L'excès, vérifié en 1984 par le comité Black, correspondait à un excès de risque de l'ordre de 10, mais reposait sur un effectif très faible (5 cas observés pour 0,5 cas attendu) (Black 1984). Depuis, ce cluster a été retrouvé par la quasi-totalité des études effectuées dans cette région. L'excès apparaît circonscrit au village de Seascale et persiste dans le temps, même après exclusion de la période d'analyse initiale (COMARE 2005) (Figure 19).

Dans le cas de Douneay, l'excès a été initialement signalé par une étude locale en 1986. Le risque relatif estimé était de l'ordre de 10, reposant sur un effectif très faible (5 cas observés pour 0,5 cas attendu) (Heasman et al. 1986). Le cluster était principalement dû a des cas situés dans la ville de Thurso, mais l'existence d'un excès a été retrouvée par la suite par des études portant sur un rayon de 12,5 ou 25 km. L'excès persiste dans le temps, mais avec un niveau de risque relatif inférieur au signalement initial (risque relatif de l'ordre de 2) (Figure 19).

Dans le cas de Krümmel, l'excès a été détecté dans le cadre d'une étude mise en place suite à l'observation d'un excès dans une autre ville de Basse-Saxe (Sittensen). Il n'y avait donc pas de signalement d'excès de cas *a priori*. Le risque relatif estimé était de l'ordre de 40, et reposait sur un effectif très faible (5 cas observés pour moins de 0,2 cas attendu) (Grosche 1992). Le cluster est essentiellement localisé dans le village de Elbmarsch, mais l'existence d'un excès a été retrouvée par les études portant sur un rayon de 5 ou 10 km. L'excès persiste dans le temps, avec un niveau de risque relatif qui reste élevé (risque relatif de l'ordre de 3 à 4), même après exclusion de la période initiale (Hoffmann et al. 2007) (Figure 20).

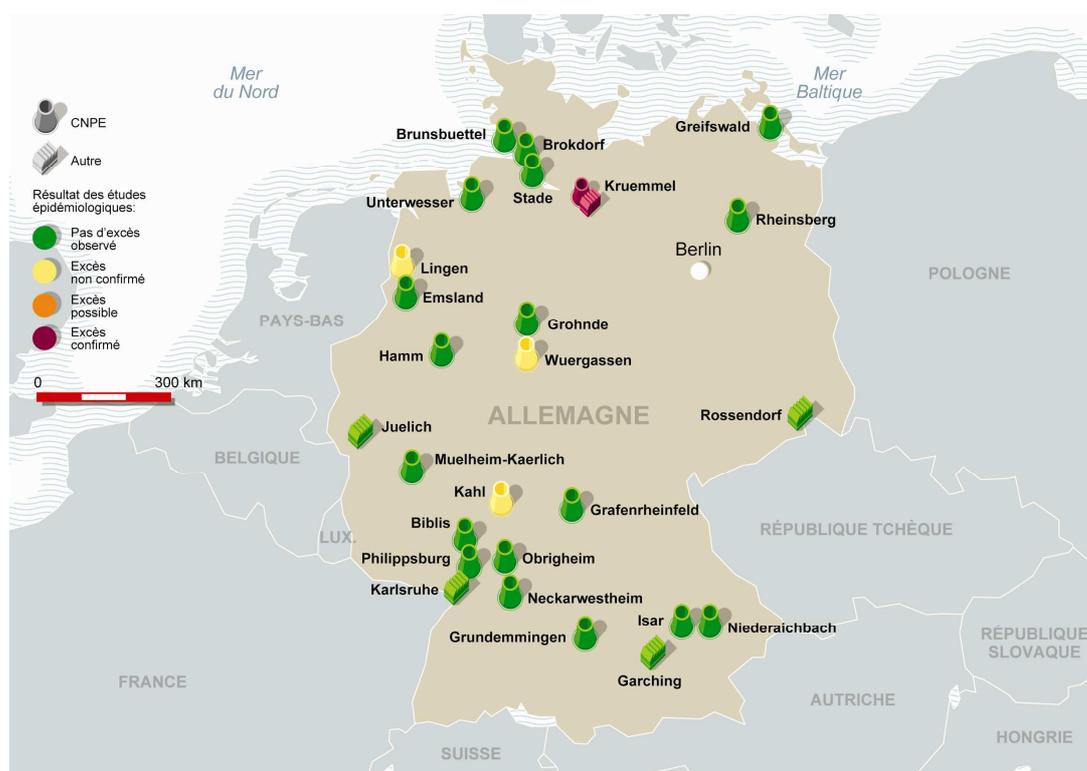


Figure 20 : classification des sites nucléaires allemands inclus dans des études épidémiologiques.

Sur les 198 sites recensés, 3 répondent à l'ensemble des critères d'évaluation proposés et peuvent être considérés comme des agrégats confirmés. Il s'agit des agrégats de Seascale (près de l'usine de Sellafield en Angleterre), de Thurso (près de l'usine de Dounreay en Ecosse) et de Elbmarsch (près de la centrale de Krümmel en Allemagne).

3.2.3 Revue critique des études multisites

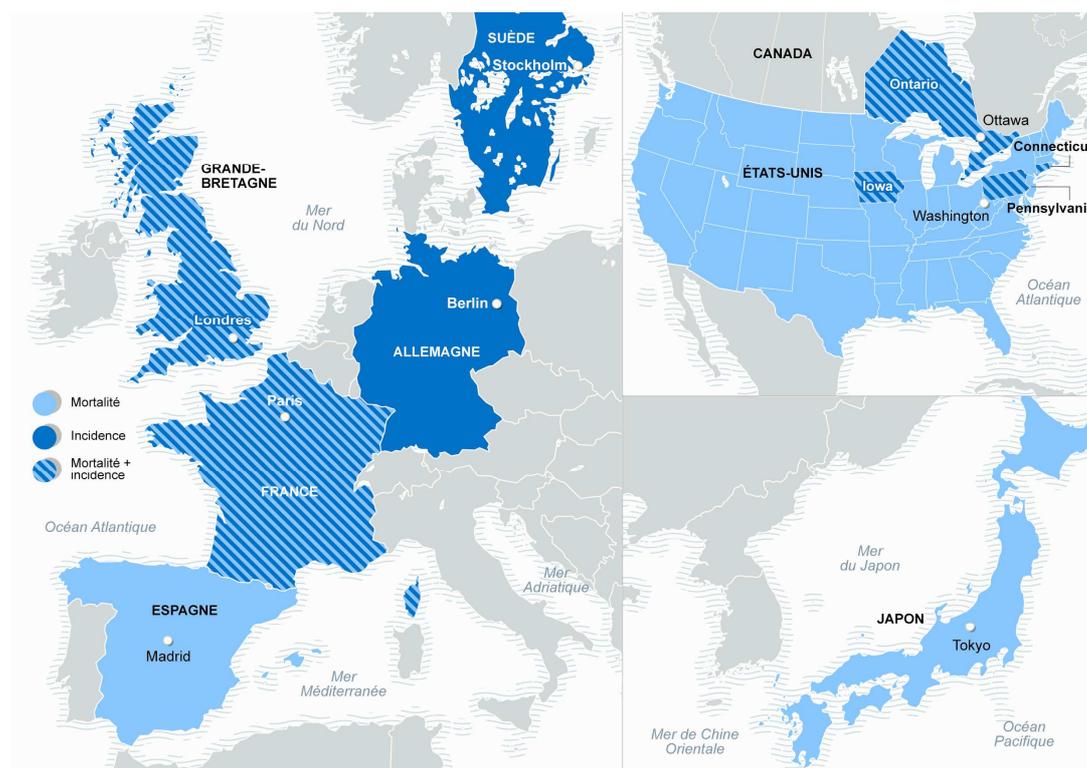


Figure 21 : carte des pays dans lesquels des études multisites sur le risque de leucémies autour des sites nucléaires ont été réalisées.

La présente revue de la littérature a permis d'identifier 25 études multisites effectuées dans 8 pays différents. Les caractéristiques de ces études et leurs résultats principaux sont présentés dans le Tableau 2 et sur la Figure 21.

Critères d'évaluation des études multisites

Les études multisites cherchent à répondre à la question d'un risque potentiellement élevé autour des installations nucléaires. Par rapport aux études locales, elles reposent généralement sur un protocole systématique et, par leur taille, sont moins sensibles à un signalement *a priori* d'excès de cas localisé. Les critères d'évaluation ci-dessous peuvent être proposés :

- indicateur de la fréquence des leucémies : comme déjà indiqué, le taux de rémission des leucémies chez les enfants est de l'ordre de 60 % à 90 %. La mortalité est donc un indicateur nettement moins pertinent que l'incidence pour estimer la fréquence des leucémies autour des sites nucléaires. Soulignons que la réalisation d'une étude multisites de l'incidence des leucémies nécessite l'existence d'un registre permettant de déterminer les variations spatio-

temporelles de la leucémie. Un tel système d'enregistrement de l'incidence n'existant pas dans tous les pays, ces études restent limitées à quelques pays ;

- zones géographiques étudiées : la taille des zones géographiques considérées dépend des unités géographiques pour lesquelles les données de population et d'enregistrement des cas de leucémies sont disponibles. Dans certains cas, ces unités sont très larges (comtés) et correspondent à des populations importantes. De nombreux facteurs varient au sein de ces zones très larges, et le risque potentiel associé à la proximité d'un site va alors être dilué. Il est peu probable que ces études puissent fournir des résultats intéressants du point de vue des risques à proximité des sites nucléaires ;
- puissance de l'étude : l'approche multisites permet une analyse conjointe des données de plusieurs sites, et ainsi de considérer des effectifs importants. Les difficultés d'interprétation dues aux faibles effectifs dans les études locales sont ainsi évitées. L'intérêt du calcul de la puissance statistique permet en particulier de déterminer le risque relatif minimum pouvant être mis en évidence par une étude ;
- validité des estimations de risque : comme dans les études locales, les estimations du risque relatif doivent respecter une démarche statistique adéquate. En particulier, il est important que les estimations de risque relatif soient standardisées sur l'âge, le sexe et les années calendaires. La méthodologie statistique doit être adaptée, en particulier en contrôlant l'augmentation du risque de conclure à tort à l'existence d'excès du fait de la multiplication des tests. Certains auteurs ont utilisé systématiquement plusieurs méthodes statistiques, en particulier pour vérifier l'existence d'une relation avec la distance par rapport au risque. La vérification de la cohérence des résultats de différentes méthodes appliquées en parallèle permet de limiter la sensibilité des résultats aux méthodes choisies.

Application des critères d'évaluation aux études multisites

Etudes présentant des limites importantes

Les premières études anglaises (Baron 1984; Forman et al. 1987; Cook-Mozaffari et al. 1989a), et les premières études françaises (Hill et al. 1992; Hattchouel et al. 1995b) ont porté sur des données de mortalité. De même, certains pays ne disposant pas, à notre connaissance, d'un registre national des leucémies infantiles n'ont fait l'objet que d'études de mortalité, tels que le Japon (Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004) ou l'Espagne (Lopez-Abente et al. 1999).

Aux Etats-Unis, si des études de mortalité à grande échelle ont été effectuées, des études d'incidence ont été possibles seulement dans certains états (Jablon et al. 1991; Mangano et al. 2003b). La portée de leurs conclusions est limitée en raison de la taille importante des unités géographiques considérées. En effet, les données ne sont disponibles qu'au niveau des comtés dont la superficie varie de 218 à près de 11 000 km² pour l'étude de Jablon *et al.* (certains comtés peuvent avoir une étendue de plus de 80 km de long). Ces études ne permettent pas de descendre à une échelle inférieure (Jablon et al. 1991). Certaines de ces zones abritent une installation nucléaire et englobent également des villes de taille importante situées loin du site étudié. Par exemple, la centrale nucléaire de San Onofre située dans le comté de San Diego est à une distance de 64 km du centre de San Diego. D'éventuels effets locaux liés à l'installation nucléaire peuvent ainsi être dilués par l'inclusion de la population de grandes villes éloignées du site étudié. Enfin, l'analyse récente de Mangano repose sur une comparaison des taux d'incidence observés avec ceux estimés dans l'étude SEER (Mangano et al. 2003b). Cette approche particulière ne permet pas de prendre en compte l'effet confondant de l'âge, du sexe ou de la période calendaire comme dans le calcul d'un SIR (Annexe 3).

L'étude canadienne effectuée en 1993 a porté sur un effectif total de seulement 95 cas et présente donc une puissance statistique réduite (Mc Laughlin et al. 1993a). Avec un nombre de cas attendus de 88,8, l'excès de risque minimum pouvant être mis en évidence par cette étude était de 30 % (avec une puissance de 80 %). De même, les études réalisées autour de trois sites de l'ex-Allemagne de l'Est ne portaient que sur 19 cas observés (avec un nombre de cas attendus de 15,1) (Mohner et al. 1993; Kaletsch et al. 1997). L'excès de risque relatif minimum pouvant être mis en évidence par cette étude était de 74 % (avec une puissance de 80 %).

Etudes répondant aux critères d'évaluation

Les études récentes anglaises (Bithell et al. 1994; Sharp et al. 1996; COMARE 2005) et françaises (White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b) reposaient sur des effectifs de plusieurs centaines à plusieurs milliers de cas de leucémies. Portant sur un effectif attendu d'environ 3 000 cas, l'étude du rapport COMARE 10 avait la capacité de mettre en évidence un excès de risque de seulement 5 %. De même, avec un effectif attendu de 670 cas, l'étude française de White-Koning *et al.* pouvait mettre en évidence un excès de risque relatif de 10 % si celui-ci existait. Les calculs de puissance effectués indiquaient de plus que l'étude avait une très forte probabilité (supérieure à 80 %) de mettre en évidence une diminution linéaire du risque avec la distance à partir d'un risque relatif de 2 dans la zone 0-5 km (si une telle diminution existait) (White-Koning et al. 2004). De plus, ces études ont utilisé une méthodologie standardisée et ont appliqué différentes approches statistiques permettant de vérifier la cohérence des résultats et leur dépendance aux choix méthodologiques.

L'étude française d'Evrard *et al.* a utilisé une approche originale de zonage géographique reposant sur la modélisation du transfert des rejets radioactifs des installations dans l'environnement (Evrard et al. 2006b). Cette approche a permis de vérifier la dépendance des résultats au choix du découpage géographique par rapport à l'approche classique reposant sur des cercles concentriques.

Plusieurs études géographiques ont été réalisées en Allemagne depuis les années 1990 (Michaelis et al. 1992; Kaatsch et al. 1998). Au total (ex-Allemagne de l'Ouest), les effectifs comprenaient plusieurs centaines d'enfants. Néanmoins, les résultats de ces études avaient été critiqués, en particulier du fait de taux très faibles dans les zones témoins (Michaelis et al. 1992). Une étude cas-témoins de grande taille (593 cas de leucémies) a été mise en place en 2003 pour vérifier l'hypothèse d'un excès chez les enfants de 0-4 ans suggéré par les études antérieures (Kaatsch et al. 2008). Cette nouvelle étude apporte de nouveaux résultats par rapport aux études antérieures, en s'affranchissant des limites liées aux études géographiques, et en permettant non seulement de tester l'existence d'un excès mais également une décroissance du risque avec la distance. Néanmoins, cette étude ayant été mise en place pour confirmer une observation antérieure, la validité des tests statistiques peut être discutée.

Au total, la présente revue de la littérature a permis d'identifier 25 études multisites portant sur 8 pays différents.

Les études descriptives multisites du risque de leucémies chez les jeunes à proximité des installations nucléaires répondant le mieux aux critères d'évaluation proposés sont les études récentes réalisées en Grande-Bretagne, en Allemagne et en France.

3.3 Discussion sur les études descriptives

3.3.1 Méthodologie des études descriptives

Limites méthodologiques

Les études de cluster présentent des limites méthodologiques reconnues et classiques des études géographiques. Les limites principales sont rappelées ci-dessous, en s'appuyant spécifiquement sur les études autour des sites nucléaires.

Données de comptage : la majorité des études descriptives s'appuie uniquement sur le dénombrement des cas de leucémies dans une zone donnée et la comparaison de ce nombre observé à un nombre de cas attendus estimé à partir des données de registres régionaux ou nationaux.

Effectifs réduits : ces études portent généralement sur des zones géographiques de taille réduite, en particulier pour les études locales autour d'un site spécifique, et donc sur de faibles effectifs. Des SIR (ou SMR) très élevés sont obtenus par rapport à un nombre de cas attendus souvent proche de l'unité, voire inférieur à celle-ci (par exemples les agrégats de Seascale, de Dounreay, de La Hague et de Krüemmel). Les résultats sont très sensibles aux fluctuations aléatoires de la distribution spatiale et temporelle des cas observés, fluctuations de grande amplitude dans le cas d'une maladie rare comme la leucémie (Valenty et al. 1997, Le Bouëdec, 2003 #1082).

Biais écologique : les études de clusters sont sujettes à certains biais connus et associés aux études géographiques. Elles présentent une grande dépendance vis-à-vis du choix des limites de l'étude (nombre des zones, période, classe d'âge considérée, etc.) (Richardson et al. 1987; Diggle et al. 1995a). Le choix des zones est généralement déterminé par des limites administratives. Celles-ci peuvent entraîner des « effets de bord », c'est-à-dire des restrictions géographiques dues aux limites administratives du pays, des états ou des régions. Par exemple, certaines études portant sur des sites situés à la frontière entre 2 pays ne vont pouvoir considérer qu'une fraction de la zone située dans un rayon donné autour de ce site. Les études géographiques ne permettent pas de contrôler la migration des sujets ; en effet, ne disposant d'aucune information individuelle, elles ne permettent pas de savoir depuis combien de temps un individu réside dans la zone, ni de distinguer un cas ayant vécu là depuis sa naissance d'un cas ayant emménagé le mois précédent son diagnostic. Ces biais peuvent alors entraîner une surestimation ou sous-estimation des RR, SIR ou SMR, et avoir une conséquence directe sur le rejet ou non de l'hypothèse de l'absence d'agrégat de leucémies autour d'un site.

Qualité des informations sur les cas observés : de nombreuses études descriptives ont porté sur des données de mortalité. Sachant que le taux de rémission chez les enfants est de l'ordre de 60 % à 90 % selon le type de leucémie, la mortalité est un indicateur nettement moins informatif que l'incidence pour estimer la fréquence des leucémies autour des sites nucléaires.

Il est important que les dispositifs utilisés pour identifier les cas observés et pour estimer les taux de référence servant au calcul soient de même qualité. Ceci est particulièrement vrai pour les études reposant sur des données d'incidence. La mise en place d'un système local de recherche des cas de leucémies peut entraîner des différences d'exhaustivité par rapport aux données issues d'un registre, et ainsi constituer une source de biais (sur ou sous-estimation du risque relatif).

Incertitudes dans le calcul des effectifs attendus : l'estimation du risque est issue généralement de la comparaison du nombre de cas observés avec le nombre de cas attendus. Ce dernier repose sur deux composantes : la taille de la population et les taux de référence. La taille de la population résidente est généralement obtenue par interpolation entre les recensements successifs (Benhamou et al. 1991), méthode qui ne

reflète pas d'éventuels mouvements de population ayant pu survenir entre deux recensements. Par exemple, dans la région de La Hague, des mouvements importants de population ont eu lieu à l'occasion de grands chantiers entre 1982 et 1990, c'est-à-dire essentiellement entre 2 recensements. L'impact de ces mouvements sur la population infantile a pu être reconstitué à partir des données de fréquentation des écoles locales (GRNC 1999b). L'absence de prise en compte de ces mouvements de population aurait entraîné une sous-estimation de l'ordre de 20 % de la taille de la population, et donc une surestimation équivalente du SIR. Des méthodes comme l'interpolation diagonale entre recensements permettent de limiter les risques d'erreur par rapport à une simple interpolation linéaire (White-Koning et al. 2004). Par ailleurs, les taux de référence utilisés pour certaines pathologies sont issus de registres de faible taille et reposent donc sur des effectifs limités. Ces taux sont alors susceptibles de présenter une variabilité (connue ou pas) dans le temps et dans l'espace. Cette incertitude sur les effectifs attendus est très rarement considérée dans les calculs de SIR. Cette même limite peut se retrouver lorsque des zones témoins sont utilisées pour estimer des risques relatifs. L'utilisation de zones de faible taille peut entraîner une instabilité des risques relatifs et éventuellement biaiser les résultats (Hill et al. 1992; Michaelis et al. 1992).

Perspectives d'évolution des études d'agrégats

Des méthodes permettent de s'affranchir de certaines limitations inhérentes au choix des limites des zones géographiques (Stone 1988; Bithell et al. 1989; Shaddick et al. 1996) ou de prendre en compte la forte instabilité de taux calculés sur de petites unités géographiques (Mollie et al. 1991; Lawson 1995). Certaines méthodes non paramétriques ou reposant sur une approche bayésienne permettent de s'affranchir des limites associées aux hypothèses implicites des tests statistiques classiques. Certaines d'entre elles ont déjà été appliquées dans le cadre d'études d'agrégats autour de sites nucléaires (Bithell et al. 1994; Lawson et al. 1995; Viel et al. 1995; Sharp et al. 1996; Bouges et al. 1999). Il est probable que leur utilisation va encore se développer dans l'avenir (Annexe 6).

D'autres approches visent à proposer des méthodes de zonage géographique moins arbitraires, et prenant plus en compte certaines caractéristiques spécifiques des sites considérés, en particulier la dispersion spatiale des rejets issus des installations (De Vathaire et al. 1997; Evrard et al. 2006a), ou les mouvements de populations locaux (Boutou et al. 2002).

3.3.2 Autres études descriptives pertinentes

Etudes autour de sites nucléaires « potentiels »

Des études ont été réalisées auprès de populations installées au voisinage de sites nucléaires « potentiels », mais sur lesquels aucune activité nucléaire n'a été finalement

implantée. D'autres études ont aussi considéré les risques sur les périodes avant et après la mise en activité.

Dans l'étude anglaise de Cook-Mozzafari et al., 8 sites potentiels (6 sites sérieusement envisagés pour l'installation de centrales nucléaires, et 2 sites entrés en exploitation seulement après la période d'étude) ont été considérés. Le risque de leucémies de l'enfant dans un rayon de 16 km autour d'eux était similaire à celui observé autour des sites en activité (Cook-Mozzafari et al. 1989a). L'incidence des leucémies autour de 6 sites envisagés pour la construction d'installations nucléaires a été étudiée par Bithell *et al.* en Grande-Bretagne en 1994. Les auteurs n'ont pas observé d'excès de cas autour de ces derniers, mais un gradient significatif avec la distance ressortait pour l'un d'eux (Bithell et al. 1994). Dans leur étude effectuée en 1992 en Allemagne, Michaelis *et al.* ont inclus 6 sites envisagés pour la construction d'installations nucléaires. Le risque observé à proximité de ceux-ci était légèrement supérieur à celui enregistré autour des 20 sites existants (Michaelis et al. 1992). En outre, une analyse spécifique, chez les enfants les plus jeunes (moins de 5 ans) vivant au voisinage le plus proche (moins de 5 km) des sites, a observé un excès de risque significatif de leucémies (RR de 3,8) autour des sites potentiels sur l'ensemble de la période 1980-95 (Kaletsch et al. 1997).

La comparaison des taux de leucémies avant/après le démarrage d'une installation peut être informative vis-à-vis de l'hypothèse d'un risque lié à l'activité de l'installation. Cependant la construction et le démarrage d'une installation s'accompagnent souvent de l'arrivée de populations nouvelles dans une région en général rurale. Cette donnée doit être prise en compte dans l'interprétation des résultats obtenus. Aux Etats-Unis, plusieurs études descriptives autour de sites nucléaires se sont intéressées au risque de leucémies infantiles avant et après la mise en activité des installations nucléaires étudiées, parfois même avant la mise en activité, pendant l'activité et après la cessation de l'activité (Hatch et al. 1990a; Jablon et al. 1991; Boice Jr et al. 2003b; Boice Jr et al. 2005; Boice et al. 2006). Aucune étude n'a fait ressortir de différences de risque entre chaque période. De même, au Canada, le risque observé était similaire avant et après le démarrage de la centrale de Pickering (Mc Laughlin et al. 1993a).

Etudes autour de sites non nucléaires

De nombreuses études similaires ont également été mises en œuvre pour étudier le risque de pathologies diverses à proximité d'installations non nucléaires, telles que des installations industrielles (Wilkinson et al. 1999; Benedetti et al. 2001), des émetteurs radioélectriques (Feychting et al. 1993; Michelozzi et al. 2001) ou encore des sites de dépôt ou d'incinération d'ordures (Elliott et al. 1996; Dummer et al. 2003). Des méthodes similaires ont été également mises en œuvre pour étudier les risques près de sources non ponctuelles, telles que des lignes à haute tension ou des axes routiers (Elliott et al. 1992; Michaelis et al. 1997; Dickinson et al. 2003).

Par exemple, un agrégat de leucémies infantiles a été signalé aux alentours de la base aéronavale de Fallon, dans le comté rural de Churchill (ouest du Nevada, Etats-Unis, superficie d'environ 13 000 km² pour une population de 23 000 habitants largement concentrée autour de Fallon). Entre 1999 et 2001, 11 cas ont été observés chez les moins de 20 ans pour 0,92 attendu (RR=12,0 ; p<0,001) (Steinmaus et al. 2004). Depuis 2001, aucun autre cas n'est apparu. Autre exemple, une étude sur les cas de leucémies apparus autour de l'émetteur de radio Vatican a été publiée (Michelozzi et al. 2001). Dans un rayon de 6 km, parmi les enfants de 0 à 15 ans, 8 cas sont apparus entre 1987 et 1999 pour 3,7 attendus (SIR = 2,2, IC 95 % [1,0 ; 4,1]). Le risque décroissait significativement avec la distance (p=0,036).

Plus généralement, certaines études se sont intéressées au risque de leucémies à proximité de sites industriels. Une étude cas-témoins réalisée aux Etats-Unis dans l'Iowa et le Minnesota a porté sur 578 cas de leucémies survenus entre 1980 et 1983 (Linos et al. 1991). En prenant comme référence les individus vivant à plus de 5 km d'un site, ceux résidant dans un rayon de moins de 1 km présentaient un RR de 1,6 pour les leucémies aiguës myéloïdes (IC95 %=1,0 - 2,7). Des résultats similaires étaient obtenus chez les moins de 20 ans (résultats non présentés dans l'article). D'autre part, une analyse par type de secteur industriel montrait des RR de leucémies significatifs pour les industries chimiques et pétrolières (RR= 1,7 [1,0 - 3,0] et 2,0 [1,0 - 4,2] respectivement), et non significatifs pour les sites électriques (RR=0,7 [0,3 - 1,4]). En 2001, Benedetti *et al.* concluaient également leur revue de littérature sur l'évidence de la forte occurrence de leucémies à proximité de sites industriels (Benedetti et al. 2001), sans fournir d'explication.

La multiplication des études d'agrégats a conduit à la création au Royaume-Uni d'un service dédié à l'épidémiologie dans les zones de faible taille (*Small Area Health Statistics Unit*) (Elliott et al. 1992). Leurs résultats permettent de détecter des taux anormalement élevés de leucémies à côté de sites industriels de natures diverses, mais ne permettent pas d'établir de lien causal.

Etudes en l'absence de source de risque présumée

Des excès d'incidence de leucémies infantiles statistiquement significatifs ont également été enregistrés dans des zones dépourvues d'installations présentant un risque potentiel identifié pour la population voisine.

En Ecosse, un agrégat de LLA a été signalé chez les 0-14 ans dans la région de Largo Bay (district de Kirkcaldy) : 11 cas observés pour 3,6 attendus sur la période 1970-1984, p<0,001 (Gerrard et al. 1986). Un second agrégat de leucémies a été mis en évidence dans la région de Cambuslang, près de Glasgow : 9 cas enregistrés entre 1975 et 1988

chez des moins de 25 ans, pour 3,6 attendus ($p < 0,02$). Cet excès de cas de leucémies se retrouve également chez les adultes (Alexander et al. 1994; Wilkie 1994).

En Allemagne, un agrégat de cas de leucémies a été enregistré chez les moins de 15 ans dans le village de Sittensen (à plus de 40 km du premier réacteur nucléaire) (Grosche 1992). Sur la période 1980-89, 5 cas ont été observés là où seulement 0,7 cas était attendu ($p < 0,001$). Des investigations ont été mises en place pour rechercher d'éventuels facteurs communs aux enfants et des mesures de divers polluants ont été effectuées dans les crèches et les écoles. L'appareil de radiographie du cabinet d'orthopédie local a finalement été identifié comme un élément susceptible d'être en partie responsable de l'agrégat observé (Schmitz-Feuerhake et al. 2002).

De nombreux signalements de maladies non-infectieuses surviennent annuellement dans chaque pays. Ce phénomène a amené certains pays comme le Canada, les Etats-Unis, les Pays-Bas ou la France à élaborer des guides d'investigation de ces signalements (CDC 1990; Centre Hospitalier de l'Université Laval-Département de Santé Communautaire 1996; Drijver et al. 1999; InVS 2005). En France, l'évaluation et la gestion de ces signalements d'excès localisés sont assurées par l'Institut de veille sanitaire (InVS). On peut citer les exemples d'un excès de leucémies chez les adultes dans la ville de Gaillon ou l'investigation de deux cas de leucémies infantiles dans la ville de Vauhalla (Germonneau et al. 2001 ; InVS 2003). Ces investigations d'agrégats ne permettent en général pas d'identifier les causes potentielles des cas de leucémies.

Etudes de la distribution spatiale et temporelle des leucémies

La question d'une tendance à l'agrégation des cas de leucémies n'est pas nouvelle. En 1964, Ederer *et al.* publiaient dans *Biometrics* un article intitulé « A statistical problem in space and time : do leukemia cases come in clusters ? » (Ederer et al. 1964). De nombreuses études se sont consacrées à l'analyse de la distribution spatiale et temporelle des leucémies, indépendamment de la localisation des sites nucléaires. Ces études portent généralement sur des zones très larges et prennent en compte des effectifs très importants. L'objectif de ces études est de déterminer si la distribution spatiale des leucémies est aléatoire (suivant une loi de Poisson) ou si les leucémies présentent une tendance à l'agrégation spatiale (Gilman et al. 1995; Westermeier et al. 1995; Alexander et al. 1996; Muirhead et al. 1996; Petridou et al. 1997a). Si quelques études ont conclu à l'absence d'agrégats de leucémies (Cartwright et al. 1990; Westermeier et al. 1995; Hjalmar et al. 1996; Mc Nally et al. 2003), la plupart concluent à l'existence d'une tendance « naturelle » à l'agrégation des cas de leucémies, dont une étude internationale (Alexander 1998; Alexander et al. 1998b; Alexander et al. 1999) portant sur plus de 13 000 cas de leucémies infantiles en Europe (Gilman et al. 1995; Petridou et al. 1997a; Dockerty et al. 1999a; Gustafsson et al. 1999; Birch et al. 2000; Mc

Nally et al. 2002; COMARE 2006). Ces études utilisent un grand nombre de méthodes pour tester une tendance à l'agrégation des cas de leucémies (Annexe 6).

Plus récemment, le rapport n°11 du comité COMARE a spécifiquement étudié l'hétérogénéité spatiale et temporelle de l'incidence des cancers de l'enfant en Grande-Bretagne sur la période 1969-93 (COMARE 2006). La population étudiée comportait plus de 10 000 cas de leucémies, dont environ 5 000 pour la catégorie 1-5 ans. Le rapport retrouvait un phénomène d'agrégation spatiale et temporelle d'incidence pour les LLA, pour la catégorie d'âge (1-4 ans) et pour l'ensemble de la population étudiée (0-14 ans). L'hétérogénéité spatiale persistait après ajustement sur le niveau socio-économique.

Pour la France, deux études ont porté sur l'analyse de la répartition spatiale des leucémies de l'enfant sur l'ensemble du territoire, grâce au croisement des données d'incidence du registre national des leucémies de l'enfant (RNHE) avec les données administratives des 36 565 communes françaises sur la période 1990-2000. La première étude (Rudant et al. 2006), qui se focalisait sur les leucémies survenant avant l'âge de 7 ans (1 576 cas étudiés), retrouvait un risque significativement augmenté de leucémies aiguës pour les enfants résidant lors de leur naissance dans des zones rurales dont la densité de population était supérieure ou égale à 50 habitants par km² (ratio standardisé de taux d'incidence = 2,59, IC à 95 %, 1,48-4,49). La deuxième étude (Bellec et al. 2006) analysait la répartition spatiale au moment du diagnostic de la leucémie aiguë d'environ 5 000 enfants de moins de 15 ans, dont 2 500 de moins de 4 ans. Ces auteurs établissent pour la période 1990-94, une hétérogénéité spatiale globale significative de l'incidence des leucémies aiguës de l'enfant, mais de faible importance. Cette hétérogénéité n'a pas été observée sur la période 1995-2000, ni sur la période totale de l'étude. L'observation d'une hétérogénéité plus marquée dans les communes rurales de plus de 50 habitants par km² est concordante avec les résultats de Rudant (Rudant et al. 2006). Les auteurs concluaient que leurs résultats étaient en faveur de l'hypothèse d'une origine infectieuse des agrégats de leucémies de l'enfant. Dans une étude parue en 2008, Bellec *et al.* (Bellec et al. 2008) rapportent une association positive entre l'incidence de leucémies et l'origine lointaine des migrants pour une commune donnée, mais pas avec la proportion de migrants dans la commune. Ces résultats sont plus marqués pour la catégorie 0-4 ans résidant au moment du diagnostic dans des communes rurales isolées (RR 1.4, IC 95 % 1.1-1.8) pour la catégorie de distance de migration la plus grande.

Des excès localisés de cas de leucémies infantiles ont été mis en évidence en l'absence de tout site nucléaire. Un phénomène d'agrégation spatiale et temporelle de l'incidence des leucémies de l'enfant, indépendant de la présence de sources de risque potentielles, a été observé dans plusieurs études.

3.3.3 Estimation du nombre d'agrégats à proximité de sites nucléaires

Exhaustivité de la revue des études d'agrégats à proximité de sites nucléaires

La recherche bibliographique et les recherches complémentaires effectuées pour le présent rapport ont eu pour objectif de réaliser une revue la plus complète possible des études ayant porté sur les risques de leucémies chez les jeunes à proximité de sites nucléaires. La base de références constituée dans le cadre de cette recherche comprend plusieurs centaines d'articles et, au total, des données ont été recensées pour 198 sites nucléaires.

Néanmoins, il faut noter que ces sites concernent 10 pays seulement, alors que fin 2005, des centrales nucléaires étaient implantées dans 35 pays (CEA 2006). En particulier, aucune étude n'a été retrouvée dans des pays nucléarisés tels que la Russie, l'Ukraine, la Chine ou l'Inde. Cette absence peut être due à une réelle absence d'étude épidémiologique descriptive dans ces pays, mais aussi à la difficulté d'obtenir des rapports plus ou moins confidentiels publiés dans des langues différentes. Néanmoins, si cela semble peu probable pour les études multisites, on ne peut rejeter l'hypothèse que des études locales aient pu échapper à la présente revue. Il est possible que des études s'intégrant dans un cadre plus général de surveillance sanitaire aient pu apporter des résultats pertinents du point de vue des risques à proximité des sites nucléaires mais n'aient pas été identifiées par défaut de mots clés spécifiques.

Stratégies d'analyse

Les stratégies d'analyse statistique varient selon les auteurs. Les choix retenus peuvent influencer sur les conclusions des études en termes de nombre d'excès détectés. Une illustration de ce phénomène peut être donnée à travers la comparaison de trois études multisites récentes de grande ampleur :

- l'étude française de White-Koning *et al.* en 2004 a considéré le risque de leucémies infantiles à proximité de 29 sites nucléaires répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain. Les auteurs ont fourni une estimation du risque global autour de l'ensemble des sites, ainsi qu'une analyse du risque site par site. Différents tests complémentaires ont été utilisés pour vérifier l'existence d'une décroissance du risque avec la distance. Etant donné le grand nombre de tests statistiques effectués, ils ont appliqué une méthode de correction tenant compte de la multiplicité des tests pour limiter le risque de conclure à tort à l'existence d'excès de risque localisés (White-Koning *et al.* 2004) ;
- l'étude anglaise du COMARE 10 en 2005 a considéré le risque de leucémies infantiles à proximité de 28 sites nucléaires situés en Angleterre, en Ecosse et au Pays de Galles. Les auteurs ont fourni une estimation du risque site par site. Cinq tests statistiques différents ont été utilisés pour vérifier l'existence d'une

décroissance du risque avec la distance. Pour chaque site, le test retenu est celui présentant la puissance statistique la plus importante. Les auteurs justifient cette approche par la volonté de maximiser la probabilité de détecter un excès localisé éventuel. Il n'est pas effectué de correction tenant compte de la multiplicité des tests. Bien que les auteurs indiquent dans le texte que leurs résultats ne montrent globalement pas d'excès à proximité de l'ensemble des centrales nucléaires, ce calcul du risque relatif global n'est pas fourni dans le rapport (COMARE 2005) ;

- l'étude allemande de Kaatsch *et al.* en 2007 a considéré le risque de leucémies infantiles à proximité de 16 sites nucléaires situés en ex-Allemagne de l'Ouest. Cette étude avait été lancée dans le but de vérifier les résultats d'études antérieures suggérant un risque élevé à proximité des centrales dans la tranche d'âge 0-4 ans. Sur la base de ces résultats antérieurs, les auteurs ont utilisé des intervalles de confiance unilatéraux pour la présentation des résultats, et ne s'intéressaient donc qu'à l'observation d'un excès. Néanmoins, bien que les données intégrées dans l'étude de 2007 (période 1980-2003) ne soient pas indépendantes de celles des études antérieures (période 1980-1995) (Kaatsch *et al.* 1998), les auteurs ont utilisé des tests classiques, comme si l'hypothèse nulle d'absence d'excès restait valide. Les auteurs n'ont pas effectué d'analyse par site (Kaatsch *et al.* 2008).

Ces trois exemples illustrent la variabilité des choix méthodologiques relatifs à l'analyse statistique des études d'agrégats à proximité d'installations nucléaires. Certaines approches privilégient la capacité de détection de clusters potentiels, d'autres cherchent à limiter le risque de conclure à tort à des excès, d'autres enfin privilégient une approche globale et ne présentent pas de résultats spécifiques site par site, car ils considèrent que ces résultats locaux sont trop sensibles aux fluctuations aléatoires du risque de leucémies.

Facteurs de surestimation du nombre d'agrégats

La détermination de l'existence d'un excès repose sur des règles de décision statistiques. Celles-ci s'appuient en général sur l'hypothèse d'une distribution aléatoire des cas suivant une loi de Poisson, dite loi des événements rares. Néanmoins, plusieurs phénomènes sont susceptibles d'entraîner une surestimation du nombre d'agrégats autour des sites nucléaires.

Premièrement, certaines études ont été effectuées en réponse à l'annonce d'un excès de cas ; elles avaient alors pour but de vérifier l'existence de cet excès, et non d'évaluer la probabilité de rejet de l'hypothèse d'absence d'excès de cas à proximité des sites étudiés. Ce phénomène est souvent illustré par l'image du « tireur texan », qui tire sur la porte de sa grange avant de dessiner les cercles de la cible. Les tests statistiques

classiques ne sont alors pas adaptés. On peut citer par exemple le cluster du village de Seascale, initialement signalé de façon fortuite par un reportage d'une émission de radio dédié à l'usine (Black 1984). Dans une moindre mesure, on peut citer l'étude de Katsch et al., mise en place non pas pour tester l'existence d'un excès de risque chez les 0-4 ans, mais pour vérifier l'hypothèse d'un excès dans cette tranche d'âge suggéré par des études antérieures (Kaatsch et al. 2008). De façon plus générale, il est toujours important de vérifier si une étude inclut une période durant laquelle un excès était déjà observé ou si elle porte sur une période indépendante. Par ailleurs, la confirmation de l'existence d'une tendance à l'agrégation des leucémies remettrait en cause la validité des tests généralement utilisés pour juger de l'existence d'un excès de cas autour d'un point donné (reposant sur l'hypothèse d'une distribution des cas de leucémies selon la loi de Poisson).

Deuxièmement, en particulier dans les études multisites, de nombreux tests statistiques sont effectués. La probabilité de conclure à tort à l'observation d'excès est alors largement augmentée, et des méthodes de correction tenant compte de la multiplicité des tests doivent alors être appliquées (Annexe 4). Par exemple, dans l'étude de White-Koning et al., de nombreux tests ont été effectués pour chacun des 29 sites considérés (White-Koning et al. 2004). Au total, des excès significatifs ont été observés pour deux sites et un déficit significatif pour un site. L'application d'une méthode de correction sur la multiplicité des tests montre que, compte tenu du nombre de tests effectués, l'observation de ces excès et déficits significatifs est tout à fait cohérente avec la simple variabilité aléatoire du déclenchement des cas de leucémies infantiles. Comme indiqué plus haut, la stratégie d'analyse varie suivant les auteurs et l'impact de cette stratégie sur le nombre d'excès identifiés est difficile à estimer. Il semble que, étant donné la grande variabilité spatiale et temporelle du déclenchement des cas de leucémies d'une part et la plausibilité d'une tendance naturelle à l'agrégation de ces cas d'autre part, l'application de méthodes de correction tenant compte de la multiplicité des tests effectués doit être recommandée.

Enfin, d'autres aspects non statistiques peuvent également entraîner une surreprésentation du nombre d'agrégats autour des sites nucléaires. Premièrement, le fait que de nombreuses études ont eu lieu autour de ces sites, et peu ailleurs. Deuxièmement, qu'il est probable qu'une étude de cluster aura plus de chance d'être publiée si elle conclut à l'existence d'un excès de cas que si elle conclut à une fréquence normale des leucémies. On peut alors suspecter un biais de publication lorsqu'on effectue une revue bibliographique.

Le travail de revue effectué dans le cadre du présent rapport s'est efforcé de recenser l'ensemble des sites ayant fait l'objet d'un signalement d'excès au moins une fois. Au total, 19 sites présentent au moins un signalement d'excès de leucémies localisé (Annexe 9). Néanmoins, sur ces 19 signalements, 13 n'ont pas été retrouvés par la suite dans

d'autres études, voire n'étaient plus significatifs en utilisant une autre méthode ou lorsqu'on prenait en compte le nombre de tests effectués (voir chapitre 3.2.2). Il serait donc erroné de considérer ces sites dans un dénombrement d'excès significatifs ou pour estimer une fréquence d'excès à rapporter aux 198 sites recensés au total comme ayant fait l'objet d'au moins une étude.

Si des excès existent, des déficits significatifs de cas ont également été observés localement, en particulier dans le cadre d'études multisites. Par exemple, dans l'étude française de White-Koning et al., des excès ont été observés pour deux sites et un déficit pour un site (White-Koning et al. 2004). Dans celle de Evrard et al., un excès est observé ainsi que deux déficits (Evrard et al. 2006b). Ces déficits (et ces excès) n'étaient plus significatifs après application d'une correction prenant en compte le nombre de tests effectués. Néanmoins, les déficits n'ont pas fait l'objet d'une revue exhaustive, et sont rarement signalés explicitement dans les publications.

Plusieurs facteurs peuvent entraîner une surestimation du nombre d'agrégats de leucémies. En particulier, il est important de faire attention à la validité des tests statistiques lorsqu'un signalement d'excès existe préalablement à la mise en place de l'étude (en particulier pour les études locales) et d'utiliser des méthodes de correction lorsque de nombreux tests statistiques sont réalisés (en particulier pour les études multisites).

3.3.4 Interprétation des études descriptives et causalité

A quelques exceptions près (les études autour de Three Mile Island (Hatch et al. 1990b; Wing et al. 1997b) les études de cluster n'utilisent aucune information sur le niveau d'exposition associé dans les différentes zones. La distance par rapport au site considéré est alors le seul indicateur indirect du niveau d'une exposition éventuelle, alors que les expositions ne varient pas de façon strictement inverse à la distance au point source. L'étude d'Evrard *et al.* a utilisé un zonage fondé sur la modélisation de la dispersion spatiale des rejets radioactifs gazeux issus des installations. Les résultats de cette approche montrent clairement qu'un découpage arbitraire en cercles concentriques n'est pas un bon reflet de l'exposition de la population aux rejets gazeux des installations (Evrard et al. 2006a).

Certains facteurs généraux tels que le niveau socio-économique, le caractère urbain/rural ou la densité de population du lieu de résidence peuvent avoir un impact sur la variabilité du risque de leucémies (Rudant et al. 2006). Des études ont cherché à prendre en compte certains de ces facteurs, soit en utilisant des données administratives fournissant des indications sur chacune des unités géographiques utilisées dans l'analyse, soit en choisissant des zones témoins et en tenant compte de ces facteurs (Jablon et al.

1991; Michaelis et al. 1992; Dickinson et al. 1999; Boice Jr et al. 2003b; Boice Jr et al. 2005; COMARE 2005). Néanmoins, la plupart des études effectuées ne permettent pas de considérer ces facteurs, ce qui peut biaiser *in fine* les résultats des études (Mangano et al. 2003b).

Une limite majeure des études de cluster est due au fait qu'elles ne prennent en compte aucune information individuelle : depuis combien de temps ces individus résidaient-ils dans la zone ? Existe-t-il des antécédents familiaux ? A quels polluants les enfants ont ils été exposés ? Il est important de rappeler que ces études sont purement descriptives, c'est-à-dire qu'elles cherchent à mettre en évidence des variations de fréquence des leucémies, mais ne fournissent pas d'éléments vis-à-vis des causes potentielles des cas de leucémies. Ces limites doivent être présentes à l'esprit lors de l'interprétation des résultats.

L'étude allemande de Kaatsh *et al.* (Kaatsch et al. 2008) est une étude cas-témoins. Ce protocole avait été préféré à celui d'une étude géographique car l'un des objectifs poursuivis était de permettre la collecte d'informations individuelles visant à contrôler certains facteurs confondants potentiels (niveau socio-économique, habitat urbain ou rural, etc.) et à analyser l'impact de facteurs de risque potentiels de leucémies. Néanmoins, du fait d'un faible taux de réponse, ces données complémentaires n'ont pas pu être utilisées dans l'analyse et les résultats actuellement publiés sont donc à considérer comme purement descriptifs.

3.3.5 Risque de leucémies chez les enfants de 0 à 4 ans

Certaines études se focalisent sur les plus jeunes enfants, en l'occurrence ceux de moins de 6 ans, de moins de 4 ans ou dans la catégorie 1-4 ans selon les études, car cette tranche d'âge correspond au pic de fréquence des leucémies aiguës, notamment les leucémies lymphoblastiques de type B (voir Figure 1). Il s'agit donc d'un sous-groupe relativement homogène en termes de type de leucémie, de pronostic et d'entité physiopathologique, à l'exclusion du groupe des enfants de moins d'un an qui présentent un plus mauvais pronostic et pour lesquels le facteur déclenchant se situe très probablement *in utero*.

Connaissances sur les risques de leucémies autour des sites nucléaires chez les moins de 5 ans

Le Tableau 3 regroupe l'ensemble des résultats issus d'études multisites disponibles sur les leucémies infantiles dans la tranche d'âge la plus jeune et dans le voisinage le plus proche des installations nucléaires (en complément du Tableau 2).

Les études géographiques allemandes effectuées avant 2 000 avaient mis en évidence un risque élevé chez les enfants de 0-4 ans résidant à proximité des sites nucléaires, mais cette observation avait été attribuée par les auteurs à des taux particulièrement faibles

dans les zones témoins (Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997). Il faut noter que ces études géographiques allemandes avaient également montré une fréquence significativement élevée de leucémies chez les enfants de 0-4 ans résidant à moins de 5 km de sites potentiels : le risque relatif était de 4,2 sur la période 1980-91 (Keller et al. 1992) et de 3,8 sur la période 1980-95 mais n'était plus significatif sur la période 1991-1995 (2 cas observés) (Kaletsch et al. 1997) (Tableau 3).

En dehors des études allemandes, peu d'études ont analysé spécifiquement le risque de leucémies chez les 0-4 ans, en partie parce que les effectifs dans cette classe d'âge sont très faibles. Une étude de mortalité anglaise avait montré un risque relatif supérieur à un chez les 0-9 ans résidant à moins de 10 km d'une centrale (Cook-Mozaffari et al. 1987), mais cette observation n'a pas été confirmée par les études ultérieures effectuées en Grande-Bretagne (COMARE 2005). L'étude récente du comité COMARE montre un risque relatif de 1,25 (non significatif) pour les leucémies myéloïdes chez les enfants de 0-4 ans résidant à moins de 10 km de 15 sites nucléaires anglais (COMARE 2005). Une étude multisites française récente ne met pas en évidence d'excès de leucémies chez les enfants de 0-4 ans à proximité de 29 sites nucléaires (risque relatif de 0,97) (White-Koning et al. 2004).

Considérant les excès localisés, un excès de cas n'est retrouvé chez les 0-4 ans ni pour le site de Sellafield ni pour le site de Dounreay (aucun cas observé). Un risque relatif élevé a été retrouvé dans un rayon de 10 km autour du site de Burghfield pour les leucémies myéloïdes entre 0 et 4 ans, mais non significatif (COMARE 2005). A proximité de La Hague, l'explication d'une fréquence élevée observée chez les 0-24 ans dans un rayon de 10 km a été attribuée à un nombre de cas élevés de LLA dans la tranche d'âge 1-6 ans (Guizard et al. 2001).

Eléments apportés par une étude allemande récente

En 2003, une étude cas-témoins de grande taille a été lancée pour vérifier l'hypothèse suggérée par les études géographiques antérieures d'un excès de risque chez les enfants de 0-4 ans résidant à moins de 5 km des centrales nucléaires allemandes. Cette étude s'est focalisée spécifiquement sur les enfants de 0-4 ans et les centrales nucléaires. Elle a confirmé l'observation d'un risque de leucémies dans la zone 0-5 km deux fois plus élevé que celui de la zone au-delà de 5 km (OR=2,19, fondé sur 37 cas observés, $p<0,001$) pour l'ensemble de la période d'étude 1980-2003. Ce risque persistait lorsque les auteurs considéraient la période postérieure à celle des anciennes études (OR=1,78 ($p=0,03$) pour la période 1996-2003). Cette étude a également montré une diminution de la fréquence des leucémies de l'enfant avec la distance entre le lieu de résidence de celui-ci et une centrale nucléaire (Kaatsch et al. 2008).

C'est une étude de grande taille, comprenant 593 cas de leucémies et 1 766 témoins pour la seule tranche d'âge 0-4 ans. Cette étude présente néanmoins des limites. Des

questions peuvent être soulevées par rapport au mode de sélection des témoins, à la non-indépendance des échantillons par rapport aux études antérieures, ou à l'impact de l'inclusion du site de Kruemmel pour lequel l'existence d'un excès de leucémies infantiles est reconnue. Mais la limite majeure de cette étude est l'absence d'information individuelle en dehors de la distance. En effet, du fait d'un pourcentage élevé de données manquantes, cette étude n'a pu considérer aucune information complémentaire et l'analyse s'est limitée à la distance par rapport au site. Ainsi, ces résultats confirment et renforcent les résultats obtenus précédemment mais n'apportent aucune piste pour l'explication des excès de leucémies observés.

Dans une seconde partie de l'étude, les informations individuelles ont été recueillies au moyen de questionnaires et d'interviews téléphoniques afin d'être prises en compte dans de nouvelles analyses. L'objectif était alors de savoir si la relation observée dans la première partie de l'étude persistait après prise en compte de ces autres facteurs de risque potentiels. Les résultats n'ont pas encore été publiés dans une revue scientifique, mais les résultats sont accessibles dans un rapport disponible sur le site de l'Office fédéral de protection radiologique allemand (http://www.bfs.de/de/bfs/druck/Ufoplan/4334_KiKK_Teil2_T.pdf). Les grandes lignes de ce travail sont résumées ci-dessous.

Après sélection, 237 cas de leucémies, survenus entre 1993 et 2003, et 463 témoins ont été inclus dans cette seconde partie de l'étude. L'interview téléphonique a permis de recueillir des informations sur des facteurs divers : exposition aux rayonnements ionisants (activité professionnelle des parents dans une centrale nucléaire, radiologie diagnostique chez la mère et chez l'enfant, radiothérapie de l'enfant avant le diagnostic de cancer), liés à la grossesse (problème d'infertilité, prise de poids de la mère, infections de la mère, prise de médicaments de la mère, teinture des cheveux), liés à l'enfant (système immunitaire, poids/taille à la naissance, autotransplantation d'organes, traitements immunosuppresseurs, allaitement, vaccinations, allergies, contact avec des animaux, contacts sociaux de l'enfant), liés à l'utilisation de pesticides (herbicides, insecticides ou fongicides dans la maison ou le jardin/agriculture), historique résidentiel, données socio-économiques (profession, éducation, formation professionnelle, revenus et localisation des parents).

Le coefficient de régression associé à la distance par rapport aux centrales, obtenu dans la partie 2 sans prise en compte des autres facteurs de risque est très inférieur à celui obtenu dans la partie 1. Différents critères définis en préliminaire dans le plan d'analyse montrent que la population incluse dans la partie 2 ne constitue pas un sous-groupe représentatif de la population étudiée dans la partie 1 de l'étude. Par conséquent, les auteurs indiquent que la partie 2 ne peut servir à l'interprétation des résultats de la partie 1. La prise en compte des facteurs de risques potentiels n'a pas pu être évaluée.

Une limite importante ressortant de la partie 1 de l'étude allemande était l'exploitation purement descriptive d'une étude cas-témoins. La partie 2 devait permettre d'exploiter l'aspect analytique de cette étude grâce aux informations individuelles autres que la distance de résidence par rapport à une centrale. Cet aspect n'a pas pu être traité pour les raisons évoquées plus haut. Les auteurs mettent en avant un important biais de sélection pour la partie 2, notamment dû à un niveau social plus élevé chez les participants que chez les non participants, et à une faible participation dans les zones de moins de 5 km autour des centrales.

Une étude allemande récente confirme un excès de leucémies chez les enfants de 0-4 ans autour des centrales nucléaires du pays, déjà suggéré par des études antérieures. Une telle observation n'est pas confortée par les études effectuées dans d'autres pays. L'étude allemande ne fournit aucune piste d'explication à l'excès observé.

3.4 - Conclusions sur les études descriptives

De très nombreuses études ont été réalisées sur la question de la fréquence des leucémies chez les jeunes à proximité des installations nucléaires. Au total, la présente revue a permis de recenser près de 80 documents différents fournissant des résultats sur la fréquence des leucémies chez des jeunes de moins de 25 ans à proximité de 198 sites nucléaires situés dans 10 pays différents. Ces études présentent une grande diversité d'approches et des choix méthodologiques. La synthèse de toutes ces informations nécessite une approche critique, reposant sur des critères d'évaluation explicites.

En conclusion de la revue effectuée dans ce rapport, on peut retenir les points suivants :

- au niveau local, des excès de cas de leucémies infantiles reconnus existent en Grande-Bretagne à proximité des usines de retraitement de Sellafield et de Doureay, et en Allemagne à proximité de la centrale de Krümmel. Ces agrégats ont été retrouvés par de nombreuses études et persistent dans le temps. D'autres agrégats sont bien documentés, en particulier en Grande-Bretagne à proximité des sites d'Aldermaston et de Burghfield et en France à proximité de l'usine de retraitement de La Hague, mais les éléments actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence d'excès confirmés ;
- l'ensemble des études multisites actuellement disponibles ne montre pas d'augmentation de la fréquence des leucémies chez les 0-14 ans ou 0-24 ans à proximité des sites nucléaires ;

- l'hypothèse d'un excès de la fréquence des leucémies chez les enfants de 0-4 ans à proximité immédiate des installations nucléaires découle essentiellement des études effectuées en Allemagne. Néanmoins, il faut souligner que peu d'études ont fourni des résultats spécifiques pour cette tranche d'âge. Ce point mérite une attention particulière dans la mise en place des études futures.

En France, le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant permet depuis 1990 de réaliser des études de qualité sur la distribution spatiale et temporelle des cas de leucémies infantiles, ainsi que des recherches sur les causes possibles de ces leucémies. Ce Registre a permis d'effectuer deux études de grande taille sur les risques à proximité des sites nucléaires sur l'ensemble du territoire métropolitain. Ces études n'ont pas montré de fréquence élevée des leucémies à proximité des 29 sites considérés, que ce soit chez les enfants de 0-14 ans ou plus spécifiquement dans la tranche d'âge 0-4 ans (White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b).

La synthèse effectuée permet de dégager les enseignements suivants :

- il est important pour l'interprétation d'un excès de cas localisé de pouvoir replacer cette observation par rapport à la connaissance du risque de leucémies dans d'autres zones géographiques. Pour cela, il est préférable de réaliser des études multisites plutôt que des études locales. Ceci nécessite de disposer de données de surveillance systématiques, standardisées et exhaustives. Plus globalement, l'étude des risques autour des sites nucléaires doit être replacée dans le cadre plus général de l'épidémiologie environnementale des risques de cancers ;
- les critères d'évaluation proposés pour déterminer un excès reconnu reposent sur la reproductibilité de résultats significatifs suivant plusieurs approches, différents choix de zonage ou différentes périodes. La mise en place d'investigations complémentaires est donc nécessaire pour valider (ou non) l'existence d'agrégats de cas suspectés localement et pour éventuellement fournir des pistes d'explication ;
- la revue effectuée montre que les travaux réalisés sur les risques de leucémies autour des sites nucléaires sont nombreux et de natures diverses. Il apparaît important de maintenir une veille scientifique internationale sur les questions relatives aux risques pour la santé autour des installations nucléaires, et de développer la réalisation de synthèses des connaissances et de méta-analyses ;
- la plupart des études effectuées présentent des limites méthodologiques importantes. La mise au point de méthodologies permettant de s'affranchir de certaines limites des études de cluster s'est développée durant les dix dernières années. Les évolutions se situent à trois niveaux principaux : hypothèses

statistiques sous-jacentes, prise en compte des facteurs de confusion potentiels et rapprochement des systèmes de surveillance environnementaux et sanitaires. L'utilisation de ces méthodes devrait continuer à se développer dans le futur.

Enfin, il est important de rappeler les limites inhérentes aux études épidémiologiques descriptives. Ces études sont purement descriptives, c'est-à-dire qu'elles cherchent à mettre en évidence des variations de la fréquence des leucémies, mais ne permettent pas de fournir d'éléments vis-à-vis des causes potentielles des cas de leucémies. Ces limites doivent rester présentes à l'esprit pour éviter toute interprétation erronée des résultats. Pour fournir des éléments potentiels d'explication des agrégats de leucémies, il faut recourir à des études analytiques qui permettront de tester des hypothèses de causalité. Ces études sont détaillées en section 4.

4 - RECHERCHE DES FACTEURS EXPLICATIFS DES AGREGATS DE LEUCEMIES

A partir des années 90, des études ont cherché à identifier les facteurs susceptibles d'expliquer les excès de leucémies observés à proximité de certains sites nucléaires (Shleien et al. 1991). La plupart de ces études a été conduite en Grande-Bretagne, mais certaines ont également eu lieu en Allemagne, en France, aux Etats-Unis et au Canada. L'objectif ici n'a pas été de faire une revue exhaustive des données, mais de présenter les études principales et de faire le point sur les connaissances actuelles vis-à-vis des facteurs de risques suspectés. Les études épidémiologiques mises en place sont de nature et de protocoles divers : études géographiques, études cas-témoins, études de cohortes (Annexe 5). D'autres travaux ne relevant pas de l'épidémiologie ont également fourni des résultats intéressants, tels que des études dosimétriques ou radioécologiques (Annexe 7).

Dans cette partie sont examinées successivement les trois principales hypothèses avancées dans la littérature pour tenter d'expliquer l'observation d'un risque plus élevé à proximité de certaines installations nucléaires :

- hypothèse d'un lien avec l'exposition environnementale due aux rejets radioactifs ou chimiques des installations nucléaires ;
- hypothèse d'un lien avec l'exposition des pères aux rayonnements ionisants avant la conception des enfants ;
- hypothèse d'une cause infectieuse liée au brassage des populations.

La plausibilité d'un lien avec d'autres facteurs de risque suspectés de leucémies infantiles est également considérée.

4.1 - Hypothèse d'un impact environnemental des rejets des installations nucléaires

Le fonctionnement normal des installations nucléaires a pour conséquence des rejets d'effluents liquides et gazeux radioactifs et chimiques. A ces rejets de routine peuvent s'ajouter des rejets accidentels. La première hypothèse avancée pour expliquer l'observation d'excès de leucémies à proximité d'installations nucléaires est celle d'une exposition accrue (par rapport au bruit de fond) de la population riveraine en raison des rejets radioactifs de ces installations.

Le niveau, la nature et la composition des rejets de routine varient selon le type et la puissance de l'installation. Le niveau des rejets dépend également de la période, avec généralement une diminution importante au cours des dernières décennies. Les rejets peuvent être de nature radiologique ou chimique. Ils se composent de rejets gazeux *via* les cheminées et de rejets liquides *via* un émissaire en mer ou en rivière. Un contrôle des rejets des installations nucléaires et une surveillance de la contamination environnementale sont réalisés en France (Foulquier et al. 1998; Chartier et al. 2002). L'exposition des populations riveraines dépend du transfert des rejets des installations dans les différents compartiments de l'environnement (air, eau, sol, lait, légumes, viande, etc.). Les voies d'exposition de la population locale peuvent être multiples :

- exposition externe (due au dépôt sur le sol ou la plage, au panache, à la baignade) ;
- exposition interne *via* l'inhalation (dans le panache ou les embruns en bord de mer) ;
- exposition interne *via* l'ingestion (consommation d'eau, de lait, de poissons et de produits de la mer locaux, aliments terrestres, légumes, viande, etc.), ingestion accidentelle de sable ou de terre par les enfants en bas âge, etc.

L'exposition des individus va donc dépendre :

- d'une part, de la concentration en polluants issus de l'installation dans les différents compartiments de l'environnement (air, sol, eau, aliments). Elle peut être estimée soit par mesures soit par modélisation du transfert des rejets dans l'environnement. Dans le cas de polluants pouvant s'accumuler dans l'environnement, l'estimation de la concentration nécessite de reconstituer l'ensemble de l'historique du fonctionnement de l'installation ;
- d'autre part, du comportement des individus (mode de vie, temps passé, consommation alimentaire, débit respiratoire, proportion de produits locaux consommés, etc.). Il est nécessaire de reconstituer les comportements locaux et les modes de vie du passé, quelquefois sur plusieurs décennies (Rommens 1999).

4.1.1 Exposition environnementale due aux rejets radioactifs des installations nucléaires

Des travaux de natures très diverses ont cherché à apporter des éléments vis-à-vis de l'hypothèse d'une implication d'une exposition environnementale aux rayonnements ionisants dans l'explication d'excès de leucémies. Ces travaux ont été regroupés en trois catégories :

- études cas-témoins cherchant à identifier des facteurs comportementaux ou de mode de vie associés au risque de leucémies ;
- évaluations radioécologiques cherchant à estimer par calcul la dose ou le risque attribuable aux rejets des installations ;
- éléments issus d'études dosimétriques cherchant à mettre en évidence des indicateurs d'exposition élevée au sein de la population.

Etudes cas-témoins

Plusieurs études cas-témoins ont pris en compte des facteurs comportementaux susceptibles de conduire à une élévation de l'exposition aux rayonnements ionisants, tels que la fréquentation des plages par les enfants ou la consommation de poisson et fruits de mer locaux durant l'enfance (Gardner et al. 1990b; Urquhart et al. 1991; Roman et al. 1993; Pobel et al. 1997).

Gardner *et al.* ont étudié en 1990 le risque de leucémies chez les jeunes de 0-24 ans aux alentours de Sellafield en Angleterre (52 cas et 357 témoins). Cette étude n'avait pas mis en évidence d'association entre le risque de leucémies et la fréquentation des plages locales (Odds-Ratio OR=0,6) ou la consommation de poisson et fruits de mer locaux durant l'enfance (Gardner et al. 1990b).

Urquhart *et al.* ont étudié en 1991 le risque de leucémies chez les enfants de 0-14 ans aux alentours de Dounreay en Ecosse (52 cas et 357 témoins). Cette étude avait observé une association forte entre le risque de leucémies et la fréquentation des plages locales par les enfants durant l'enfance (OR=, p=0,04). Cependant cette étude était limitée par le nombre de cas ayant fréquenté des plages locales au moins une fois avant le diagnostic (5 cas) ainsi que par l'absence d'informations sur la fréquence de l'exposition. Cette étude n'avait pas montré d'association entre le risque de leucémies et la consommation de poisson et fruits de mer locaux durant l'enfance (Urquhart et al. 1991).

Pobel *et al.* ont étudié en 1997 le risque de leucémies chez les jeunes de 0-24 ans dans le Nord Cotentin (27 cas et 192 témoins). Dans cette étude, les auteurs avaient montré une association forte avec la fréquentation des plages environnantes par les enfants au moins une fois par mois (OR=2,9 *versus* moins d'une fois par mois, p<0,05). Une association était également observée pour la fréquentation des plages locales par les mères durant la grossesse (Pobel et al. 1997). Cette étude observait également une tendance à

l'augmentation du risque de leucémies avec la fréquence de consommation de poisson et fruits de mer locaux (OR=3,7, p=0,01) (Pobel et al. 1997), mais la provenance précise des poissons et fruits de mer n'était pas connue.

Aucune de ces études n'a montré d'association avec la consommation de fruits et légumes locaux.

En Allemagne, plusieurs études cas-témoins ont été mises en place suite à l'observation d'un excès de cas dans les villes de Elbmarsch et de Sittensen, mais n'ont pas fourni de résultats sur un lien potentiel entre le risque de leucémies et la consommation de produits locaux (Kaatsch et al. 1996 ; Kaletsch et al. 1997; Wichmann et al. 2004).

Les études cas-témoins présentent l'avantage de reposer sur des informations individuelles. Néanmoins, ces informations sont issues de questionnaires complétés par les parents et faisant appel à leur mémoire pour des périodes antérieures quelquefois de plus de 10 à 20 ans. De plus, les facteurs considérés ne constituent que des indicateurs indirects d'une éventuelle exposition environnementale à des isotopes radioactifs. Toute conclusion suggérant un lien causal entre le risque de leucémies et une contamination environnementale sur la base de ces études doit être considérée avec précaution, dans la mesure où les doses de rayonnements ionisants liées à ces comportements n'ont pas été estimées. Il est important également de souligner les faibles effectifs de ces études cas-témoins locales. Bien qu'elles considèrent généralement un très grand nombre de facteurs, elles portent sur quelques dizaines de cas au maximum. Ces effectifs limitent la puissance statistique de ces études et leur capacité à estimer précisément des relations avec des facteurs de risque de faible importance.

Des études cas-témoins autour de sites nucléaires ont montré des associations entre le risque de leucémies infantiles et la fréquentation des plages locales ou la consommation de poissons et de fruits de mer locaux. Néanmoins, ces associations ne sont pas retrouvées dans toutes les études et ces résultats doivent être interprétés avec précaution.

Evaluations radioécologiques

Des évaluations radioécologiques ont été effectuées à la suite d'excès de cas de leucémies de l'enfant rapportés à proximité des sites nucléaires de Sellafield (Black 1984; Simmonds et al. 1995; COMARE 1996), Dounreay (Dionan et al. 1986), Aldermaston et Burghfield (Dionan et al. 1987) en Grande-Bretagne et dans le Nord Cotentin en France (GRNC 1999b). Ces études ont cherché à estimer la dose à la moelle osseuse, qui est l'« organe » pertinent pour ce qui est du risque de leucémies.

Site de Seascale (West Cumbria, Angleterre)

En 1984, un excès de cas de leucémies était signalé chez les 0-24 ans dans le village de Seascale, à environ 5 km de l'usine de Sellafield (Black 1984). Une première étude radioécologique a été effectuée dès 1984 (Stather et al. 1984). Une seconde, plus complète, a été effectuée en 1995 (Simmonds et al. 1995 ; COMARE 1996). L'objectif était de quantifier le risque de leucémies radio-induites chez les jeunes de 0-24 ans dans la ville de Seascale, sur la base d'une estimation de doses la plus complète et la plus réaliste possible. L'étude a considéré les sources d'exposition suivantes :

- rejets de routine de Sellafield (1950-92) ;
- incendie de Windscale (ancien nom du site de Sellafield) en 1957 ;
- rejets de routine de l'installation Uranium Oxyde (1950).

Les auteurs ont considéré les voies possibles d'expositions d'origine marine (exposition externe sur la plage, inhalation de sable et d'embruns, consommation de poissons, crustacés et mollusques, ingestion accidentelle de sable) et aérienne (exposition externe, inhalation, consommation d'aliments terrestres, ingestion de terre). Une évaluation la plus représentative possible des comportements a été effectuée pour différents groupes d'âge, reposant sur des données nationales et éventuellement locales, si elles étaient disponibles. Pour estimer la dose collective, les auteurs ont eu recours à la création d'une « cohorte fictive », des jeunes de 0 à 24 ans nés à Seascale entre 1945 et 1992. La « cohorte » ainsi constituée comprenait 1 348 individus, suivis sur des durées de 1 (ceux nés en 1992) à 25 ans (ceux nés avant 1968). Les auteurs ont estimé la dose à la moelle osseuse associée à chaque année d'exposition durant l'enfance ainsi qu'à l'exposition *in utero*. Le calcul du nombre de cas attribuables à la dose utilisait des coefficients de risque dérivés du suivi épidémiologique des survivants d'Hiroshima et Nagasaki pour les expositions durant l'enfance (BEIR V 1990) et de l'étude anglaise « Oxford Survey of Childhood Cancer » pour les expositions *in utero* (Muirhead et al. 1989).

Les auteurs ont estimé que la dose à la moelle osseuse provenait à 80 % de la radioactivité naturelle, à 5 % de l'exposition médicale, à 6 % d'autres sources telles que l'accident de Tchernobyl ou les retombées d'essais atmosphériques et à environ 9 % des rejets de routine et accidentels de l'usine de Sellafield. Au total, sur l'ensemble de la « cohorte fictive » (1 348 individus), le nombre de cas attribuables aux rayonnements ionisants a été estimé respectivement à 0,46 pour l'ensemble des sources d'exposition et à 0,04 pour les rejets de l'usine de Sellafield (à comparer aux 12 cas enregistrés à Seascale entre 1955 et 1992). Les auteurs concluaient que l'excès de leucémies observé dans le village de Seascale ne pouvait pas être expliqué par l'exposition environnementale aux radiations (COMARE 1996).

Site de Dounreay (Ecosse)

En 1986, un excès de cas de leucémies a été annoncé chez les 0-24 ans à proximité de l'usine de retraitement de Dounreay. Cet excès était localisé principalement dans le quartier ouest de la ville de Thurso, à environ 10 km de l'usine (Heasman et al. 1986). Une évaluation radioécologique a été effectuée dès 1986 (Dionan et al. 1986). L'objectif était de quantifier le risque de leucémies radio-induites chez les jeunes de 0-24 ans dans la ville de Thurso. L'étude a considéré l'ensemble des rejets de l'usine de Dounreay de 1955 à 1985. La démarche utilisée par les auteurs est similaire à celle décrite ci-dessus pour Seascale : considération des différentes voies d'exposition possibles, évaluation représentative des comportements, reconstitution d'une « cohorte fictive » de la population des jeunes de 0 à 24 ans nés à Thurso entre 1950 et 1984, estimation de la dose à la moelle osseuse *in utero* et pour chaque année d'âge, utilisation de coefficients de risque dérivés de l'étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Au total, sur l'ensemble de la « cohorte fictive » (4 550 individus), les auteurs ont estimé le nombre de cas de leucémies attribuables à l'exposition aux radiations à 0,34 dont 79 % attribuables à la radioactivité naturelle, 0,3 % aux rejets de l'usine de Sellafield, 1,2 % aux rejets de l'usine de Dounreay, 12 % aux retombées des essais atmosphériques et 7,5 % aux expositions médicales (Dionan et al. 1986; COMARE 1988).

Une autre hypothèse avancée pour expliquer l'excès de leucémies reposait sur l'exposition possible à des particules radioactives provenant de l'usine de retraitement de Dounreay (limaille d'aluminium issue de l'usinage d'enveloppes d'éléments de combustible irradiés dans les années 1965). En effet, depuis 1984, une surveillance régulière des plages à proximité de Dounreay retrouvait chaque année de l'ordre d'une douzaine de particules métalliques radioactives de la taille d'un grain de sable (0,4 à 3 mm de diamètre). Une étude a alors été mise en place pour estimer les doses attribuables à l'ingestion d'une de ces particules, ainsi que l'effet éventuel sur la santé (COMARE 1999). Les résultats ont montré que, dans le cas où une telle particule serait ingérée, l'impact dosimétrique « corps entier » serait négligeable par rapport à la dose reçue chaque année en moyenne par un Britannique. Concernant le risque de leucémies chez l'enfant, le COMARE a cherché à estimer le nombre de particules qui devraient être ingérées par des enfants pour expliquer l'excès de leucémies autour de Dounreay. En considérant la tranche d'âge 0-24 ans, les estimations indiquaient que 25 000 particules ingérées seraient nécessaires pour entraîner 5 cas de leucémies radio-induites. Les auteurs ont donc conclu que cette piste d'explication n'était pas plausible pour expliquer l'agrégat de Dounreay (COMARE 1999).

Sites d'Aldermaston, Burghfield et Harwell (West Berkshire, Angleterre)

En 1987, un excès de leucémies a été signalé dans un rayon de 10 km des usines d'armement d'Aldermaston et Burghfield (Roman et al. 1987). Une évaluation radioécologique, commanditée par le Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (COMARE) a été effectuée dès 1987 (Dionan et al. 1987). L'objectif était d'estimer les doses à la moelle osseuse pour la population résidant autour des usines. L'estimation n'était pas limitée aux jeunes. L'étude a considéré les sources d'exposition suivantes :

- rejets de routine de Aldermaston + incidents (1952-85) ;
- rejets de routine de Burghfield + incidents (1970-85) ;
- rejets de routine de Harwell (1947-85).

Les voies d'exposition considérées étaient l'exposition externe, l'inhalation, l'ingestion d'aliments terrestres, la fréquentation des berges et la consommation de poisson et d'eau de la Tamise. L'estimation des comportements a été effectuée pour trois groupes d'âge, mais est assez peu détaillée. L'estimation de l'exposition a été réalisée pour différentes zones circulaires jusqu'à un rayon de 20 km. L'évaluation de la dose à la moelle osseuse a été effectuée pour chaque année comprise entre 1952 et 1984.

Les auteurs ont conclu que, dans un rayon de 5 km, la dose à la moelle osseuse attribuable aux rejets des sites nucléaires était au moins 1 000 fois inférieure à la dose due à l'exposition naturelle.

Installations nucléaires du Nord Cotentin (France)

La parution entre 1995 et 1997 de résultats d'études épidémiologiques sur le risque de leucémies chez les jeunes dans le Nord Cotentin (Viel et al. 1995; Pobel 1996; Pobel et al. 1997) a soulevé une vive polémique aux plans local et national. Plusieurs comités ou missions scientifiques ont alors été mis en place à la demande des Ministères de l'écologie et de la Santé (Comité scientifique pour une nouvelle étude épidémiologique dans le Nord Cotentin 1997; Spira et al. 1999). Une de ces missions consistait à réaliser le bilan des doses délivrées aux populations locales du fait du fonctionnement des installations nucléaires dans le Nord Cotentin, et à estimer le risque de leucémies associé à ces expositions. Ce travail a été assuré par le Groupe Radioécologie Nord Cotentin (GRNC), et a mobilisé plus de 50 experts originaires de divers organismes ou associations durant 2 ans. L'exposition a été reconstituée de la manière la plus complète et la plus réaliste possible en tenant compte de toutes les sources de rayonnements et de toutes les voies d'exposition possibles (Rommens et al. 2000). L'étude a considéré les sources d'exposition suivantes :

- rejets de routine de l'usine de La Hague + incidents (1966-1996) ;

- rejets de routine de la centrale de Flamanville (1985-1996) ;
- impact du centre de stockage en surface de déchets radioactifs de La Hague (1969-1996) ;
- impact de l'arsenal de Cherbourg (1958-1996).

L'approche radioécologique a consisté en une analyse rétrospective des rejets des installations nucléaires du Nord Cotentin et des mesures de radioactivité réalisées dans le cadre de la surveillance de l'environnement. Les concentrations de plus de 80 radionucléides ont été estimées par modélisation du transfert des activités rejetées dans l'environnement, en calant les résultats des modèles de transfert sur les mesures disponibles. Les niveaux d'activité ont été estimés dans tous les compartiments de l'environnement (air, eau, sol, aliments) impliqués dans le transfert des radioéléments vers l'homme, de façon à considérer l'ensemble des voies d'exposition : exposition externe (par le panache atmosphérique, le dépôt sur le sol, le sable des plages, la baignade en mer), exposition interne (par inhalation, ingestion d'aliments terrestres ou de produits marins, ingestion par inadvertance d'eau de mer ou de sable). En plus des rejets de routine, deux accidents ont été identifiés : le percement de la conduite de rejet en mer de l'usine de retraitement en 1979 et un incendie dans un silo de stockage de l'usine de retraitement en 1981. Les doses associées à ces expositions ont été mises en perspective avec celles dues aux retombées des essais nucléaires atmosphériques, à la radioactivité naturelle et aux expositions médicales diagnostiques (Figure 22).

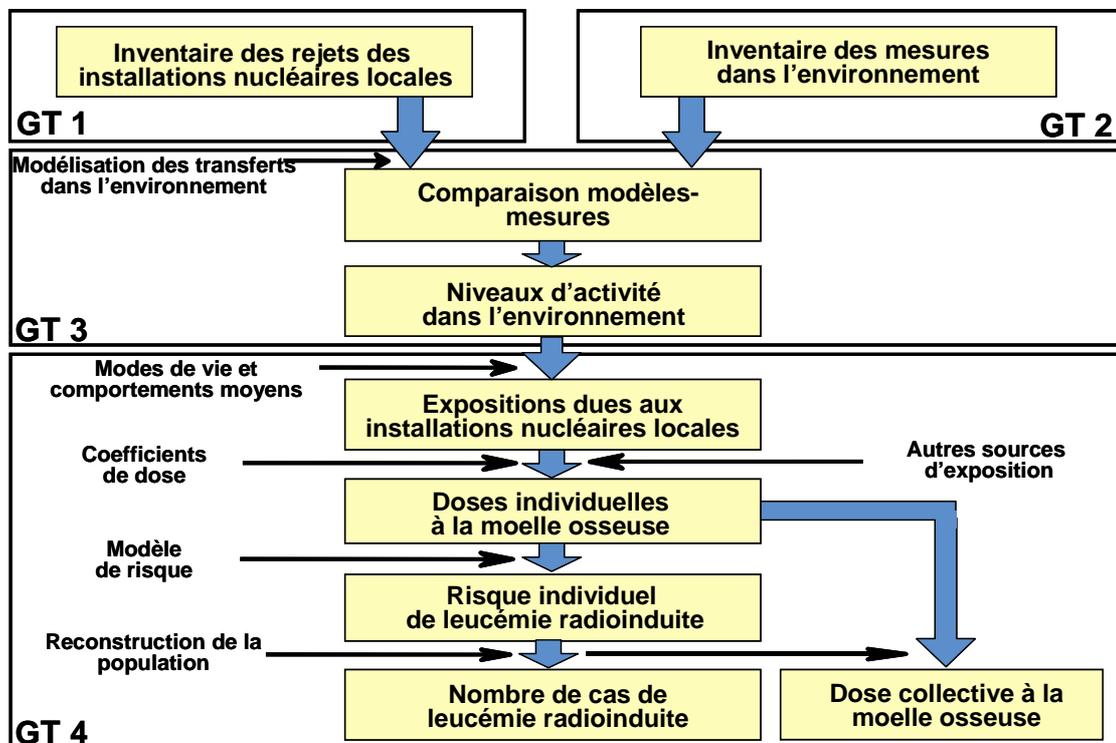


Figure 22 : représentation schématique de la méthodologie de l'étude radioécologique Nord Cotentin.

Pour permettre un parallèle avec les résultats épidémiologiques disponibles, l'étude radioécologique s'est focalisée sur l'estimation de la dose à la moelle osseuse et du risque de leucémies radio-induit dans la population des jeunes de 0-24 ans du canton de Beaumont-Hague entre 1978 et 1996. Une « cohorte fictive » a été reconstituée sur la base des données de naissance au sein du canton de 1954 et 1996 et des données de recensements de l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE). Un individu naissant dans la zone d'étude était supposé y résider jusqu'à son 25^e anniversaire ou jusqu'à fin 1996. En complément de ces données, les données de scolarisation dans les établissements publics du canton de Beaumont-Hague ont été utilisées pour estimer l'afflux transitoire de population qui s'est produit à l'occasion du « Grand Chantier de La Hague » entre 1982 et 1989. Au total, la cohorte reconstituée incluait 6 656 individus, pour un total de 69 308 années de suivi (GRNC 1999b). Pour estimer le risque de leucémies radio-induites, les auteurs ont utilisé un modèle dérivé de l'étude des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki (UNSCEAR 1994).

Le nombre total de cas de leucémies radio-induites au sein de la cohorte, attribuable à l'ensemble des sources d'exposition aux rayonnements ionisants durant l'enfance était de 0,835 (à mettre en perspective avec les 4 cas observés sur la même période). Le risque de leucémies radio-induites estimé sur l'ensemble de la cohorte fictive était attribuable à 74,1 % à la radioactivité naturelle, à 1,4 % à l'accident de Tchernobyl et aux retombées des essais atmosphériques, à 24,3 % à l'exposition médicale aux rayonnements ionisants et à 0,2 % aux rejets de routine des installations nucléaires locales. Les auteurs ont conclu que l'incidence élevée des cas de leucémies observée chez les jeunes vivant à proximité de l'usine de retraitement de La Hague ne pouvait être attribuée à l'exposition liée aux installations nucléaires locales. De plus, la réalisation de scénarios a montré que les niveaux d'exposition estimés ne permettaient pas d'expliquer les associations observées, dans le cadre d'une étude cas-témoins antérieure (Pobel et al. 1997), entre la « fréquentation intensive des plages locales par les enfants » ou la « consommation élevée de produits de la mer locaux » et le risque de leucémies (GRNC 1999a; Laurier et al. 2000). Tous les membres du GRNC ont approuvé la méthodologie de l'étude, mais plusieurs ont émis des réserves au sujet de l'interprétation des résultats, principalement vis-à-vis de l'application d'un modèle de risque issu de l'étude des survivants de Hiroshima et Nagasaki, et parce qu'il n'avait pas été tenu compte des incertitudes relatives aux mesures (GRNC 1999a; Lochard et al. 2000; Miserey et al. 2007).

Dans son rapport de 1999, le GRNC recommandait de mener des études complémentaires visant à combler certaines lacunes dans la connaissance de paramètres radiologiques, à quantifier les incertitudes associées à l'estimation de risque de leucémies, et à considérer des aspects autres que radiologiques (GRNC 1999a). Ces travaux ont été menés

dans le cadre d'une seconde mission du GRNC (Germain et al. 2004). Une analyse des incertitudes associées à l'estimation du risque de leucémies chez les jeunes de 0-24 ans du canton de Beaumont-Hague a été effectuée. L'incertitude sur 214 paramètres principaux (activités rejetées, concentrations environnementales, modes de vie, etc.) a été considérée sur la base de données existantes et d'avis d'experts. Deux approches, l'une probabiliste et l'autre possibiliste, ont été confrontées (Rommens et al. 2002). Au total, la prise en compte de l'ensemble des incertitudes sur les paramètres principaux conduisait à une variation du nombre de leucémies attribuables aux rejets des installations du Nord Cotentin entre 0,4 et 5 fois la valeur initiale estimée. Etant donné le nombre de paramètres impliqués dans l'estimation radioécologique, ces variations apparaissent très faibles. Les auteurs concluaient donc que les incertitudes sur les paramètres principaux ne remettaient pas en cause les conclusions du rapport de la première mission du GRNC (GRNC 2e mission 2002a).

Il convient de souligner que ces études radioécologiques sont des processus d'évaluation des risques (Annexe 7). Ces processus comprennent de nombreuses étapes, chacune nécessitant certains choix et/ou approximations. En particulier, les doses sont estimées en tenant compte de plusieurs hypothèses et comportent des incertitudes dont certaines sont difficilement quantifiables. De plus, l'application des modèles de risque à des niveaux d'exposition chronique aussi faibles est incertaine. Néanmoins, les résultats semblent cohérents, et les informations disponibles indiquent que l'hypothèse d'un rôle causal de l'exposition environnementale à la radioactivité ne suffit pas à expliquer la présence d'agrégats de cas de leucémies parmi les jeunes vivant à proximité d'installations nucléaires (Doll 1993; Bithell et al. 1994).

Les études radioécologiques effectuées en Grande-Bretagne et en France indiquent que les doses attribuables aux rejets radioactifs des installations nucléaires sont très inférieures à celles dues à l'exposition à la radioactivité naturelle et ne permettent pas d'expliquer les cas de leucémies observés.

Éléments issus d'études dosimétriques

Plusieurs publications ont pris en compte des éléments issus de mesures environnementales ou d'estimations dosimétriques pour discuter de la plausibilité d'un lien entre l'exposition de la population aux rejets des installations nucléaires et l'observation d'excès localisés de leucémies. Certains de ces éléments sont présentés ci-dessous.

En Allemagne

Il n'a pas été effectué d'étude radioécologique en Allemagne. Par contre, plusieurs méthodes permettant de détecter des contaminations antérieures ou actuelles par des rayonnements ionisants ou des radionucléides incorporés ont été mises en œuvre pour évaluer l'hypothèse d'un lien entre l'agrégat de leucémies observé dans la ville d'Elbmarsch et l'exposition de la population du fait des rejets de routine ou accidentels de la centrale de Krümmel et du site de recherche de Geesthacht (Wichmann et al. 2004).

Des prélèvements de poussières dans des greniers de cinq maisons de Elbmarsch ont mis en évidence des concentrations mesurables de transuraniens émetteurs alpha (plutonium-238/239/240, americium-241). Les auteurs attribuaient la présence de ces radionucléides à un accident supposé sur le site de Geesthacht le 12 septembre 1986 (Schmitz-Feuerhake et al. 2003; Schmitz-Feuerhake et al. 2005). Par ailleurs, des concentrations nettement plus élevées ont été mesurées dans une autre zone de la région Schleswig-Holstein. Il a donc été conclu que la découverte de transuraniens dans la poussière de combles de vieux bâtiments d'Elbmarsch ne constituait pas une preuve de libération durable ou répétée de combustible nucléaire en provenance de l'installation nucléaire de Geesthacht (Wichmann et al. 2004).

Une comparaison a montré que les rejets du site de Savannah River (Etats-Unis) dépassaient de plusieurs ordres de grandeur ceux du site de Krümmel (Grosche et al. 1999). Les doses attribuables à l'exposition au tritium étaient très faibles (inférieures à 0,001 mSv, en Allemagne comme aux Etats-Unis). Aucun excès de leucémies n'ayant été observé autour du site de Savannah River, les auteurs concluaient que les rejets de tritium ne permettaient pas d'expliquer l'agrégat observé à proximité de Krümmel. Cependant cette conclusion a été critiquée en raison de l'absence de données individuelles sur les doses et sur d'autres facteurs de risque potentiels des leucémies (Blettner 1999).

Des mesures d'incorporation de tritium et de carbone-14 dans des végétaux ont été effectuées sur des sections d'arbres. Alors que l'influence des essais nucléaires aériens et de l'accident de Tchernobyl est nettement visible sur tous les échantillons, rien n'indique une contamination supplémentaire dans les échantillons de Elbmarsch après la mise en service du réacteur de Krümmel (Wichmann et al. 2004).

Des mesures d'incorporation de tritium et de carbone 14 ont été effectuées sur des personnes *via* des mesures anthroporadiométriques et des méthodes de détection dans les urines. Les résultats n'ont indiqué aucune contamination importante antérieure due aux installations nucléaires de Krümmel et Geesthacht, mais les analyses portaient sur de très faibles effectifs (5 habitants d'Elbmarsch et 7 témoins) (Wichmann et al. 2004).

Des analyses cytogénétiques ont été entreprises pour comparer la fréquence des aberrations chromosomiques stables (dicentriques) dans les lymphocytes au sein de la population résidant à Elbmarsch avec celle d'une population témoin (voir Annexe 8). Une première étude (Dannheim et al. 1997; Schmitz-Feuerhake et al. 1997) a considéré 21 adultes résidant ou ayant résidé à Elbmarsch, dont 7 étaient parents d'enfants leucémiques. Le groupe témoin était constitué de 25 personnes saines vivant à 100 km de Kruemmel. Pour ce groupe, il n'était pas fait mention de parents d'enfants leucémiques. Une seconde étude (Bruske-Hohlfeld et al. 2001) a analysé la fréquence de dicentriques chez 42 enfants de la région d'Elbmarsch et de 30 enfants témoins résidant à plus de 100 km de la centrale. La première étude a montré un taux de dicentriques plus élevé chez les habitants d'Elbmarsch que dans le groupe témoins, tandis que l'autre, effectuée sur les enfants, n'a pas mis en évidence de différence significative. Néanmoins, si l'aberration chromosomique de type dicentrique est spécifique des rayonnements ionisants, elle ne constitue pas dans ce cas un indicateur idéal car elle n'est le reflet que d'une exposition relativement récente. Cette méthode de dosimétrie biologique présente des limites quant à l'estimation de doses dues à des expositions environnementales, qui peuvent expliquer les différences observées entre les deux études (Annexe 8). D'autre part, les taux de dicentriques obtenus par les deux études dans la population d'Elbmarsch sont relativement faibles et de l'ordre des valeurs de bruit de fond décrites dans la littérature (Bauchinger 1995). Dans le rapport de 2004 synthétisant l'ensemble des résultats disponibles sur la recherche des causes de l'agrégat de leucémies d'Elbmarsch, les auteurs concluaient que les résultats des études sur les taux de dicentriques ne permettaient pas d'affirmer que l'exposition aux rayonnements ionisants de la population d'Elbmarsch avait été plus élevée que dans la zone témoin au cours des dernières années (Wichmann et al. 2004).

Aux Etats-Unis et au Royaume-Uni

Aux Etats-Unis, Mangano *et al.* ont effectué des mesures de strontium-90 dans les dents de lait de 2 089 enfants âgés de 5 à 13 ans. Ils observaient des concentrations plus élevées chez les enfants des comtés situés à moins de 60 km d'une centrale nucléaire par rapport aux autres comtés du même état (Mangano et al. 2003a). Ces résultats sont en désaccord avec une étude britannique ne montrant pas de corrélation significative entre les mesures de strontium-90 dans les dents et la distance par rapport à l'usine de Sellafield (O'Donnell et al. 1997; Hodgson et al. 2004).

Une revue de l'ensemble des analyses radiologiques effectuées en Grande-Bretagne entre 1957 et 2003 sur des membres du public non exposés professionnellement aux rayonnements ionisants a été publiée récemment (Hodgson et al. 2004). Cette revue incluait des résultats issus d'autopsies, d'examen anthropogammamétriques « corps entier » ou partiels, de mesures sur des dents, des fœtus, et des analyses radiotoxicologiques urinaires. Concernant les résultats d'autopsies, des concentrations

plus élevées de plutonium 239+240 étaient observées dans l'ouest de la Cumbria (région de Sellafield), mais les auteurs soulignaient que les niveaux étaient très faibles et ne pouvaient expliquer l'excès de risque de leucémies observé à Seascale.

Les éléments présentés ci-dessus sont issus d'approches et de méthodes diverses. Tous ont pour but d'indiquer une exposition particulière de la population voisine des sites nucléaires : présence de radionucléides suggérant un rejet accidentel ou gradient de dose suggérant l'impact des rejets de routine d'une installation. Néanmoins, ces résultats sont sujets à des limites importantes (seuils d'interprétation des mesures, focalisation sur des radionucléides spécifiques sans considérer l'ensemble des sources d'exposition, suspicion de contamination mais pas d'évaluation de la dose potentielle aux populations, etc.). Leur interprétation doit donc être faite avec précaution.

Plusieurs travaux dosimétriques ont été effectués en Allemagne pour vérifier l'hypothèse de l'existence d'un rejet accidentel ancien associé au site de recherche de Geehsthacht. Les éléments actuellement disponibles sur l'exposition de la population due aux rejets radioactifs des installations de Krümmel et de Geehsthacht ne permettent pas d'expliquer l'agrégat de cas observé à Elmarsch.

4.1.2 Exposition environnementale due aux rejets chimiques des installations nucléaires

Les installations nucléaires rejettent non seulement des effluents radioactifs dans l'environnement mais également des effluents chimiques. La nature et le niveau de ces rejets varient selon le type d'installation.

Peu d'études se sont intéressées à l'impact environnemental de ces rejets chimiques. Des études ont été conduites aux Etats-Unis à la fin des années 90 sur les rejets issus de l'usine d'armement nucléaire de Rocky Flat (Colorado), du centre de recherches d'INEEL (Idaho) et du site de Savannah River (Caroline du Sud) (Rommens 2001). Ces études reposaient sur un recensement des substances chimiques utilisées et leur possible rejet dans l'environnement. Aucune de ces études n'a porté spécifiquement sur la recherche de substances leucémogènes.

En Grande-Bretagne, le rapport COMARE 4 a considéré la possibilité que des expositions aux produits chimiques rejetés par l'installation de Sellafield (Cumbria) puissent être liées aux cas de leucémies observés dans le village de Seascale. L'inventaire de tous les produits chimiques utilisés sur le site de Sellafield a été établi par l'exploitant BNFL, en essayant de remonter aussi loin que possible dans le passé. Une sélection des principaux polluants a ensuite été dressée sur la base des quantités utilisées et de la toxicité potentielle de ces substances. Les auteurs analysent les listes de ces substances et

concluent qu'elles « ne donnent aucune indication préoccupante d'une potentielle mutagénicité particulière » (COMARE 1996). Les auteurs soulignent également que l'exposition potentielle à des rejets chimiques issus de l'installation de Sellafield ne permet pas d'expliquer le fait que l'incidence des leucémies soit plus élevée dans le village de Seascale que dans les villages voisins soumis aux mêmes niveaux de rejets. Une étude complémentaire s'est intéressée à l'exposition professionnelle des pères aux produits chimiques. Elle n'a pas permis de mettre en évidence une relation significative entre une exposition particulière et les cas de leucémies observés chez les enfants (HSE 1993).

Dans le cadre de sa deuxième mission, le GRNC a également effectué une analyse de l'impact des rejets chimiques des installations nucléaires du Nord Cotentin (GRNC 2e mission 2002b; Mercat-Rommens et al. 2005). Un inventaire des substances chimiques utilisées a été effectué, et a abouti à une liste de 63 substances pour lesquelles des rejets environnementaux existaient. Pour certaines de ces substances (formaldéhyde, hydrazine, dioxines, etc.), des indications de potentiel leucémogène existaient dans la littérature scientifique reposant la plupart du temps sur des résultats expérimentaux isolés. Aucune de ces substances n'était un leucémogène reconnu, et aucune relation dose-réponse n'existait pour les leucémies (GRNC 2e mission 2002b).

Aucune étude n'a permis d'estimer un risque potentiel de leucémies infantiles associé aux expositions environnementales dues aux rejets chimiques des installations nucléaires. Néanmoins, ces études ont une portée particulièrement limitée du fait de la pauvreté de connaissance sur les substances potentiellement leucémogènes.

4.1.3 Discussion sur l'hypothèse d'un lien entre les expositions environnementales dues aux rejets des installations nucléaires et le risque de leucémie

Les différents travaux effectués pour évaluer l'impact des rejets des installations nucléaires sont de natures très diverses. Chaque type d'approche (épidémiologique cas-témoins, radioécologique, dosimétrique) comporte des limites qui sont rappelées plus haut. Ces limites doivent être présentes à l'esprit lors de l'interprétation des résultats.

L'exposition de la population dépend de deux composantes : la concentration dans les différents milieux (aliments, air, eau, etc.), et l'importance des contacts des individus avec ces différents milieux (comportement, temps passé, consommation, etc.). Il est important pour permettre une interprétation causale sur les risques attribuables à une exposition de considérer ces deux composantes, ce que ne permettent de faire ni les études cas-témoins effectuées jusqu'à présent ni les études se basant uniquement sur des mesures de la radioactivité dans l'environnement. Les études reposant sur des estimations dosimétriques individuelles (anthropogammamétrie, dosimétrie biologique,

etc.) prennent en compte ces deux composantes mais sont parfois limitées par la sensibilité des méthodes de détection, par le nombre et le type des mesures disponibles et par la variabilité importante des taux de référence. L'approche radioécologique considère ces deux composantes, mais comporte de très nombreuses approximations et les résultats ne doivent être interprétés que comme des indicateurs d'ordre de grandeur des doses et des risques attribuables.

Les niveaux d'exposition dus aux rejets des installations nucléaires sont *a priori* très faibles. C'est ce que confirment les études radioécologiques en montrant que les doses attribuables aux rejets radioactifs sont très inférieures à celles dues aux sources de radioactivité naturelles. Ces doses sont principalement associées à des contaminations internes chroniques dues à l'incorporation de radioéléments. On dispose aujourd'hui de peu d'informations directes sur les effets sanitaires potentiellement associés à ce type d'exposition. Les modèles de relation dose-réponse disponibles pour estimer le risque de leucémies sont issus d'études ayant considéré des populations exposées à de fortes doses de rayonnement externe délivrées sur de très courtes durées (par exemple les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki). L'application de ces modèles pour évaluer les risques associés à de faibles doses délivrées par contamination interne de façon chronique comporte des incertitudes importantes. A l'IRSN, deux programmes de recherche en cours sont spécifiquement orientés vers les expositions chroniques. Démarré en 2001, le programme ENVIRHOM (<http://net-science.irsn.org/scripts/net-science/publigen/content/templates/show.asp?P=1720&L=FR>) (IRSN 2008a) a pour objectif de permettre une meilleure connaissance des effets observés après une exposition chronique à certains radionucléides (uranium, césium, ...) à la fois au niveau de l'environnement (faune et flore) et au niveau de l'homme (IRSN). Le programme européen Alpha-Risk (<http://www.alpha-risk.org/>) (IRSN 2006; IRSN 2008b), mis en place en 2005, regroupe de vastes études épidémiologiques et a pour but d'améliorer la quantification des risques de cancer ou de maladies non cancéreuses associés aux expositions multiples, externes ou internes (Uranium, Plutonium, radon et ses descendants) en tenant compte de la nature des radionucléides et de la dose à l'organe, permettant ainsi de préciser les effets sanitaires d'expositions chroniques, faibles et étalées dans le temps. Ce programme permettra ainsi de mieux décrire le risque de leucémies en fonction de la dose à la moelle.

La dispersion des rejets gazeux d'une installation nucléaire dans l'environnement dépend essentiellement des caractéristiques géographiques et météorologiques locales. La distribution spatiale des doses dues à ces rejets peut s'avérer très différente de cercles concentriques, mais peut néanmoins être modélisée selon une logique géographique. C'est ce principe qui a été appliqué dans une étude descriptive réalisée en France en 2006 pour définir les zones d'études autour de 23 sites nucléaires (Evrard et al. 2006b). Pour ce qui est des doses dues aux rejets liquides, la situation est très différente. Celles-ci vont dépendre principalement du comportement individuel (consommation

alimentaire, lieux d'approvisionnement, etc.) et des pratiques agricoles et commerciales locales (proportion d'autoconsommation, type de cultures, systèmes d'irrigation et d'abreuvement du bétail, zones de pêche, circuit de commercialisation des produits locaux, etc.). Les hypothèses nécessaires à l'estimation des doses reçues par la population voisine deviennent alors beaucoup plus compliquées et il est peu probable que les doses dues aux rejets liquides suivent une logique géographique ou varient simplement avec la distance par rapport au site. Les études épidémiologiques descriptives du risque de leucémies fondées sur la distance par rapport à un site ne permettent donc aucune inférence vis-à-vis d'un lien avec l'exposition due aux rejets liquides (qu'il s'agisse de rejets radioactifs ou chimiques). De même pour les études reposant sur la mesure du strontium-90 dans les dents de lait (O'Donnell et al. 1997; Mangano et al. 2003a). Le lait de vache est *a priori* la voie d'incorporation majeure de ce radionucléide et la distribution géographique des doses va donc dépendre des réseaux de distribution laitiers plutôt que de la distance par rapport à un site nucléaire.

4.2 - Hypothèse d'un lien avec l'exposition professionnelle des parents

4.2.1 Hypothèse de Gardner

En 1990, Gardner *et al.* ont publié les résultats d'une étude cas-témoins dans laquelle les auteurs regardaient si l'excès de leucémies infantiles localisé à Seascale dans le district du West Cumbria (Grande-Bretagne) pouvait être associé à des facteurs de risque en relation avec la proximité de la centrale nucléaire de Sellafield (Gardner et al. 1990a; Gardner et al. 1990b). L'étude incluait 52 cas de leucémies et 22 cas de LNH diagnostiqués chez les jeunes de moins de 25 ans nés dans le West Cumbria, ainsi que 1 001 témoins. Les auteurs ont conclu que lorsque les pères étaient employés à la centrale au moment de la conception, les enfants avaient un risque accru de leucémies et LNH (RR=2,8 ; IC-95 % : 1,04-7,4). De même, les enfants dont les pères avaient reçu une dose externe totale de rayonnements ionisants de 100 mSv ou plus avant la conception présentaient un risque élevé de leucémies ($RR_{\geq 100\text{mSv}} = 6,2$; IC-95 % : 1,5-28,8). Pour les auteurs, ces résultats suggéraient le caractère leucémogène pour la descendance de l'exposition professionnelle externe aux rayonnements ionisants des pères avant la conception, hypothèse connue sous le nom d'« hypothèse de Gardner ».

En 1993, Roman *et al.* se sont également intéressés à la question de la relation entre risque accru de leucémies chez les enfants et emploi du père dans l'industrie nucléaire (Roman et al. 1993). Leur étude incluait 54 enfants atteints de leucémies ou LNH, âgés de moins de 5 ans, nés et résidant au moment du diagnostic près des installations nucléaires d'Aldermaston and Burghfield (Grande-Bretagne), ainsi que 324 témoins. Les auteurs ont montré un risque plus élevé de leucémies pour les enfants dont les pères avaient été exposés aux rayonnements ionisants avant la conception mais leurs conclusions étaient

basées seulement sur 3 cas et 5 témoins (RR=9,0 ; IC-95 % : 1,0-107,8), ce qui laisse supposer que ce résultat pouvait être dû au hasard. Les auteurs n'avancent pas l'hypothèse d'une exposition externe comme cause de ce risque élevé mais plutôt une contamination interne de nature radioactive ou chimique dont la dose externe mesurée serait le marqueur (Roman et al. 1993).

Les conclusions de l'étude de Gardner (Gardner et al. 1990b) ont été critiquées pour plusieurs raisons (Doll et al. 1994). Tout d'abord, aucun excès de leucémies n'a été observé dans le reste du Cumbria où ont pourtant eu lieu plus de 90 % des naissances parmi les employés de Sellafield (Draper et al. 1993). D'autre part, les données sur les enfants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki n'ont pas montré d'augmentation de l'incidence des leucémies (Yoshimoto et al. 1990; Neel et al. 1991) alors que les doses reçues par les survivants des bombes étaient supérieures à celles reçues par les travailleurs de Sellafield (Doll et al. 1994; Little et al. 1995). Enfin, d'autres études cas-témoins se sont intéressées au rôle de l'exposition professionnelle des pères aux rayonnements ionisants avant conception sans réussir à établir de preuve claire d'un lien entre cette exposition et le risque de leucémies pour la descendance : Urquhart et al., autour de l'installation nucléaire de Dounreay (Ecosse, étude fondée sur 14 cas de leucémies ou LNH chez des enfants âgés de moins de 15 ans et 55 témoins) (Urquhart et al. 1991), Kinlen *et al.* en Ecosse (Grande-Bretagne, étude fondée sur 1 024 jeunes de moins de 25 ans atteints de leucémies, 237 jeunes atteints de LNH et 3 783 témoins) (Kinlen et al. 1993a); Mc Laughlin *et al.* en Ontario (Canada, étude fondée sur 112 cas de leucémies âgés de moins de 15 ans et 890 témoins) (Mc Laughlin et al. 1993b) et Michaelis *et al.* en Allemagne (deux études cas-témoins, pour un total de 2 358 cas et 2 588 témoins) (Michaelis 1998). Toutes ces études ont rejeté l'hypothèse de Gardner.

En 1997, Draper *et al.* (Draper et al. 1997a) ont publié les résultats d'une étude cas-témoins dont l'objectif était de tester l'hypothèse de Gardner. Cette étude portait sur 35 949 cas de cancers diagnostiqués en Grande-Bretagne chez des enfants entre 1952 et 1986 et 38323 témoins. Les cas de l'étude de Gardner *et al.* (Gardner et al. 1990b) avaient été exclus. Les résultats ont montré que le risque de leucémies était significativement plus élevé chez les enfants dont le père travaillait dans le secteur nucléaire (RR=1,77 ; IC-95 % : 1,05-3,03) mais ce risque n'était pas associé à la dose cumulée avant la conception. En fait, l'association était plus forte pour le groupe non exposé ou exposé à des doses inférieures au niveau de détection. L'exposition de la mère a aussi été étudiée, mais avec seulement quatre cas et un témoin et les calculs de risque n'ont pas été faits. Les auteurs ont conclu en rejetant l'hypothèse de Gardner et soupçonnaient un agent infectieux oncogène résultant d'un fort brassage de population.

Deux études de cohorte se sont également intéressées à l'hypothèse de Gardner. En 1999, Roman *et al.* ont publié les résultats d'une étude de cohorte incluant 39 557 enfants dont le père était employé dans l'industrie nucléaire et 8 883 enfants dont la

mère était employée dans l'industrie nucléaire en Grande-Bretagne (Roman et al. 1999). Les auteurs se sont intéressés au risque de leucémies chez les jeunes de moins de 25 ans. Les résultats montrent un excès de risque significatif pour la leucémie chez les enfants dont les pères ont reçu une dose totale de radiations externes de plus de 100 mSv mais ces résultats sont basés seulement sur trois cas, dont deux étaient déjà inclus dans l'étude de Gardner *et al.* (Gardner et al. 1990b), ce qui ne permet pas de conclure à la validité de l'hypothèse. En 2002, une étude de cohorte dont l'objectif était d'examiner si les enfants des pères employés par l'installation nucléaire de Sellafield présentaient un risque élevé de leucémies a été publiée (Dickinson et al. 2002b). Tous les enfants nés vivants en Cumbria (région de Sellafield, Grande-Bretagne) entre 1950 et 1991 ont été inclus dans cette cohorte et suivis jusqu'à leur 25^e anniversaire. Cette étude a montré une augmentation du risque de leucémies ou LNH chez les enfants dont le père était employé à Sellafield (RR=1,9 ; IC-95 % : 1,0-3,1). Les auteurs ont retrouvé une relation avec la dose totale reçue avant la conception (RR_{100mSv} = 1,6 ; IC-95 % : 1,0-2,2), mais sur les 13 cas considérés, 10 étaient déjà inclus dans l'étude de Gardner *et al.* (Gardner et al. 1990b). Ces deux études ne doivent donc pas être considérées comme indépendantes.

Enfin en 2003, les données utilisées par Draper *et al.* dans leur étude cas-témoins (Draper et al. 1997a) ont été de nouveau analysées, après correction et mise à jour de la dosimétrie (Sorahan et al. 2003). L'analyse a aussi été faite en tenant compte de différentes périodes d'exposition chez les pères. Le risque de leucémies ou LNH était significativement élevé chez les enfants dont les pères étaient potentiellement exposés aux rayonnements ionisants au moment de la conception (RR=2,34 ; IC-95 % : 1,31-4,18) ou au moment du diagnostic (RR=2,26 ; IC-95 % : 1,22-4,19) mais devenait non significatif chez les enfants dont les pères avaient arrêté l'exposition au moment de la conception. Par manque d'effectifs, aucun risque n'a pu être calculé après exposition de la mère. Enfin, comme pour l'étude de Draper *et al.* (Draper et al. 1997a), l'étude n'a pas mis en évidence de relation dose-effet et les auteurs ont conclu que ces nouvelles analyses ne permettaient pas de confirmer l'hypothèse de Gardner (Sorahan et al. 2003).

4.2.2 Autres hypothèses avancées sur l'exposition des pères avant la conception

Contamination interne

Peu d'études se sont intéressées à l'exposition interne aux rayonnements. Les résultats préliminaires de l'Oxford Survey of Childhood Cancers (étude cas-témoins réalisée en Grande-Bretagne), ont été publiés en 1993 (Sorahan et al. 1993). Les cas (n=15 279) étaient des enfants décédés d'un cancer entre 1953 et 1981. Les auteurs ont évalué l'exposition professionnelle du père aux radiations externes dans les six mois avant la conception ainsi que l'exposition interne potentielle à des radionucléides. Si le risque de décès par cancer d'un enfant était proche de 1 lorsque le père avait reçu une exposition externe, il était significatif lorsque le père avait potentiellement reçu une exposition

interne (RR=2,87 ; IC-95% : 1,15-7,13 ; 27 cas et 10 témoins). Deux ans plus tard, les mêmes auteurs ont publié une seconde analyse sur cette étude (Sorahan et al. 1995), s'intéressant plus spécifiquement aux leucémies de l'enfant en rapport avec des professions exposant les parents aux radiations (radiologues, chirurgiens, vétérinaires, dentistes, travailleurs du nucléaire). Les auteurs conclurent que ces nouveaux résultats ne montraient pas de lien entre l'exposition du père avant la conception (radiation externe ou contamination interne potentielle) et le décès par leucémies de l'enfant.

Dans une étude cas-témoins anglaise (Draper et al. 1997a), Draper *et al.* avaient comparé, parmi les pères exposés aux radiations, ceux qui étaient surveillés pour une contamination interne potentielle (9 cas, 7 témoins) à ceux qui ne l'étaient pas (31 cas, 31 témoins). Le risque de développer une leucémie pour la descendance était plus élevé chez les pères surveillés pour la contamination interne (RR=2,52 ; IC-95 % : 0,76-9,09) que chez les pères non surveillés (RR=1,63 ; IC-95 % : 0,91-2,93), mais les résultats n'étaient pas significatifs. Plus tard, dans une lettre écrite en réponse à un commentaire sur la prise en compte de la contamination interne (Busby et al. 1998), Draper souligna que la possibilité que les résultats de Gardner *et al.* puissent être dus à une contamination interne avait été étudiée en détail par le Health and Safety Executive (HSE 1993; HSE 1994) mais que leurs conclusions n'allaient pas dans ce sens.

Exposition aux produits chimiques avant la conception

L'exposition des pères à des composés chimiques a aussi été étudiée à travers des études conduites autour du site de Sellafield (COMARE 1996). Chez les adultes, des expositions professionnelles à des composés comme le benzène sont des facteurs de risque reconnus de leucémies. Mais, après prise en compte des données d'exposition des pères ou des rejets dans l'environnement, il n'a pas été trouvé de lien entre ces expositions et les cas de leucémies chez les enfants. Les auteurs concluent que l'exposition à des produits chimiques ne peut pas expliquer les excès observés à Seascale.

4.2.3 Discussion sur l'hypothèse d'un lien avec l'exposition des parents

En 2002, le septième rapport du comité COMARE a porté spécifiquement sur l'exposition des parents aux rayonnements ionisants et le risque de cancer chez les enfants (COMARE 2002). Ce rapport présente une synthèse des recherches biologiques et génétiques investiguant les mécanismes biologiques potentiels pouvant expliquer les effets observés chez les enfants de parents ayant été exposés aux rayonnements ionisants, ainsi qu'une synthèse des études épidémiologiques sur la descendance des travailleurs dans le domaine des rayonnements ionisants. Le rapport COMARE 7 (COMARE 2002) souligne que les études épidémiologiques récentes indiquent que les enfants dont le père travaille dans le domaine des rayonnements ionisants (industrie nucléaire ou secteur médical) ont un risque de leucémies accru par rapport aux autres enfants. Néanmoins, il précise que

des résultats similaires ont été trouvés dans d'autres secteurs de l'industrie (métiers en rapport avec le bois, exposition au tétrachlorure de carbone ou au benzène, (Mc Kinney et al. 1991)).

In fine, la prise en compte de l'ensemble des résultats aujourd'hui disponibles conduit à l'abandon de l'hypothèse de Gardner (Wakeford et al. 2000; COMARE 2002; Wakeford 2003). La conclusion du comité COMARE sur ce sujet est l'absence de preuve d'un lien causal entre l'exposition externe professionnelle des parents aux rayonnements ionisants et le risque de cancer pour la descendance (COMARE 2002).

La prise en compte des résultats disponibles aujourd'hui a conduit à l'abandon de l'hypothèse de Gardner qui suppose un risque de leucémies plus élevé chez les enfants dont les pères ont reçu une dose externe totale de rayonnements ionisants de plus de 100 mSv avant la conception.

4.3 - Hypothèse infectieuse

4.3.1 Agents infectieux

L'hypothèse d'une infection pouvant être à la base du processus oncogène a été évoquée compte tenu de la notion de leucémies d'origine virale chez l'animal (chat, bovin, volailles) (Penrose 1970) et de l'implication chez l'homme du virus Epstein-Barr dans la genèse du lymphome de Burkitt et du virus HTLV1 dans une forme spécifique de LAL T de l'adulte (Greaves et al. 1993). D'autre part, le pic de déclenchement des leucémies, qui survient entre 2 et 5 ans, correspond aussi au pic des infections banales de l'enfance dans le cadre d'une immunité en cours d'acquisition. Certaines études ont mis en évidence des variations saisonnières sur l'incidence de la leucémie (Westerbeek et al. 1998; Ross et al. 1999; Feltbower et al. 2001; Karimi et al. 2003) pouvant être compatibles avec leur origine infectieuse. Cependant, cette variation saisonnière n'a pas été retrouvée, ni pour le mois de naissance ni pour celui du diagnostic dans une étude anglaise incluant 15 000 cas de leucémies infantiles (Higgins et al. 2001). L'hétérogénéité spatiale et temporelle de l'incidence des leucémies retrouvée par certains auteurs (Gilman et al. 1995; Petridou et al. 1997a; Dockerty et al. 1999a; Gustafsson et al. 1999; Birch et al. 2000; Mc Nally et al. 2002; COMARE 2006) supporterait également de façon indirecte l'hypothèse d'une origine infectieuse des leucémies.

Plusieurs hypothèses concernant l'origine infectieuse ont été avancées :

1. hypothèse de Kinlen (brassage de population ou « population mixing »): Kinlen a suggéré qu'un agent infectieux très contagieux mais faiblement pathogène introduit au sein d'une communauté non exposée au préalable pourrait causer un agrégat de leucémies dans cette communauté. Ainsi, des populations rurales relativement isolées,

brutalement exposées à des agents infectieux apportés par de nouveaux arrivants, verraient leur incidence de leucémies augmenter. La leucémie serait alors une réponse rare à une infection banale d'un virus encore non identifié. Cette théorie a été élaborée à partir des résultats d'études (Kinlen 1988; Kinlen et al. 1993b) qui retrouvaient une augmentation de l'incidence des leucémies particulièrement pour les 0-4 ans dans des zones rurales écossaises avec un fort taux de brassage de population ;

2. hypothèse de Greaves (effet infectieux en deux temps) : Greaves a émis l'hypothèse d'un mécanisme en deux temps. Une première mutation liée à une infection *in utero* entraînerait l'apparition d'un clone préleucémique. L'étape de transformation maligne aurait lieu dans un second temps, au cours de la petite enfance (vers l'âge de 2-5 ans, ce qui correspond au pic d'incidence des leucémies) en rapport avec une réponse exagérée à une infection banale, chez des enfants au système immunitaire immature. L'immaturité serait alors liée à une faible stimulation du système immunitaire en raison d'épisodes infectieux peu fréquents au cours de la prime enfance (enfants peu exposés à des agents infectieux) (Greaves 1988; Greaves et al. 1993; Greaves 1997; Greaves 2005) ;

3. hypothèse de Smith : Smith a émis l'hypothèse d'un agent infectieux responsable d'une infection au cours de la grossesse chez des femmes non immunisées antérieurement, avec un temps de latence du développement de la leucémie de 2 ans environ (Smith et al. 1998).

Pour l'instant, ces hypothèses n'ont pas été renforcées par la mise en évidence d'un agent infectieux spécifique, mais il est à noter qu'une étude récente retrouvait une corrélation entre l'incidence des leucémies de l'enfant et celle des épidémies de grippe (Kroll et al. 2006), évoquant le lien observé dans des études plus anciennes entre l'augmentation de décès par leucémies chez l'enfant et une infection grippale maternelle au cours de la grossesse (Fedrick et al. 1972; Bithell et al. 1973). Le polyomavirus JC a été mis en cause (Smith et al. 1998) mais n'a pas été retrouvé après analyse de génome viral dans 15 cas de LAL (MacKenzie et al. 2006).

4.3.2 Apport des études épidémiologiques

Deux revues de la littérature ont détaillé les différentes études supportant l'hypothèse d'une étiologie infectieuse des leucémies (Little 1999; Mc Nally et al. 2004).

Brassage de population

Si certaines études n'ont pas retrouvé d'association entre les brassages de population et l'augmentation de l'incidence de leucémies (Laplanche et al. 1994; Parslow et al. 2002; Law et al. 2003), l'hypothèse de Kinlen a cependant été confortée par un grand nombre d'études épidémiologiques qui retrouvaient un excès significatif d'incidence de leucémies

associé à un fort brassage de population (Kinlen 1995; Stiller et al. 1996; Alexander et al. 1998a; Li et al. 1998; Dickinson et al. 1999; Koushik et al. 2001; Boutou et al. 2002; Kinlen et al. 2004; Labar et al. 2004; Wartenberg et al. 2004; Rudant et al. 2006; Stiller et al. 2008). Certaines de ces études retrouvaient un excès particulièrement important chez les 0-4 ans lorsque l'afflux de population concernait des zones rurales isolées (Kinlen et al. 1993b) (Kinlen et al. 1995; Koushik et al. 2001; Kinlen et al. 2004; Wartenberg et al. 2004; Stiller et al. 2008).

Retard à la mise en place du système immunitaire mature

L'hypothèse de Greaves s'appuie d'une part sur l'augmentation du risque en cas d'infection pendant la grossesse et d'autre part sur des indicateurs indirects d'immunisation tardive durant la prime enfance (peu d'infections virales ou de vaccinations, mise en collectivité tardive et parents ayant peu de contacts sociaux dans leur travail).

Episodes infectieux et vaccinations

Un certain nombre d'études cas-témoins récentes ont montré une augmentation du risque de leucémies infantiles en cas d'infections au cours de la grossesse (Mc Kinney et al. 1999; Infante-Rivard et al. 2000a; Dickinson et al. 2002a; Naumburg et al. 2002; Lehtinen et al. 2003).

Concernant l'impact d'infections dans la petite enfance sur le risque de leucémies, la majorité des études retrouvent une diminution significative du risque associé à une ou plusieurs infections (Mc Kinney et al. 1999; Schuz et al. 1999; Neglia et al. 2000; Petridou et al. 2001; Chan et al. 2002; Perrillat et al. 2002a; Jourdan-Da Silva et al. 2004). Cependant, pour certains auteurs, les résultats varient en fonction du virus étudié ou montrent au contraire une augmentation du risque (Schlehofer et al. 1996; Dockerty et al. 1999b; Petridou et al. 2001; Chan et al. 2002; Roman et al. 2007).

Les études épidémiologiques, analysant l'effet de la vaccination des enfants sur le risque de leucémies, retrouvent des résultats divergents, pouvant pour une part importante être liés à la méthodologie utilisée (Mc Kinney et al. 1987; Nishi et al. 1989; Buckley et al. 1994; Kaatsch et al. 1996; Petridou et al. 1997b; Dockerty et al. 1999b; Groves et al. 1999; Schuz et al. 1999; Auvinen et al. 2000; Groves et al. 2002). Elles n'ont à ce jour pas permis de conclure au rôle de la vaccination sur le risque de leucémies.

Vie en collectivité (crèche)

Le mode de garde en collectivité peut être considéré comme un indicateur indirect des infections banales précoces de l'enfant. La plupart des études montrent une diminution du risque de leucémies pour les enfants gardés en crèche (Petridou et al. 1993; Infante-Rivard et al. 2000a; Ma et al. 2002; Perrillat et al. 2002a; Jourdan-Da Silva et al. 2004).

Cependant, il faut noter que selon le pays, le début de la garde en collectivité peut varier de quelques semaines de vie (Neglia et al. 2000; Perrillat et al. 2002a; Jourdan-Da Silva et al. 2004) à plus de 2 ans (Petridou et al. 1993; Infante-Rivard et al. 2000a; Rosenbaum et al. 2000; Chan et al. 2002; Ma et al. 2002). De nombreuses études ont aussi considéré le rang de naissance dans la fratrie comme un indicateur indirect d'infections précoces. Les résultats divergents observés ne permettent pas de conclure à l'influence du rang de naissance sur le risque de leucémies (Kaatsch et al. 1996; Petridou et al. 1997b; Mc Kinney et al. 1999; Schuz et al. 1999; Infante-Rivard et al. 2000a; Neglia et al. 2000; Dockerty et al. 2001; Murray et al. 2002; Ou et al. 2002; Perrillat et al. 2002a; Jourdan-Da Silva et al. 2004).

Profession des parents

Une association entre la profession des parents et le risque de leucémies n'a pas été retrouvée dans l'étude de Fear *et al.* (Fear et al. 1999). Cependant, plusieurs études montrent une augmentation du risque de leucémies infantiles lorsque les parents occupent une profession avec de nombreux contacts sociaux et/ou en contact avec des enfants (instituteurs, infirmières, commerçants, etc.) (Kinlen 1997; Kinlen et al. 2001; Kinlen et al. 2002; Pearce et al. 2004).

Allaitement maternel

L'allaitement maternel pourrait diminuer le nombre d'infections dans la petite enfance et pourrait donc être un indicateur d'immunisation tardive. Cependant, la plupart des études vont plutôt dans le sens d'un rôle protecteur de l'allaitement maternel (UKCCS 2001; Perrillat et al. 2002b), ce qui ne supporterait pas l'hypothèse de Greaves.

4.3.3 Relation entre facteur infectieux et agrégat à proximité de sites nucléaires

Etude géographique autour du site de Dounreay, Ecosse

Une étude portant sur l'analyse de l'incidence de leucémies et de LNH dans le nord de l'Ecosse a montré de façon inattendue que la zone de Dounreay comportait un fort brassage de population lié au développement de l'industrie pétrolière off-shore (Kinlen et al. 1993b). Les auteurs retrouvaient un excès d'incidence de leucémies significatif pour la catégorie 0-4 ans dans la période suivant immédiatement un brassage de population dans les zones rurales (31 cas observés pour 16,6). Par rapport à l'hypothèse de Kinlen, le délai de latence est court entre l'infection et le déclenchement de leucémies. L'excès de leucémies de l'enfant observé à Dounreay autour de 1979 semblerait donc, pour les auteurs, plutôt en rapport avec l'augmentation de brassage de population lié à la mise en place de l'industrie pétrolière dans les années 70 plutôt qu'au développement du site nucléaire datant des années 50.

Evaluation du risque lié au brassage de population autour du site de Seascale, Angleterre

Une étude a été publiée en 1999 afin de quantifier la relation entre le brassage de population et les leucémies et LNH chez les enfants pour expliquer l'excès observé autour de Seascale (Dickinson et al. 1999). La première partie du travail avait pour objectif de développer un modèle statistique sur l'incidence des LLA et de LNH en relation avec le brassage de population sur la cohorte des naissances à Cumbria. Celle-ci regroupait 119 539 enfants nés entre 1969 et 1989 de mère domiciliée habituellement dans le Cumbria en excluant Seascale dont 61 cas de LLA et LNH. Le brassage de population a été calculé à partir de la proportion des parents nés en dehors du Cumbria. Les résultats avaient mis en évidence une augmentation du risque de LLA et de LNH chez les enfants nés au Cumbria (en excluant Seascale) concernés par un fort niveau du brassage de population. La proportion de cas de LLA et LNH attribuables au brassage de population était de 53 % (IC-95 % = 20 - 73).

Dans une seconde partie, ce modèle a été utilisé pour prédire le nombre de cas liés au brassage de population, d'une part chez les enfants nés à Seascale et diagnostiqués n'importe où en Angleterre avant 1992 et d'autre part chez les enfants de 1 à 14 ans résidant (mais pas nés) à Seascale entre 1950 et 1992, (Dickinson et al. 1999). Un total de 1 181 enfants, représentant 15 199 personnes-années à risque, étaient nés à Seascale entre 1950 et 1989. Le nombre de personnes-années à risque a été estimé à 10 140 pour les enfants entre 0-14 ans résidant mais pas nés à Seascale entre 1950 et 1992 (Gardner et al. 1987; Kinlen et al. 1993b). Les enfants de Seascale avaient été soumis à des brassages de population extrêmement forts. Durant la période 1950 à 1989, 77 % des parents des enfants nés ou résidant à Seascale, pour lesquels le lieu de naissance était connu, étaient nés en dehors du Cumbria. Sur cette période, le modèle statistique final prédisait 3,0 (IC 95 %, 1,3-6,0) cas de LLA/LNH parmi les enfants nés à Seascale par rapport aux 6 cas observés. De plus, le modèle prédisait 2 cas de LLA/LNH (IC-95 %= 1,0-3,4) parmi les enfants nés en dehors de Seascale mais diagnostiqués lorsqu'ils y vivaient, comparés aux deux cas observés. Les auteurs concluaient qu'au vu des intervalles de confiance du nombre de cas prédit, le brassage de la population pourrait expliquer en partie ou totalement l'excès de LLA/LNH à Seascale même si l'implication d'autres facteurs ne pouvait pas être exclue (Doll 1999).

Etude géographique autour du site de La Hague, France

Une étude géographique a été effectuée sur la période 1979-1998 dans la région du site nucléaire de La Hague (Boutou et al. 2002). Celle-ci retrouvait un doublement des cas de leucémies chez les 0-24 ans dans les zones rurales comportant un taux élevé de brassage de population, par rapport aux zones urbaines (SIR = 2,71 (1,1-6,35)). Le brassage de population était apprécié par le rapport du nombre de travailleurs masculins de la

centrale nés en dehors du département et vivant dans la commune sur le nombre d'hommes âgés de 20 à 59 ans habitant la commune. Le nombre de cas observés de leucémies dans les communes rurales avec un fort brassage de population était de 10 pour un nombre attendu de 4,77. Dans les zones rurales avec un faible taux de brassage, il était observé 5 cas pour 4,64 attendus. L'effet du brassage de population était encore plus marqué pour les cas de leucémies survenant entre 1 et 6 ans (SIR = 5,46, IC-95 %, 1,35-23,34). Les auteurs concluaient que leurs résultats étaient en faveur de l'hypothèse infectieuse des leucémies de l'enfant.

Etude cas-témoins autour des centrales nucléaires allemandes

Dans le cadre de l'étude multisites autour des centrales nucléaires allemandes (Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998), 2 études cas-témoins ont été réalisées afin d'analyser différents facteurs permettant d'expliquer l'excès observé autour des centrales. Une première analyse cas-témoins a été réalisée au niveau national entre 1992 et 1994 à partir du registre allemand des pathologies infantiles. Une seconde a porté sur les régions autour des centrales nucléaires ainsi que sur les régions témoins pour la période 1980-1994. Un témoin a été sélectionné pour chaque cas. Cette deuxième étude était composée de 237 cas dans les régions autour des centrales nucléaires et de 165 cas dans les régions témoins. Les parents des cas et des témoins ont été contactés à l'aide de questionnaires et d'interviews téléphoniques (Kaatsch et al. 1996). Un grand nombre d'informations a été recueilli en rapport avec l'âge des mères, le poids de naissance, le tabagisme de la mère pendant la grossesse, des facteurs en relation avec une immunisation tardive des enfants, une potentielle exposition aux rayons X, aux fréquences électromagnétiques et aux pesticides. Les taux de réponses pour les deux études étaient plus élevés chez les cas (de l'ordre de 80 %) que chez les témoins (de l'ordre de 60 %). Dans l'analyse autour des centrales nucléaires, l'OR associé aux différents facteurs explicatifs est donné d'une part pour les régions autour des centrales nucléaires et d'autre part pour les régions témoins. Les auteurs ont étudié plus particulièrement le lien entre le risque de leucémies et les facteurs liés à la mise en place du système immunitaire. Un risque significativement plus élevé a été observé chez les enfants ayant eu moins de trois vaccins (région autour des centrales : OR=2,84, IC 95 % 1,42-5,68 ; régions témoins : OR=6,22, IC 95 % 2,52-15,30) par rapport aux enfants ayant eu plus de 6 vaccins. Un risque significativement plus faible a été trouvé pour les enfants ayant des allergies par rapport à ceux n'ayant pas d'allergie (région autour des centrales : OR=0,35, IC 95 % 0,18-0,66 ; régions témoins : OR=0,38, IC 95 % 0,17-0,81). En résumé, cette étude n'a pas examiné un possible brassage de population autour des sites considérés. Plusieurs facteurs pouvant indiquer un retard de la mise en place du système immunitaire mature ont été étudiés. Les associations retrouvées avec le nombre de vaccins et avec une possible allergie des enfants de façon non spécifique autour des sites

supporteraient l'hypothèse de Greaves. Néanmoins, aucun lien n'a été trouvé avec d'autres facteurs comme le rang de naissance, le nombre d'infections et l'allaitement maternel.

Les résultats d'une étude cas-témoins autour de 16 sites allemands ont été récemment publiés (Kaatsch et al. 2008). La première partie de cette étude portait exclusivement sur l'analyse de la distance, la seconde partie visait à prendre en compte d'autres facteurs de risque potentiels. Les grandes lignes de ce travail sont présentées dans le chapitre 3.3.5 du présent rapport. Malgré des biais très importants dans cette seconde partie de l'étude, les auteurs signalaient dans leurs résultats l'observation d'un risque de leucémies plus important chez les enfants non vaccinés et chez les enfants ayant peu de contacts sociaux les premières années. Néanmoins, ces résultats ne reposaient que sur des comparaisons de pourcentages.

4.3.4 Discussion sur l'hypothèse infectieuse

Les agrégats de leucémies observés autour des centrales nucléaires pourraient être en partie expliqués par des agents infectieux liés au brassage de population, dû à l'afflux de population au moment de la construction des centrales et de leur mise en fonctionnement (Kinlen et al. 1993b; Dickinson et al. 1999; Boutou et al. 2002). Cependant, la plupart des études ayant analysé cette hypothèse sont de type géographique et présentent des limites dans l'interprétation de la causalité.

Les différentes études épidémiologiques qui ont étudié des marqueurs indirects d'infections en bas âge (garde collective, rang dans la fratrie) vont majoritairement dans le sens de l'hypothèse de Greaves, mais les différences méthodologiques dans le choix des critères de jugement rendent difficile l'interprétation des résultats. Ces marqueurs, liés au mode de vie des individus, n'ont pas lieu de varier distinctement autour des centrales nucléaires. De plus, cette hypothèse implique un ou plusieurs agents infectieux, qui n'ont pour l'instant pas été mis en évidence.

Les agrégats de leucémies observées autour des centrales nucléaires pourraient être en partie expliqués par des brassages de population permettant la dissémination d'agent(s) infectieux.

Les études réalisées autour des centrales sont en majorité de type géographique et ne permettent pas des interprétations en termes de causalité.

Le ou les agents infectieux impliqués n'ont pas été identifiés à ce jour.

4.4 - Autres facteurs de risque potentiels

Bien que dans 90 % des cas les causes de leucémies infantiles soient inconnues, certains facteurs de risques potentiels ont été étudiés. Ces facteurs sont présentés en chapitre

2.1.2 du présent rapport. La plausibilité d'une implication de ces facteurs dans l'explication d'une fréquence élevée de leucémies à proximité de certains sites nucléaires a été évaluée. Le Tableau 10 reprend les facteurs de risque suggérés (sur la base de la revue de Buka *et al.* (Buka et al. 2007) et tente d'identifier les facteurs pour lesquels l'hypothèse d'une fréquence plus élevée à proximité d'installations nucléaires pourrait être faite. Les facteurs les plus pertinents sont discutés ci-dessous.

Tableau 10 : récapitulatif des facteurs de risque environnementaux des leucémies. Implication dans l'explication d'agrégats de leucémies à proximité d'installations nucléaires.

Facteur de risque	Facteur reconnu ^a	Implication suspectée	Implication potentielle	Implication improbable	Commentaires
Radiations ionisantes					
Forte dose externe (exposition médicale)	***			X	Radiothérapie ou exposition <i>in utero</i>
Faible dose externe (débit de dose dû à la proximité de l'installation)	*			X	Débits de doses faibles en routine
Faible dose interne (inhalation et ingestion dues aux rejets de l'installation)	*	X			Hypothèse persistance en cas de suspicion d'accidents
Faible dose interne/externe (radioactivité naturelle)	**		X		Certaines installations construites dans des zones à radioactivité tellurique élevée
Champs électro-magnétiques	**		X		Présence de lignes à haute tension à proximité des installations
Exposition environnementale à des agents chimiques					
Rejets industriels	*		X		Pollution due à l'installation + autres industries proches
Pesticides	**		X		Installations construites en zones rurales
Station essence (benzène)	*			X	
Pollution de l'air					
Trafic routier	*			X	Pas de proximité de routes à gros trafic
Source industrielle	*		X		Pollution due à l'installation + autres industries proches
Tabagisme passif	*			X	

Agent infectieux					
Tendance naturelle à l'agrégation des cas de leucémie	*		X		Hypothèse insuffisante à expliquer les excès observés localement
Brassage de population	**	X			En cas de mouvements de population importants
Déficit d'immunisation durant la prime enfance	**			X	Garderie individuelle, faible fréquentation des crèches, moindre allaitement maternel
Comportement					
Alimentation des enfants	*			X	Consommation de hot-dogs, moindre consommation de fruits, eau contaminée
Prise de substances (alcool, médicaments, etc.) par la mère durant la grossesse	*			X	Prise d'amphétamines, de marijuana
Utilisation de produits anti-poux	*			X	
Travail des parents					
Exposition aux rayonnements ionisants avant la conception	*		X		Hypothèse avancée à Sellafield - non retrouvée ailleurs
Manipulation de produits chimiques (solvants, benzène, teintures, etc.)	**			X	
Niveau socio-économique	*		X		

^a Facteur de risque reconnu (d'après (Buka et al. 2007)).

*** Eléments disponibles suffisants pour démontrer une association avec la leucémie infantile (facteurs classés 1 par le CIRC).

** Eléments disponibles insuffisants pour démontrer une association avec la leucémie infantile.

* Association observée ponctuellement par certaines études.

4.4.1 Champs électromagnétiques près des lignes à haute tension

De nombreuses études ont cherché une association possible entre les champs électromagnétiques induits par les lignes à haute tension et le risque de leucémies chez les enfants ou les jeunes adultes. Les résultats concernant ces effets sont contradictoires. Si certaines études avaient montré une augmentation du risque de leucémies lorsque les niveaux de ces champs étaient élevés - au moins supérieur à 0,3 microTesla (Feychting et al. 1993; Olsen et al. 1993 ; Kaatsch et al. 1996), d'autres concluaient à l'absence d'association (Verkasalo et al. 1993; Tynes et al. 1997). Les champs magnétiques à extrêmement basse fréquence (ELF) ont été classés cancérogènes possibles (classement 2B) par le CIRC (IARC 2002). Plus récemment, une importante étude cas-témoins a été publiée dans ce domaine (Draper et al. 2005). Les auteurs ont analysé l'effet de la distance entre la résidence au moment de la naissance et la ligne à haute tension (variant

de 132 kV à 400 kV) la plus proche sur le risque de leucémies. Au total, l'étude incluait 9 700 enfants de moins de 15 ans atteints de leucémies en Angleterre ou Pays de Galles entre 1962 et 1995. En prenant comme référence les enfants résidant à plus de 600 m d'une ligne électrique, les résultats montraient une augmentation significative du risque lorsque la distance était inférieure à 200 m (RR=1,69 IC95 % = [1,13 - 2,53]), néanmoins aucune tendance avec la distance n'était observée. Dans le cadre d'une étude cas-témoin allemande réalisée chez les enfants de 0-14 ans dans l'ensemble de la Basse-Saxe, le lien entre l'exposition aux champs magnétiques à extrêmement basse fréquence et le risque de leucémies a été étudié (Wichmann et al. 2004) (Michaelis et al. 1997). Au total, l'étude comprenait 129 cas de leucémies et 328 témoins. Les champs magnétiques ont été mesurés dans les lieux de résidence des enfants. Un risque plus élevé mais non significatif a été observé pour les enfants exposés à plus de 0,2 microTesla (OR= 3,2 IC95%= [0,7- 14,9]) (Michaelis et al. 1997). Néanmoins, ces résultats reposaient seulement sur 4 cas et 3 témoins car seulement 1,5 % de la population étudiée était classée comme fortement exposée (plus de 0,2 microTesla).

L'hypothèse d'une exposition accrue de la population aux champs magnétiques à extrêmement basse fréquence à proximité des installations nucléaires peut être invoquée, en particulier dans le cas des centrales nucléaires qui sont systématiquement couplées à des lignes à haute tension.

Néanmoins, à l'heure actuelle, peu d'études ont considéré ce facteur dans l'explication d'un risque de leucémies accru à proximité de certains sites nucléaires. Une étude cas-témoins allemande a évalué le risque de leucémies chez les enfants vivant aux alentours d'une ligne à haute tension, en comparant les résultats pour les enfants vivant à proximité des centrales nucléaires et pour les enfants vivant dans des régions témoins (Kaletsch et al. 1997). Les enfants vivant à une distance de moins de 50 m d'une ligne à haute tension de plus de 100 kV ont été classés comme fortement exposés et les enfants vivant à une distance de moins de 25 m d'une ligne à haute tension de moins de 100 kV ont été classés comme moyennement exposés. Aucun lien entre l'exposition aux champs magnétiques et le risque de leucémies n'a été observé, que ce soit autour des centrales nucléaires ou dans les régions témoins. Néanmoins, seul 1,5 % des enfants a été classé comme fortement exposé et 2,6 % comme moyennement exposés.

4.4.2 Pesticides

Une association potentielle entre pesticides et risque de leucémies infantiles a fait l'objet de nombreuses études. En 1998, une importante revue avait permis de recenser 17 études cas-témoins et une étude de cohorte, parmi lesquelles 13 avaient montré un risque plus élevé de leucémies suite à une exposition des parents aux pesticides, dont 6 pour lesquelles la significativité statistique étaient atteinte (Zahm et al. 1998). Depuis, six études cas-témoins, deux études géographiques et quatre études de cohortes ont été

réalisées et présentées dans un récent article de revue (Infante-Rivard et al. 2007). Parmi ces études, cinq études cas-témoins et une étude géographique montraient une association significative avec l'exposition des parents. Etaient mis en cause les expositions de la mère pendant la grossesse, mais également celles du père avant la conception de l'enfant. L'étude de Meinert *et al.* avait également noté une association avec la durée de l'exposition de la naissance de l'enfant à la date de son diagnostic (odds ratio=1,5 IC95 % = [1,0 - 2,2]), exposition définie par l'utilisation de pesticides dans les exploitations agricoles (Meinert et al. 2000). Aucune étude de cohorte ne concluait à une association à partir de l'exposition du père. Les auteurs de cette revue de littérature discutaient plusieurs arguments en faveur d'une relation causale entre insecticides et le développement de certains types de leucémies (LAL, LNH). Mais aucune conclusion spécifique au type de pesticide et de leucémies n'est disponible actuellement.

L'hypothèse d'une exposition accrue de la population aux pesticides à proximité des installations nucléaires repose sur le constat que beaucoup de ces installations sont situées dans des zones plutôt rurales. L'hypothèse présume alors une importante concentration de jardins ou de champs cultivés aux alentours de ces sites, et ainsi une probabilité accrue d'exposition à des pesticides.

Une étude cas-témoins allemande a mis en évidence un risque plus élevé de leucémies chez les enfants ayant une exposition potentielle aux pesticides (dans les jardins ou dans les champs cultivés aux alentours) par rapport aux enfants non exposés (OR=2,13 IC95 %=[1,05 - 4,35]) (Kaletsch et al. 1997). Cette étude a analysé en particulier le sous-groupe des enfants résidant à proximité de sites nucléaires. Dans ce sous-groupe, l'association apparaissait encore plus forte (OR=8,88 IC95 % = [1,33 - ∞]), mais les auteurs soulignaient que ce résultat reposait sur un effectif très faible de seulement neuf cas et deux témoins.

4.4.3 Présence d'autres sites industriels

Comme indiqué en partie 3.3.2, certaines études ont montré un risque de leucémies élevé dans les populations résidant à proximité de sites industriels (Wilkinson et al. 1999; Benedetti et al. 2001).

L'emplacement géographique de certaines installations nucléaires coïncide avec celui d'autres sites industriels tels que des industries chimiques, pétrolières ou électriques. Dans ce cas, la présence de ces sites industriels peut entraîner une exposition accrue de la population locale à divers polluants.

L'impact d'installations voisines a été pris en compte pour ce qui est des rejets radioactifs dans le cadre d'études radioécologiques, par exemple en France dans le Nord Cotentin (GRNC 1999b) ou en Grande-Bretagne à proximité des usines de Sellafield ou de Dounreay (COMARE 1988 ; COMARE 1996). En Allemagne, l'impact potentiel des

installations industrielles voisines a été considéré pour tenter d'expliquer l'agrégat de leucémies infantiles observé dans le village d'Elbmarsch. La liste des usines et installations industrielles locales a été dressée, et pour les sites les plus importants, une évaluation de la dangerosité des substances utilisées a été effectuée. Les auteurs de ces évaluations ont conclu que, en l'état des connaissances actuelles, les émissions de ces usines ne pouvaient expliquer l'excès de cas de leucémies observé à Elbmarsch (Wichmann et al. 2004).

4.4.4 Radioactivité naturelle

La dose efficace individuelle moyenne en France du fait des sources naturelles de rayonnement s'élève à 2,4 mSv par an. Celle-ci est due pour 60 % au radon, 20 % au rayonnement gamma d'origine tellurique (rayonnement des sols), 11 % aux rayonnements cosmiques et 10 % à l'eau et aux aliments (Rannou et al. 2006). Des études dosimétriques récentes indiquent qu'une part de la dose due au radon et à ses descendants radioactifs peut être délivrée en dehors des poumons, en particulier à la moelle osseuse (Rommens et al. 2001; Kendall et al. 2002). Même si les doses sont *a priori* faibles, l'hypothèse a été émise que cette irradiation naturelle pouvait entraîner un risque de leucémies chez l'homme. Une revue des études épidémiologiques effectuées sur le sujet a été publiée en 2001 (Laurier et al. 2001). Chez les adultes, des analyses récentes effectuées sur des populations de mineurs d'uranium soulèvent à nouveau la question d'une association entre l'exposition au radon et le risque de leucémies (Mohner et al. 2006; Rericha et al. 2006; Tomasek et al. 2006). Chez les enfants, une association positive entre la concentration de radon dans l'habitat et le risque de leucémies a été observée par la plupart des études géographiques (Laurier et al. 2001; Evrard 2006). Une étude a été effectuée en France sur l'ensemble du territoire métropolitain, en collaboration entre l'IRSN et l'INSERM (Laurier et al. 2003). Cette étude a montré une association modérée mais significative entre l'exposition au radon et l'incidence des leucémies myéloïdes aiguës chez les enfants (Evrard et al. 2005). Cette association persistait après prise en compte de l'exposition naturelle aux rayonnements telluriques et cosmiques (Evrard et al. 2006a). Une telle association entre l'exposition au radon et le risque de leucémies n'est pas confirmée par les études cas-témoins en population générale (Lubin et al. 1998; Kaletsch et al. 1999; Steinbuch et al. 1999; UKCCS 2002). Néanmoins, malgré la taille importante des études les plus récentes (plusieurs milliers de cas et de témoins), il n'est pas certain que ces études aient la capacité de mettre en évidence un risque de faible ampleur, comme celui suggéré par les études géographiques.

L'hypothèse d'une exposition accrue de la population aux rayonnements ionisants d'origine naturelle peut être avancée pour certains sites implantés par exemple dans des régions granitiques ou des zones riches en uranium. L'exposition peut alors provenir du sol mais également des matériaux de construction utilisés pour les habitations.

Deux études effectuées à proximité des sites de Three Mile Island aux Etats-Unis (Hatch et al. 1990a) et de La Hague en France (Pobel et al. 1997) ont suggéré une association possible entre l'exposition naturelle aux rayonnements ionisants et le risque de leucémies infantiles. En Espagne, les auteurs d'une étude descriptive multisites soulignent que plusieurs sites sont implantés dans des zones d'extraction minière de l'uranium et présentent des niveaux de radioactivité naturelle particulièrement élevés (Lopez-Abente et al. 1999). Par ailleurs les études radioécologiques réalisées en Grande-Bretagne et en France ont également montré que le nombre de leucémies attribuables aux expositions à la radioactivité d'origine naturelle étaient supérieurs à celui attribuable aux expositions dues aux rejets des installations nucléaires (voir chapitre 4.1.1).

En 2006, une monographie a été publiée par une équipe de chercheurs russes dans laquelle des analyses sur les leucémies de l'enfant de moins de 15 ans pour la période 1994-1998 sont présentées, mais aucune spécifiquement aux environs des sites nucléaires (Ivanov et al. 2006). Un facteur « exposition aux radiations », sans définition précise, y était testé. Aucun lien significatif entre ce facteur et l'incidence des leucémies n'était observé au niveau national et les auteurs concluaient que cette exposition ne pouvait être considérée comme un facteur explicatif. A notre connaissance ces résultats n'ont pas fait l'objet d'une publication dans une revue scientifique internationale.

4.4.5 Discussion sur l'implication d'autres facteurs de risques potentiels

De nombreuses études ont tenté de rechercher des facteurs pouvant expliquer le déclenchement des leucémies chez les enfants. Mais dans 90 % des cas, ces cancers infantiles sont encore aujourd'hui sans cause connue. Dans le cas d'investigations localisées autour d'installations nucléaires, plusieurs difficultés s'ajoutent, notamment en raison de restrictions géographiques. Si le protocole des études de type cas-témoins semble approprié pour analyser l'effet de certains facteurs potentiellement leucémogènes, les études mises en place sont souvent limitées par des effectifs restreints.

D'autre part, l'hypothèse d'un niveau d'exposition ou d'une probabilité d'exposition à certains facteurs du fait de la proximité d'une installation nucléaire n'est pas toujours vérifiée (par exemple l'hypothèse d'une exposition accrue aux pesticides du fait d'une implantation en milieu rural ou l'hypothèse d'une exposition élevée à la radioactivité naturelle).

Parmi les facteurs environnementaux pouvant être envisagés pour expliquer certains excès de risque de leucémies à proximité d'installations nucléaires, sont invoqués les champs électromagnétiques dus aux lignes à haute tension, les pesticides répandus dans les jardins ou sur les champs, la présence d'autres sites industriels ou une exposition élevée à la radioactivité d'origine naturelle. Ces facteurs ne sont pas spécifiques des zones dans lesquelles sont implantés des sites nucléaires et aucun de ces facteurs n'a été formellement établi comme facteur de risque reconnu de leucémies infantiles.

4.5 - Discussion sur les facteurs explicatifs des agrégats de leucémies à proximité de sites nucléaires

Suite aux études descriptives ayant permis d'observer des agrégats de leucémies à proximité de certaines installations nucléaires, de nombreux travaux ont été lancés pour rechercher des facteurs pouvant expliquer ces excès de risque localisés. Ce chapitre retrace, site par site, les différents facteurs considérés pour expliquer les excès de leucémies infantiles signalés localement.

L'agrégat situé à Seascale à proximité de l'usine de retraitement de Sellafield en Grande-Bretagne a fait l'objet du plus grand nombre de travaux. Historiquement, il s'agit du premier agrégat détecté, et très rapidement les scientifiques ont tenté d'apporter des éléments permettant de l'expliquer. L'hypothèse de Gardner est née de l'observation de cet agrégat (Gardner et al. 1990b) mais est désormais abandonnée. Concernant l'hypothèse d'un impact environnemental des rejets des installations nucléaires, des études cas-témoins ont testé l'hypothèse d'une association avec la fréquentation des plages ou la consommation de poissons locaux, mais n'ont pas mis en évidence de liaison. Les études radioécologiques et dosimétriques effectuées n'ont pas mis en évidence un lien avec l'exposition due aux rejets de l'usine. L'hypothèse la plus plausible, avancée aujourd'hui, pour expliquer l'agrégat de Seascale est celle d'un risque lié au brassage de population (Dickinson et al. 1999 ; Doll 1999).

Pour le site de Dounreay, en Ecosse, le même type d'études qu'autour de Sellafield ont été faites. Une étude cas-témoins a indiqué une augmentation du risque de leucémies avec la fréquentation des plages locales, mais aucune relation avec la fréquence n'était fournie (Urquhart et al. 1991). Les études radioécologiques ont conclu que les doses dues aux rejets de routine et accidentels du site étaient faibles et ne pouvaient expliquer qu'une part infime des cas de leucémies observés (Dionan et al. 1986 ; COMARE 1999). Une étude cas-témoins n'a pas permis d'établir de lien entre l'exposition des pères aux rayonnements ionisants et le risque de leucémies des enfants (Urquhart et al. 1991).

Enfin, la thèse d'une étiologie infectieuse, avancée par Kinlen, est liée aux brassages de population consécutifs au développement de l'industrie pétrolière dans la région dans les années 70 (Kinlen et al. 1993b).

Les sites d'Aldermaston et Burghfield en Angleterre ont fait l'objet de moins d'études que les deux autres sites ci-dessus. Une explication possible pourrait venir du caractère controversé de l'existence d'un agrégat de leucémies infantiles autour de ces sites. Une étude radioécologique a été publiée, indiquant que les doses dues aux rejets de routine des installations étaient très inférieures à celles dues à la radioactivité naturelle (Dionan et al. 1987). Par ailleurs, une étude cas-témoins avait montré une association significative entre l'exposition des pères et le risque de leucémies de leur enfant (hypothèse de Gardner), mais cette étude n'était basée que sur trois cas et cinq témoins (Roman et al. 1993). Aucune étude n'a été mise en place pour évaluer la plausibilité de l'hypothèse infectieuse dans cette région.

En France, plusieurs études ont été faites dans le Nord Cotentin. Une étude cas-témoins a mis en évidence une association significative entre la fréquentation des plages locales et la consommation de produits de mer locaux et le risque de leucémies (Pobel et al. 1997). Néanmoins, il ne s'agissait que de facteurs indirects d'une possible exposition, et l'étude ne permettant pas de garantir la provenance précise des produits de la mer. L'étude radioécologique conduite par le GNRC a estimé le risque attribuable aux rejets radioactifs de La Hague. Le nombre de cas de leucémies attribuable aux rejets était très faible, et inférieur à celui attribuable à la radioactivité naturelle (GRNC 1999a). Aucun lien n'a pu non plus être fait avec les rejets chimiques des installations du Nord Cotentin, mais cette analyse était limitée par le manque de connaissances sur le caractère potentiellement leucémogène des substances recensées (Mercat-Rommens et al. 2005). L'hypothèse de Gardner n'a pas été testée en France, mais rappelons que cette hypothèse était à l'époque déjà contestée (voir paragraphe 4.2.1). Récemment, l'étude géographique de Boutou *et al.* a suggéré un lien possible entre la distribution des cas de leucémies infantiles dans cette région et les brassages de population survenus lors des chantiers de construction et d'agrandissement des installations de La Hague et Flamanville (Boutou et al. 2002).

En Allemagne, deux comités d'experts ont été mis en place au début des années 90, suite à la mise en évidence de l'agrégat de leucémies d'Elbmarsch ; le premier en Basse-Saxe, région comprenant la ville d'Elbmarsch, et le second dans le Schleswig-Holstein, région où sont implantées les installations nucléaires de Krümmel et Geesthacht. De nombreux travaux ont été mis en œuvre par ces deux comités pour tenter de fournir des éléments d'explication à l'excès de leucémies observé. Plusieurs travaux ont porté en particulier sur l'hypothèse d'un lien avec les rejets radioactifs des installations locales et

sur une suspicion d'accident en 1986 sur le centre de recherche de Geesthacht. Ces travaux incluent des mesures de contamination environnementales, des mesures d'incorporation sur des végétaux mais aussi des estimations de doses individuelles (anthropogammamétrie, examens radiotoxicologiques, dosimétrie biologique) (Grosche et al. 1999 ; Schmitz-Feuerhake et al. 2003; Schmitz-Feuerhake et al. 2005). L'ensemble des résultats ne supporte pas l'hypothèse d'une exposition accrue de la population d'Elbmarsch due à la présence des installations nucléaires (Wichmann et al. 2004). Néanmoins, on peut noter qu'il n'a pas été effectué d'étude radioécologique. D'autres travaux ont porté sur la détection de polluants dans l'environnement d'Elbmarsch : recherche de substances nocives dans la rivière Elbe, analyse de la qualité de l'eau de boisson, mesures de la contamination de l'air intérieur (composés organiques volatils, hydrocarbures, benzène, etc.), détermination de l'utilisation de pesticides ou de produits phytosanitaires, évaluation de l'exposition au radon, présence de champs électromagnétiques, inventaire des substances chimiques utilisées par les industries locales, etc. D'autres travaux ont porté sur l'historique médical des enfants : exposition diagnostique aux rayons X, recherche d'anticorps de virus spécifiques (HTLV), prise de médicaments, etc. L'ensemble de ces recherches n'a pas permis de dégager de facteur de risque spécifique des leucémies ni de fournir d'explication à l'excès de cas observé (Wichmann et al. 2004). Notons qu'aucune étude n'a permis d'évaluer un lien avec d'éventuels brassages de population. Par ailleurs, il faut rappeler que le nombre de cas de leucémies sur lesquels reposent l'ensemble de ces travaux reste limité (15 cas au total entre 1984 et 2003). Plusieurs études cas-témoins ont été mises en place en Allemagne suite au signalement des agrégats d'Elbmarsch et Sittensen. Une première étude s'est limitée à la Basse-Saxe (Kaatsch et al. 1996 Wichmann, 2004 #1134). Deux autres études ont considéré le risque de leucémies à proximité de plusieurs centrales nucléaires situées en Allemagne (Kaletsch et al. 1997 ; Kaatsch et al. 2008). Néanmoins, ces études présentaient des limites importantes, liées aux effectifs pour les premières et à un biais de sélection pour la dernière.

Le constat de la pauvreté des connaissances actuelles sur les facteurs de risque des leucémies infantiles appelle au développement d'études analytiques de grande ampleur plutôt qu'à la réalisation d'études focalisées sur les populations riveraines des sites nucléaires. En France, ces études peuvent s'appuyer sur le Registre national des hémopathies malignes, comme par exemple l'étude cas-témoins ESCALE ou le projet d'analyse de données géocodées GEOCAP, coordonnés par l'INSERM (Mallol-Mesnard et al. 2007; Rudant et al. 2007b). D'autres projets, au niveau français ou européen, devraient permettre d'améliorer les connaissances sur les risques de leucémies associés aux expositions médicales ou résidentielles aux rayonnements ionisants durant l'enfance.

4.6 - Conclusion sur les facteurs explicatifs des agrégats de leucémies à proximité de sites nucléaires

En conclusion, de nombreuses études ont cherché à expliquer les excès de leucémies observés autour de certains sites nucléaires en s'intéressant à de multiples facteurs de risque potentiels. Cependant, il faut noter que la plupart de ces études présentent des limites méthodologiques (étude de type géographique ou de type analytique incluant de faibles effectifs), rendant difficile la mise en évidence d'un lien de causalité.

Parmi les différents domaines explorés, l'hypothèse infectieuse liée au brassage de population autour des sites nucléaires semble la plus étayée. Cependant, le ou les agents infectieux impliqués n'ont pas pour l'instant été mis en évidence.

L'hypothèse d'un lien avec l'exposition professionnelle des pères aux rayonnements ionisants externes avant la conception semble aujourd'hui écartée.

Les travaux ayant porté sur l'hypothèse d'un lien avec l'exposition environnementale due aux rejets des installations nucléaires n'ont pas montré d'impact important de ces rejets sur le risque potentiel de leucémies. Néanmoins, l'interprétation de ces travaux est limitée par le manque de connaissances actuelles sur les effets des expositions internes chroniques dues à l'incorporation de radionucléides, et à celui du caractère potentiellement leucémogène des substances chimiques.

Jusqu'à présent, les études analytiques réalisées n'ont pas permis d'établir l'origine des agrégats de cas observés à proximité de certaines installations nucléaires. La compréhension des causes des agrégats de cas devrait s'appuyer davantage sur des études réalisées à grande échelle, telles que les études cas-témoins en cours en France, en Grande-Bretagne, aux États-Unis et en Allemagne (Meinert et al. 1999; Menegaux et al. 2007; Roman et al. 2007).

5 - CONCLUSION GENERALE

Depuis les années 80, de très nombreuses études descriptives se sont intéressées à la fréquence des leucémies chez les jeunes à proximité des installations nucléaires. Ces études répondent à une demande d'information de la part des populations locales et constituent un complément important à la surveillance de l'impact environnemental des rejets des installations nucléaires réalisé en continu. Néanmoins, la revue effectuée dans le présent rapport fait apparaître une grande diversité dans les approches et les choix méthodologiques. La qualité d'une étude dépend des données utilisées, de la méthodologie d'analyse et de la validité des interprétations, c'est pourquoi il est important de conserver un esprit critique lors de l'évaluation des résultats d'une étude d'agrégat.

Au niveau local, des excès de cas de leucémies infantiles reconnus existent en Grande-Bretagne à proximité des usines de retraitement de Sellafield et de Dounreay, et en Allemagne à proximité de la centrale de Krümmel. Néanmoins, l'ensemble des études multisites actuellement disponibles, y compris en France, ne montre pas d'augmentation de la fréquence des leucémies globalement chez les 0-14 ans ou 0-24 ans à proximité des sites nucléaires.

Une étude récente indique un excès de leucémies chez les enfants de 0-4 ans autour des centrales nucléaires allemandes. A ce jour, une telle observation n'est pas confortée par les études effectuées dans d'autres pays, y compris en France. L'étude allemande ne fournit aucune piste d'explication à l'excès observé.

De nombreux travaux ont cherché à expliquer les excès de leucémies observés autour de certains sites nucléaires en s'intéressant à de multiples facteurs de risque potentiels. Ces

travaux sont de natures très diverses et présentent souvent des limites méthodologiques importantes, rendant difficile la mise en évidence d'un lien de causalité.

Parmi les différents domaines explorés, l'hypothèse infectieuse liée au brassage de population autour des sites nucléaires semble la plus étayée. Cependant, le ou les agents infectieux impliqués n'ont pas pour l'instant été mis en évidence.

La détermination des causes des excès de leucémies observés localement à proximité de certains sites nucléaires est limitée par le manque de connaissances sur les facteurs de risque des leucémies infantiles, en particulier sur les effets potentiels des expositions aux rayonnements ionisants *in utero* et durant l'enfance. Le constat de la pauvreté des connaissances sur les facteurs de risque des leucémies infantiles appelle au développement d'études analytiques de grande ampleur, au niveau national ou international.

6 - BIBLIOGRAPHIE

- Ahlbom, A. (2000). "A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukemia." *Br J Cancer* 83, 692-8.
- Akhtar, S., Carpenter, T. E., et al. (2005). "Space-time clustering of childhood leukaemia cases in Karachi, Pakistan." *J Epidemiol Community Health* 59(3), 221-2.
- Alexander, F. (1998). "Clustering of childhood acute leukaemia: The EUROCLUS Project." *Radiat Environ Biophys* 37(2), 71-4.
- Alexander, F. E., Boyle, P., et al. (1998a). "Spatial temporal patterns in childhood leukaemia: further evidence for an infectious origin. EUROCLUS project." *Br J Cancer* 77(5), 812-7.
- Alexander, F. E., Boyle, P., et al. (1998b). "Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project." *Br J Cancer* 77(5), 818-24.
- Alexander, F. E., Boyle, P., et al. (1999). "Population density and childhood leukaemia: results of the EUROCLUS Study." *Eur J Cancer* 35(3), 439-44.
- Alexander, F. E., Cartwright, R. A., et al. (1994). "Leukaemia in Cambuslang." *Lancet* 344(8921), 551-2.
- Alexander, F. E., Cuzick, J. (1996). *Methods for the assessment of disease clusters*. United Kingdom, Oxford, Oxford University Press.
- Auvinen, A., Hakulinen, T., et al. (2000). "Haemophilus influenzae type B vaccination and risk of childhood leukaemia in a vaccine trial in Finland." *Br J Cancer* 83(7), 956-8.
- Badrinath, P., Day, N. E., et al. (1997). "Seasonality in the diagnosis of acute lymphocytic leukaemia." *Br J Cancer* 75(11), 1711-13.
- Baker, P. J., 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(4), 355-63.
- Baron, J. A. (1984). "Cancer mortality in small areas around nuclear facilities in England and Wales." *Br J Cancer* 50(6), 815-24.
- Bauchinger, M. (1995). "Quantification of low-level radiation exposure by conventional chromosome aberration analysis." *Mutat Res* 339(3), 177-89.
- Bauchinger, M., Schmidt, E., et al. (1994). "Chromosome aberrations in peripheral lymphocytes from occupants of houses with elevated indoor radon concentrations." *Mutat Res* 310, 135-42.
- BEIR V (1990). Board on Radiation Effects Research. Health effects of exposure to low levels of ionising radiation. National Academy Press. Washington D.C, Committee on the biological effects of ionising radiation, National Research Council.
- Bellec, S., Baccaini, B., et al. (2008). "Childhood leukaemia and population movements in France, 1990-2003." *Br J Cancer* 98(1), 225-31.
- Bellec, S., Hemon, D., et al. (2006). "Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study." *Br J Cancer* 94(5), 763-70.
- Benedetti, M., Lavarone, I., et al. (2001). "Cancer risk associated with residential proximity to industrial sites: A review." *Arch Environ Health* 56(4), 342-9.

- Benhamou, E., Laplanche, A. (1991). "Estimate of the population at risk between 2 census records for the calculation of incidence level or mortality of cancer: comparison of 4 methods." *Revue d'épidémiologie et de santé publique* 39(1), 71-7.
- Beral, V., Roman, E., et al. (1993). Introduction. In Childhood cancer and nuclear installations. Papers, abstracts, letters, editorials, reports published since 1984. V. Beral, E. Roman and M. Bobrow. Plymouth, Br Med J Pub, xxiii-xxxiii.
- Besag, J., Newell, J. (1991). "The detection of cluster in rare diseases." *J R Stat Soc Ser A* 154, 143-55.
- Bezecny, J., Maly, M. (2001). "Nuclear electric power plant Dukovany and health status of the population living in its surroundings." *Prakt Lek* 81(11), 630-4.
- Bilban, M., Vaupotic, J. (2001). "Chromosome aberrations study of pupils in high radon level elementary school." *Health Phys* 80(2), 157-63.
- Birch, J. M., Alexander, F. E., et al. (2000). "Space-time clustering patterns in childhood leukaemia support a role for infection." *Br J Cancer* 82(9), 1571-6.
- Bithell, J. F. (1995). "The choice of test for detecting raised disease risk near a point source." *Stat Med* 14(21-22), 2309-22.
- Bithell, J. F., Draper, G. J., et al. (1973). "Association between malignant disease in children and maternal virus infections." *BMJ* 1(855), 706-8.
- Bithell, J. F., Dutton, S. J., et al. (1994). "Distribution of childhood leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas near nuclear installations in England and Wales." *BMJ* 309(6953), 501-5.
- Bithell, J. F., Stone, R. A. (1989). "On statistical methods for analysing the geographical distribution of cancer cases near nuclear installations." *J Epidemiol Community Health* 43(1), 79-85.
- Black, D. (1984). Investigation of the possible increased incidences of cancer in West Cumbria. London, HMSO.
- Black, R. J., Sharp, L., et al. (1994). "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* 48(3), 232-6.
- Blettner, M. (1999). "Tritium releases and leukaemia clusters." *J Radiol Prot* 19(3), 201-2.
- Boice, J. D. J., Mumma, M. T., et al. (2006). "Cancer mortality among populations residing in counties near the Hanford site, 1950-2000." *Health Phys* 90(5), 431-45.
- Boice Jr, J. D., Bigbee, W. L., et al. (2003a). "Cancer incidence in municipalities near two former nuclear materials processing facilities in Pennsylvania." *Health Phys* 85(6), 678-90.
- Boice Jr, J. D., Bigbee, W. L., et al. (2003b). "Cancer mortality in counties near two former nuclear materials processing facilities in Pennsylvania, 1950-1995." *Health Phys* 85(6), 691-700.
- Boice Jr, J. D., Mumma, M. T., et al. (2005). "Childhood cancer mortality in relation to the St Lucie nuclear power station." *J Radiol Prot* 25(3), 229-40.
- Bopp, M. (2001). Analyse der Mortalität in der Umgebung der Kernkraftwerke Beznau und Gösgen 1969-1998. Zürich, Dezember 2001, Institut für Sozial-und Präventivmedizin der Universität Zürich.
- Bouges, S., Dures, J., et al. (1999). "Incidence des leucémies aiguës, lymphomes et cancers thyroïdiens chez les enfants de moins de 15 ans vivant autour du site nucléaire de Marcoule de 1985 à 1995." *Rev Epidemiol Santé Publ* 47(3), 205-17.
- Boutou, O., Guizard, A. V., et al. (2002). "Population mixing and leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant." *Br J Cancer* 87(7), 740-5.
- Bouyer, J., Hémon, D., et al. (1995). *Epidémiologie : principes et méthodes quantitatives*. Paris, Les éditions INSERM.
- Breslow, N. E., Day, N. E. (1980). *Statistical methods in cancer research, volume I - The analysis of case-control studies*. Lyon, France, IARC.
- Breslow, N. E., Day, N. E. (1987). *Statistical methods in cancer research, volume II - The design and analysis of cohort studies*. Lyon, France, IARC.
- Briggs, D. J., Elliott, P. (1995). "The use of geographical information systems in studies on environment and health." *World Health Stat Q* 48(2), 85-94.
- Brondum, J., Shu, X. O., et al. (1999). "Parental cigarette smoking and the risk of acute leukemia in children." *Cancer* 85(6), 1380-8.
- Bruske-Hohlfeld, I., Scherb, H., et al. (2001). "A cluster of childhood leukaemias near two neighbouring nuclear installations in Northern Germany: Prevalence of chromosomal aberrations in peripheral blood lymphocytes." *Int J Radiat Biol* 77(1), 111-6.
- Buckley, J. D., Buckley, C. M., et al. (1994). "Epidemiological characteristics of childhood acute lymphocytic leukemia. Analysis by immunophenotype. The Childrens Cancer Group." *Leukemia* 8(5), 856-64.
- Buka, I., Koranteng, S., et al. (2007). "Trends in childhood cancer incidence: review of environmental linkages." *Pediatr Clin North Am* 54(1), 177-203.
- Busby, C. (2001). Childhood leukaemia and cancer in Chepstow, opposite Oldbury nuclear power station. U. report, Available on the Low Level Radiation Campaign website, www.llrc.org.

- Busby, C., Cato, M. S. (1997a). "Death rates from childhood leukaemia near nuclear sites: authors' reply." *BMJ* 315(7117), 1234.
- Busby, C., Cato, M. S. (1997b). "Death rates from leukaemia are higher than expected in areas around nuclear sites in Berkshire and Oxfordshire." *BMJ* 315(7103), 309.
- Busby, C., Cato, M. S. (1998). "Cancer in the offspring of radiation workers. Exposure to internal radioisotopes may be responsible." *BMJ* 316(7145), 1672-3; author reply 1673.
- Cartwright, R. A., Alexander, F. E., et al. (1990). *Leukaemia and lymphoma: an atlas of distribution within areas of England and Wales 1984-1988*. London, Leukaemia Research Fund.
- Cartwright, R. A., Dovey, G. J., et al. (2001). "The onset of the excess of childhood cancer in Seascale, Cumbria." *J Public Health Med* 23(4), 314-22.
- CDC (1990). Guidelines for investigating clusters of health events. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, Jul 27, Centers for Disease Control-US Department of Health and Human Services.
- CEA (2006). *ELECNUC : les centrales nucléaires dans le monde, édition 2006*. Situation au 31-12-2005. CEA Editions. Gif sur Yvette, France, Commissariat à l'Energie Atomique.
- Centre Hospitalier de l'Université Laval-Département de Santé Communautaire (1996). *Protocole d'investigation des agrégats de nature non infectieuse*.
- Chan, L. C., Lam, T. H., et al. (2002). "Is the timing of exposure to infection a major determinant of acute lymphoblastic leukaemia in Hong Kong?" *Paediatr Perinat Epidemiol* 16(2), 154-65.
- Chartier, M., Desprès, A., et al. (2002). *Guide d'examen pour l'étude de l'impact radiologique d'une installation nucléaire de base (INB) fournie à l'appui des demandes d'autorisation de rejets*. Fontenay-aux-Roses, Oct, Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire.
- Chen, D., Wei, L. (1991). "Chromosome aberration, cancer mortality and hormetic phenomena among inhabitants in areas of high background radiation in China." *J Radiat Res* 32 Suppl 2, 46-53.
- Clapp, R. W., Cobb, S., et al. (1987). "Leukaemia near Massachusetts nuclear power plant." *Lancet* 2(8571), 1324-5.
- Clarke, E. A., Mc Laughlin, J., et al. (1989). *Childhood Leukaemia Around Canadian Nuclear Facilities - Phase I. Final Report*. Report INFO-0300. Ottawa, Canada, AECB.
- Clarke, E. A., Mc Laughlin, J., et al. (1991). *Childhood leukaemia around Canadian nuclear facilities - Phase II. Final Report*. Report INFO-0300-2. Ottawa, Canada, AECB.
- Clavel, J., Bellec, S., et al. (2005). "Childhood leukaemia, polymorphisms of metabolism enzyme genes, and interactions with maternal tobacco, coffee and alcohol consumption during pregnancy." *Eur J Cancer Prev* 14(6), 531-40.
- Clavel, J., Goubin, A., et al. (2004). "Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999." *Eur J Cancer Prev* 13(2), 97-103.
- Clavel, J., Hemon, D., et al. (1996). "Farming, pesticide use and hairy-cell leukemia." *Scand J Work Environ Health* 22(4), 285-93.
- Clavel, J., Steliarova-Foucher, E., et al. (2006). "Hodgkin's disease incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): Report from the Automated Cancer Information System project." *Eur J Cancer* 42(13), 2037-49.
- Clayton, D., Bernardinelli, L. (1996). Bayesian methods for mapping disease risk. In *Geographical and environmental epidemiology: Methods for small-area studies*. P. Elliot, J. Cuzick, D. English and R. Stern. Oxford, Oxford University Press, 205-20.
- Clayton, D., Kaldor, J. (1987). "Empirical Bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping." *Biometrics* 43(3), 671-81.
- COMARE (1988). *Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, Second Report*. Investigation of the possible increased incidence of childhood cancer in young persons near the Dounreay nuclear establishment, Caithness, Scotland. United Kingdom, London, HMSO.
- COMARE (1989). *Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, Third Report*. Report on the Incidence of Childhood Cancer in the West Berkshire and North Hampshire area, in which are situated the Atomic Weapons Research Establishment, Aldermaston and the Royal Ordnance Factory. United Kingdom, London, HMSO.
- COMARE (1996). *Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, Fourth Report*. 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 publication of the report of the Black Advisory Group in 1984. United Kingdom, London, Department of Health.
- COMARE (1999). *Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, Sixth Report*. A reconsideration of the possible health implications of the radioactive particles found in the general environment around the Dounreay Nuclear Establishment in the light of the work undertaken since 1995 to locate their source. United Kingdom, London, March 1999, Department of Health.
- COMARE (2002). *Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, Seventh Report*. 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. United Kingdom, London, Health Protection Agency.
- COMARE (2005). Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, Tenth Report. The incidence of childhood cancer around nuclear installations in Great Britain. United Kingdom, London, Health Protection Agency.
- COMARE (2006). Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, Eleventh Report. The distribution of childhood leukaemia and other childhood cancer in Great Britain 1969-1993. United Kingdom, London, Health Protection Agency.
- Comité scientifique pour une nouvelle étude épidémiologique dans le Nord Cotentin (1997). Rapport final du Comité scientifique : volets épidémiologique et radioécologique. Paris, France.
- Cook-Mozaffari, P., Ashwood, F. L., et al. (1987). Cancer incidence and mortality in the vicinity of nuclear installations. England and Wales 1959-80. London, HMSO.
- Cook-Mozaffari, P., Darby, S., et al. (1989a). "Cancer near potential sites of nuclear installations." *Lancet* 2(8672), 1145-7.
- Cook-Mozaffari, P. J., Darby, S. C., et al. (1989b). "Geographical variation in mortality from leukaemia and other cancers in England and Wales in relation to proximity to nuclear installations, 1969-78." *Br J Cancer* 59(3), 476-85.
- Craft, A. W., Parker, L., et al. (1993). "Cancer in young people in the north of England, 1968-85: analysis by census wards." *J Epidemiol Community Health* 47(2), 109-15.
- Crosignani, P., Tittarelli, A., et al. (2004). "Childhood leukemia and road traffic: A population-based case-control study." *Int J Cancer* 108(4), 596-9.
- Crump, K. S., Ng, T. H., et al. (1987). "Cancer incidence patterns in the Denver metropolitan area in relation to the Rocky Flats plant." *Am J Epidemiol* 126(1), 127-35.
- Dannheim, B., Heimers, A., et al. (1997). Leukemia in the proximity of a German boiling water nuclear reactor: evidence of population exposure by chromosome studies and environmental radioactivity. In Low doses of ionizing radiation: biological effects and regulatory control, Sevilla, Spain, Nov. 17-21 1997, International Atomic Energy Agency, 37-43.
- De Vathaire, C. C., De Vathaire, F., et al. (1997). Etude de la mortalité par cancer entre 1968 et 1994 autour du site nucléaire de Marcoule. In Rencontre des CLI de France, Nimes, France.
- Demuth, M. (1989). "Leukämieerkrankung bei Kindern und Jugendlichen in der Umgebung des Kernkraftwerkes Würgassen." *Stattzeitung* 2.
- Desandes, E., Clavel, J., et al. (2004). "Cancer incidence among children in France, 1990-1999." *Pediatr Blood Cancer* 43(7), 749-57.
- Dickinson, H. O., Hammal, D. M., et al. (2003). "Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in relation to proximity to railways." *Br J Cancer* 88(5), 695-8.
- Dickinson, H. O., Nyari, T. A., et al. (2002a). "Childhood solid tumours in relation to infections in the community in Cumbria during pregnancy and around the time of birth." *Br J Cancer* 87, 746-50.
- Dickinson, H. O., Parker, L. (1999). "Quantifying the effect of population mixing on childhood leukaemia risk: the Seascale cluster." *Br J Cancer* 81(1), 144-51.
- Dickinson, H. O., Parker, L. (2002b). "Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children of male Sellafeld radiation workers." *Int J Cancer* 99(3), 437-44.
- Diggle, P., Elliott, P. (1995a). "Disease risk near point sources: statistical issues for analyses using individual or spatially aggregated data." *J Epidemiol Community Health* 49(Suppl 2), S20-7.
- Diggle, P., Morris, S. (1997). "Regression modelling of disease risk in relation to point sources." *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 160(3), 491-505.
- Diggle, P. J., Chetwynd, A. G., et al. (1995b). "Second-order analysis of space-time clustering." *Stat Methods Med Res* 4(2), 124-36.
- Dionan, J., Muirhead, C. R., et al. (1986). The risks of leukemia and other cancers in Thurso from radiation exposure. United Kingdom, London, HMSO.
- Dionan, J., Wan, S. L., et al. (1987). Radiation doses to members of the public around AWRE, Aldermaston, ROF, Burghfield and AERE, Harwell. United Kingdom, London, HMSO.
- Dockerty, J. D., Draper, G., et al. (2001). "Case-control study of parental age, parity and socioeconomic level in relation to childhood cancers." *Int J Epidemiol* 30(6), 1428-37.
- Dockerty, J. D., Sharples, K. J., et al. (1999a). "An assessment of spatial clustering of leukaemias and lymphomas among young people in New Zealand." *J Epidemiol Community Health* 53(3), 154-8.
- Dockerty, J. D., Skegg, D. C., et al. (1999b). "Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia." *Br J Cancer* 80(9), 1483-9.
- Doll, R. (1993). "Epidemiological evidence of effects of small doses of ionising radiation with a note on the causation of clusters of childhood leukaemia." *J Radiol Prot* 13, 233-41.
- Doll, R. (1999). "The Seascale cluster: a probable explanation." *Br J Cancer* 81(1), 3-5.
- Doll, R., Evans, H. J., et al. (1994). "Paternal exposure not to blame." *Nature* 367(6465), 678-80.
- Doll, R., Wakeford, R. (1997). "Risk of childhood cancer from fetal irradiation." *Br J Radiol* 70, 130-9.

- Dousset, M. (1989). "Cancer mortality around La Hague nuclear facilities." *Health Phys* 56(6), 875-84.
- Dousset, M., Jammet, H. (1983). "La mortalité par affections malignes dans le département de la Manche (1962-1980)." *Radioprotection* 18, 223-32.
- Draper, G., Vincent, T., et al. (2005). "Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: A case-control study." *BMJ* 330(7503), 1290-2.
- Draper, G. J., Little, M. P., et al. (1997a). "Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study." *BMJ* 315(7117), 1181-8.
- Draper, G. J., Little, M. P., et al. (1997b). Cancer in the offspring of radiation workers - a record linkage study. United Kingdom, London, HMSO.
- Draper, G. J., Stiller, C. A., et al. (1993). "Cancer in Cumbria and in the vicinity of the Sellafield nuclear installation, 1963-90." *BMJ* 306(6870), 89-94.
- Drijver, M., Woudenberg, F. (1999). "Cluster management and the role of concerned communities and the media." *Eur J Epidemiol* 15(9), 863-9.
- Dummer, T. J. B., Dickinson, H. O., et al. (2003). "Adverse pregnancy outcomes near landfill sites in Cumbria, northwest England, 1950-1993." *Arch Environ Health* 58(11), 692-8.
- Ederer, F., Myers, M. H., et al. (1964). "A statistical problem in space and time: Do leukemia cases come in clusters?" *Biometrics* 20, 626-38.
- Elliott, P. (1995). "Investigation of disease risks in small areas." *Occup Environ Med* 52(12), 785-9.
- Elliott, P., Shaddick, G., et al. (1996). "Cancer incidence near municipal solid waste incinerators in Great Britain." *Br J Cancer* 73(5), 702-10.
- Elliott, P., Westlake, A. J., et al. (1992). "The Small Area Health Statistics Unit: a national facility for investigating health around point sources of environmental pollution in the United Kingdom." *J Epidemiol Community Health* 46(4), 345-9.
- Enstrom, J. E. (1983). "Cancer mortality patterns around the San Onofre plant, 1960-1978." *Am J Public Health* 73, 83.
- Enstrom, J. E. (1985). "Cancer near a California nuclear power plant." *Lancet* 2(8466), 1249.
- Evrard, A. S. (2006). Exposition environnementale aux rayonnements ionisants et risque de leucémie chez l'enfant. Faculté de Médecine Paris-Sud, Spécialité Epidémiologie. Kremlin-Bicêtre, Université Paris XI. Thèse de Doctorat, 251.
- Evrard, A. S., Hemon, D., et al. (2005). "Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998." *Eur J Cancer Prev* 14(2), 147-57.
- Evrard, A. S., Hemon, D., et al. (2006a). "Childhood leukemia incidence and exposure to indoor radon, terrestrial and cosmic gamma radiation." *Health Phys* 90(6), 569-79.
- Evrard, A. S., Hemon, D., et al. (2006b). "Childhood leukaemia incidence around French nuclear installations using geographic zoning based on gaseous discharge dose estimates." *Br J Cancer* 94(9), 1342-7.
- Ewings, P. D., Bowie, C., et al. (1989). "Incidence of leukaemia in young people in the vicinity of Hinkley Point nuclear power station, 1959-86." *BMJ* 299(6694), 289-93.
- Fear, N. T., Roman, E., et al. (1999). "Are the children of fathers whose jobs involve contact with many people at an increased risk of leukaemia?" *Occup Environ Med* 56(7), 438-42.
- Fedrick, J., Alberman, E. D. (1972). "Reported influenza in pregnancy and subsequent cancer in the child." *BMJ* 2(812), 485-8.
- Feltbower, R. G., Pearce, M. S., et al. (2001). "Seasonality of birth for cancer in Northern England, UK." *Paediatr Perinat Epidemiol* 15(4), 338-45.
- Feychting, M., Ahlbom, A. (1993). "Magnetic fields and cancer in children residing near Swedish high-voltage power lines." *Am J Epidemiol* 138(7), 467-81.
- Flower, K. B., Hoppin, J. A., et al. (2004). "Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants." *Environ Health Perspect* 112(5), 631-5.
- Forman, D., Cook-Mozaffari, P., et al. (1987). "Cancer near nuclear installations." *Nature* 329(6139), 499-505.
- Foulquier, L., Bretheau, F. (1998). Les installations nucléaires et l'environnement. Méthodes d'évaluation de l'impact radioécologique et dosimétrique. Les Ulis, EDP Sciences.
- Gardner, M. J., Hall, A. J., et al. (1987). "Follow up study of children born elsewhere but attending schools in Seascale, West Cumbria (schools cohort)." *BMJ (Clin Res Ed)* 295(6602), 819-22.
- Gardner, M. J., Hall, A. J., et al. (1990a). "Methods and basic data of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria." *BMJ* 300(6722), 429-34.
- Gardner, M. J., Snee, M. P., et al. (1990b). "Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria." *BMJ* 300(6722), 423-9.
- Gautheron, S., Chevrier, C., et al. (2005). "Prévalence des malformations congénitales autour des centrales nucléaires/utilisation des données du registre France Centre-Est." *Environnement Risques et Santé* 4(3), 179-86.

- Germain, P., Herbelet, J., et al. (2004). "Mise à jour de données scientifiques suite aux recommandations du Groupe Radioécologie Nord-Cotentin (GRNC) formulées en 1999." *Radioprotection* 39(1), 77-98.
- Germonneau, P., Gourier-Frery, P., et al. (2001). Investigation d'une suspicion d'agregat de leucemies dans la région de Gailion (EURE). Rapport d'étude Paris, France, Avril 2001, Institut de Veille Sanitaire (INVS), Direction Départementale des Affaires Sanitaires et Sociales de l'EURE, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale.
- Gerrard, M., Eden, O. B., et al. (1986). "Variations in incidence of childhood leukaemia in South East Scotland (1970-1984)." *Leuk Res* 10(5), 561-4.
- Gilham, C., Peto, J., et al. (2005). "Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study." *BMJ* 330(7503), 1294.
- Gilman, E. A., Knox, E. G. (1995). "Childhood cancers: space-time distribution in Britain." *J Epidemiol Community Health* 49(2), 158-63.
- Goldsmith, J. R. (1989). "Childhood leukaemia mortality before 1970 among populations near two US nuclear installations." *Lancet* 1(8641), 793.
- Goldsmith, J. R. (1992). "Nuclear installations and childhood cancer in the UK: mortality and incidence for 0-9-year-old children, 1971-1980." *Sci Total Environ* 127(1-2), 13-35.
- Goubin, A., Auclerc, M. F., et al. (2006). "Survival in France after childhood acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma (1990-2000)." *Eur J Cancer* 42(4), 534-41.
- Greaves, M. (2005). "In utero origins of childhood leukaemia." *Early Hum Dev* 81, 123-9.
- Greaves, M. F. (1988). "Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia." *Leukemia* 2(2), 120-5.
- Greaves, M. F. (1997). "Aetiology of acute leukaemia." *Lancet* 349(9048), 344-9.
- Greaves, M. F., Alexander, F. E. (1993). "An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood?" *Leukemia* 7(3), 349-60.
- Greenland, S., Sheppard, A. R., et al. (2000). "A pooled analysis of magnetic fields, wire codes and childhood leukaemia." *Epidemiology* 11(6), 624-34.
- GRNC 2e mission (2002a). Analyse de sensibilité et d'incertitude sur le risque de leucémie attribuable aux installations nucléaires du Nord-Cotentin. Rapport Principal. Fontenay-aux-Roses, Paris, Juillet 2002, Groupe Radioécologie Nord-Cotentin, Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire.
- GRNC 2e mission (2002b). Evaluation des risques associés aux rejets chimiques des installations nucléaires du Nord-Cotentin - Volume 2 : risques pour la santé. Fontenay-aux-Roses, Paris, Groupe Radioécologie Nord-Cotentin, Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire.
- GRNC 2e mission (2002c). Evaluation des risques associés aux rejets chimiques des installations nucléaires du Nord-Cotentin - Volume 5. Fontenay-aux-Roses, Paris, Groupe Radioécologie Nord-Cotentin, Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire.
- GRNC (1999a). Estimation des niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants et des risques de leucémies associés de populations du Nord-Cotentin - Rapport de Synthèse. Fontenay-aux-Roses, France, Groupe Radioécologie Nord-Cotentin, Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire.
- GRNC (1999b). Rapport détaillé du GT4 : Estimation des doses et des risques de leucémies associés. Version Finale. Fontenay-aux-Roses, France, Juillet 1999, Groupe Radioécologie Nord-Cotentin, Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire.
- Grosche, B. (1992). Leucémies infantiles dans le voisinage des centrales nucléaires en Allemagne. In Symposium sur les agrégats de leucémie, Canada, Ottawa, Atomic Energy Control Board, 19-25.
- Grosche, B. (1993). Observations around nuclear facilities in Bavaria. In Epidemiology of childhood leukaemia, Mainz, Germany, 16-17 Oktober 1992, Medizinische Forschung 6, Michaelis J. Ed., 69-72.
- Grosche, B. (2006). "Leukaemia in the vicinity of nuclear installations - A review." *Umweltmed Forsch prax* 11(1), 7-19.
- Grosche, B., Hall, P., et al. (2004). "Les agrégats de leucémie à proximité des installations nucléaires." *Contrôle* 156, 83-94.
- Grosche, B., Lackland, D., et al. (1999). "Leukaemia in the vicinity of two tritium-releasing nuclear facilities: a comparison of the Kruemmel Site, Germany, and the Savannah River Site, South Carolina, USA." *J Radiol Prot* 19(3), 243-52.
- Groves, F., Sinha, D., et al. (2002). "Haemophilus influenzae type b vaccine formulation and risk of childhood leukaemia." *Br J Cancer* 87(5), 511-2.
- Groves, F. D., Gridley, G., et al. (1999). "Infant vaccinations and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia in the USA." *Br J Cancer* 81(1), 175-8.
- Guizard, A. V., Boutou, O., et al. (2001). "The incidence of childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant (France): A survey for the years 1978-1998." *J Epidemiol Community Health* 55(7), 469-74.
- Guizard, A. V., Spira, A., et al. (1997). "Incidence des leucémies de 0 à 24 ans dans le Nord Cotentin." *Rev Epidemiol Santé Publ* 45, 530-5.

- Gustafsson, B., Carstensen, J. (1999). "Evidence of space-time clustering of childhood acute lymphoblastic leukaemia in Sweden." *Br J Cancer* 79(3-4), 655-7.
- Hatch, M., Susser, M. (1990a). "Background gamma radiation and childhood cancers within ten miles of a US nuclear plant." *Int J Epidemiol* 19(3), 546-52.
- Hatch, M. C., Beyea, J., et al. (1990b). "Cancer near the Three Mile Island nuclear plant: radiation emissions." *Am J Epidemiol* 132(3), 397-412.
- Hattchouel, J. M., Laplanche, A., et al. (1995a). "Leukaemia mortality around French nuclear sites." *Br J Cancer* 71(3), 651-3.
- Hattchouel, J. M., Laplanche, A., et al. (1995b). Mortalité par cancer autour d'installations nucléaires françaises entre 0 et 64 ans. Paris, INSERM.
- Hattchouel, J. M., Laplanche, A., et al. (1996). "Cancer mortality around French nuclear sites." *Ann Epidemiol* 6(2), 126-9.
- Heasman, M. A., Kemp, I. W., et al. (1986). "Childhood leukaemia in northern Scotland." *Lancet* 1(8475), 266.
- Higgins, C. D., Dos-Santos-Silva, I., et al. (2001). "Season of birth and diagnosis of children with leukaemia: an analysis of over 15 000 UK cases occurring from 1953-95." *Br J Cancer* 84(3), 406-12.
- Hill, C., Laplanche, A. (1990). "Overall mortality and cancer mortality around French nuclear sites." *Nature* 347(6295), 755-7.
- Hill, C., Laplanche, A. (1992). Mortalité par cancer autour d'installations nucléaires françaises entre 0 et 24 ans. France, Paris, INSERM/Douin.
- Hills, M., Alexander, F. (1989). "Statistical methods used in assessing the risk of disease near a source of possible environmental pollution: a review." *J R Stat Soc Ser A* 152, 353-63.
- Hjalmar, U., Kulldorff, M., et al. (1996). "Childhood leukaemia in Sweden: using GIS and a spatial scan statistic for cluster detection." *Stat Med* 15(7-9), 707-15.
- Hodgson, S. A., Ham, G. J., et al. (2004). "A review of measurements of radionuclides in members of the public in the UK." *J Radiol Prot* 24(4), 369-89.
- Hoffmann, W., Dieckmann, H., et al. (1997). "A cluster of childhood leukemia near a nuclear reactor in northern Germany." *Arch Environ Health* 52(4), 275-80.
- Hoffmann, W., Kuni, H., et al. (1996). "Leukaemia and lymphoma mortality in the vicinity of nuclear power stations in Japan 1973-1987." *J Radiol Prot* 16(3), 213-5.
- Hoffmann, W., Terschueren, C., et al. (2007). "Childhood leukemia in the vicinity of the Geesthacht nuclear establishments near Hamburg, Germany." *Environ Health Perspect* 115(6), 947-52.
- Hole, D. J., Gillis, C. R. (1986). "Childhood leukaemia in the West of Scotland." *Lancet* 2(8505), 524-5.
- HSE (1993). HSE investigation of leukaemia and other cancers in the children of male workers at Sellafield. London, Health and Safety Executive.
- HSE (1994). HSE investigation of leukaemia and other cancers in the children of male workers at Sellafield: review of the results published in October 1993. London, Health and Safety Executive.
- Hubert, D. (1991). "Leucémies autour des installations nucléaires anglaises." *Radioprotection* 26, 351-72.
- IARC (2000). Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans : Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma (γ)-Radiation, and Neutrons. France, Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- IARC (2002). Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans: Non-ionizing radiation, Part 1: Static and extremely low-frequency (ELF) electric and magnetic fields. France, Lyon, International Agency for Research on Cancer.
- Infante-Rivard, C., Fortier, I., et al. (2000a). "Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia." *Br J Cancer* 83(11), 1559-64.
- Infante-Rivard, C., Krajinovic, M., et al. (2000b). "Parental smoking, CYP1A1 genetic polymorphisms and childhood leukemia (Québec, Canada)." *Cancer Causes Control* 11(6), 547-53.
- Infante-Rivard, C., Krajinovic, M., et al. (2002). "Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes." *Epidemiology* 13(3), 277-81.
- Infante-Rivard, C., Labuda, D., et al. (1999). "Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms." *Epidemiology* 10(5), 481-7.
- Infante-Rivard, C., Weichenthal, S. (2007). "Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review." *J Toxicol Environ Health B* 10(1-2), 81-99.
- InVS (2003). Analyse de la survenue de deux cas de leucémie à Vauhallan (Essonne). Rapport d'investigation. Paris, France, Mai 2003, Institut de Veille Sanitaire, INSERM, IRSN, Ministère de la Santé et de la Protection Sociale.
- InVS (2004). Surveillance épidémiologique de la mortalité et investigation d'agrégats spatio-temporels en entreprise. Principes généraux et données nécessaires. Paris, France, Institut de Veille Sanitaire, Institut National de Recherche et de Sécurité.

- InVS (2005). Guide méthodologique pour l'évaluation et la prise en charge des agrégats spatio-temporels de maladies non infectieuses. Paris, France, Juin 2005, Institut de Veille Sanitaire.
- IRSN (2006). "Alpha-Risk: risks related to internal and external exposures." Euratom Research Projects and Training Activities, Volume II, from <http://www.alpha-risk.org/>.
- IRSN (2008a). "ENVIRHOM, Programme de recherche." Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire Retrieved Mars 2008, from <http://net-science.irsn.org/scripts/net-science/publigen/content/templates/show.asp?P=1720&L=FR>.
- IRSN (2008b). "The Alpha Risk Project." *The Parliament politics, policy and people Magazine*(259), 30-1.
- Ivanov, V. K., Tsyb, A. F., et al. (2006). Optimization of radiation protection: "Dose matrix". Moscow "Medicine".
- Iwasaki, T., Nishizawa, K., et al. (1995). "Leukaemia and lymphoma mortality in the vicinity of nuclear power stations in Japan, 1973-1987." *J Radiol Prot* 15, 271-88.
- Jablón, S., Hrubec, Z., et al. (1991). "Cancer in populations living near nuclear facilities. A survey of mortality nationwide and incidence in two states." *JAMA* 265(11), 1403-8.
- Jablón, S., Hrubec, Z., et al. (1990a). Cancer in populations living near nuclear facilities. Vol 1 - Report and summary. Washington, National Cancer Institute.
- Jablón, S., Hrubec, Z., et al. (1990b). Cancer in populations living near nuclear facilities. Vol 2 - Individual facilities: cancer before and after start-up. Washington, National Cancer Institute.
- Jablón, S., Hrubec, Z., et al. (1990c). Cancer in populations living near nuclear facilities. Vol 3 - Individual facilities: cancer by 5-year time intervals. Washington, National Cancer Institute.
- Jaffe, E. S., Harris, N. L., et al. (2002). "World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues." *Ann Oncol* 13(3), 490-1.
- Jourdan-Da Silva, N., Perel, Y., et al. (2004). "Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia." *Br J Cancer* 90(1), 139-45.
- Kaatsch, P., Kaletsch, U., et al. (1996). "Case control study on childhood leukemia in Lower Saxony, Germany. Basic considerations, methodology, and summary of results." *Klin Padiatr* 208(4), 179-85.
- Kaatsch, P., Kaletsch, U., et al. (1998). "An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants." *Cancer Causes Control* 9(5), 529-33.
- Kaatsch, P., Spix, C., et al. (2008). "Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants." *Int J Cancer* 122(4), 721-6.
- Kaletsch, U., Kaatsch, P., et al. (1999). "Childhood cancer and residential radon exposure - results of a population-based case-control study in Lower Saxony (Germany)." *Br J Cancer* 81(5), 900-6.
- Kaletsch, U., Meinert, R., et al. (1997). Epidemiologische Studien zum Auftreten von Leukämieerkrankungen bei Kindern in Deutschland. Bonn: BMU.
- Karimi, M., Yarmohammadi, H. (2003). "Seasonal variations in the onset of childhood leukemia/lymphoma: April 1996 to March 2000, Shiraz, Iran." *Hematol Oncol* 21(2), 51-5.
- Kater, H. (1978). "Erhöhte Leukämie- und Krebsgefahr durch Kernkraftwerke? Kinder besonders gefährdet." *Niedersachs Arztebl* 20, 694-95.
- Keller, B., Haaf, G., et al. (1992). Untersuchung der Häufigkeit von Krebserkrankungen im Kindesalter in der Umgebung westdeutscher kerntechnischer Anlagen. Bonn: BMU.
- Kendall, G. M., Smith, T. J. (2002). "Doses to organs and tissues from radon and its decay products" *J Radiol Prot* 22(4), 389-406.
- 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(8624), 1323-7.
- Kinlen, L., Doll, R. (2004). "Population mixing and childhood leukaemia: Fallon and other US clusters." *Br J Cancer* 91(1), 1-3.
- Kinlen, L., Jiang, J., et al. (2002). "A case-control study of childhood leukaemia and paternal occupational contact level in rural Sweden." *Br J Cancer* 86(5), 732-7.
- Kinlen, L. J. (1995). "Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia." *Br J Cancer* 71(1), 1-5.
- Kinlen, L. J. (1997). "High-contact paternal occupations, infection and childhood leukaemia: five studies of unusual population-mixing of adults." *Br J Cancer* 76(12), 1539-45.
- Kinlen, L. J., Bramald, S. (2001). "Paternal occupational contact level and childhood leukaemia in rural Scotland: a case-control study." *Br J Cancer* 84(7), 1002-7.
- Kinlen, L. J., Clarke, K., et al. (1993a). "Paternal preconceptional radiation exposure in the nuclear industry and leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in young people in Scotland." *BMJ* 306(6886), 1153-8.

- Kinlen, L. J., Dickson, M., et al. (1995). "Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Sellafield nuclear site." *BMJ* 310(6982), 763-8.
- Kinlen, L. J., O'Brien, F., et al. (1993b). "Rural population mixing and childhood leukaemia: effects of the North Sea oil industry in Scotland, including the area near Dounreay nuclear site." *BMJ* 306(6880), 743-8.
- Knox, E. G. (1964). "The detection of space-time interactions." *Appl Stat* 13, 25-9.
- Knox, E. G. (2005). "Childhood cancers and atmospheric carcinogens." *J Epidemiol Community Health* 59(2), 101-5.
- Koushik, A., King, W. D., et al. (2001). "An ecologic study of childhood leukemia and population mixing in Ontario, Canada." *Cancer Causes Control* 12(6), 483-90.
- Kroll, M. E., Draper, G. J., et al. (2006). "Childhood Leukemia Incidence in Britain, 1974 - 2000: Time Trends and Possible Relation to Infl uenza Epidemics." *J Natl Cancer Inst* 98(6), 417-20.
- Kulldorff, M., Hjalmar, U. (1999). "The Knox method and other tests for space-time interaction." *Biometrics* 55(2), 544-52.
- Kulldorff, M., Nagarwalla, N. (1995). "Spatial disease clusters: Detection and inference." *Stat Med* 14(8), 799-810.
- Kwan, M. L., Block, G., et al. (2004a). "Food consumption by children and the risk of childhood acute leukemia." *Am J Epidemiol* 160(11), 1098-107.
- Kwan, M. L., Buffler, P. A., et al. (2004b). "Breastfeeding and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis." *Public Health Rep* 119, 521-35.
- Labar, B., Rudan, I., et al. (2004). "Haematological malignancies in childhood in Croatia: investigating the theories of depleted uranium, chemical plant damage and 'population mixing'." *Eur J Epidemiol* 19(1), 55-60.
- Lackland, D., Grosche, B., et al. (1997). Leukemia in the vicinity of two tritium nuclear facilities: a comparison of the Krummel site, Germany, and the Savannah River site, South Carolina, USA. In Third International Conference on health effects of low dose radiation: challenges for the 21st century., Stratford-upon-Avon, UK, BNES Pub.
- Lancashire, R. J., Sorahan, T. (2003). "Breastfeeding and childhood cancer risks: OSCC data." *Br J Cancer* 88(7), 1035-7.
- Laplanche, A., De Vathaire, F. (1994). "Leukaemia mortality in French communes (administrative units) with a large and rapid population increase." *Br J Cancer* 69(1), 110-3.
- Laplanche, A., Hill, C. (1991). "Study of mortality caused by cancer near French nuclear centers in service before 1975." *Rev Prat* 41(9), 821-4.
- Laurier, D. (1998). "Les enquêtes de cohorte : quand, comment ? ." *STV* 10(3), 175-82.
- Laurier, D. (1999). "Leucémies chez les moins de 25 ans autour d'installations nucléaires en France et à l'étranger : revue des études épidémiologiques descriptives." *Radioprotection* 34(2), 149-76.
- Laurier, D. (2001). "Clusters of leukaemia among young people living near nuclear sites, with a focus on studies performed in the Nord-Cotentin (France)." *Radiat Prot* 125, 39-60.
- Laurier, D. (2004). "Risk of leukaemia and malignant lymphoma in the vicinity of nuclear installations: The Japanese position." *J Radiol Prot* 24(4), 341-2.
- Laurier, D., Bard, D. (1999). "Epidemiologic studies of leukemia among persons under 25 years of age living near nuclear sites." *Epidemiol Prev* 21(2), 188-206.
- Laurier, D., Clavel, J., et al. (2003). Exposition environnementale aux rayonnements ionisants et risque de leucémie chez les enfants. Rapport scientifique final dans le cadre du Programme Environnement-Santé 1999, Contrat N° AC014E. Paris, France, Ministère de l'Ecologie et du Développement Durable.
- Laurier, D., Grosche, B., et al. (2002). "Risk of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear installations - Findings and recent controversies." *Acta Oncol* 41(1), 14-24.
- Laurier, D., Rommens, C., et al. (2000). "Evaluation du risque de leucémie radioinduite à proximité d'installations nucléaires : l'étude radioécologique Nord-Cotentin." *Rev Epidemiol Santé Publ* 48(Suppl 2), 2S24-2S36.
- Laurier, D., Valent, M., et al. (2001). "Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies." *Health Phys* 81(3), 272-88.
- Law, G. R., Parslow, R. C., et al. (2003). "Childhood cancer and population mixing." *Am J Epidemiol* 158(4), 328-36.
- Lawson, A. (1993). "On the analysis of mortality events associated with prespecified fixed point." *J R Stat Soc Ser A Stat Soc* 156(3), 363-77.
- Lawson, A. B. (1995). "MCMC methods for putative pollution source problems in environmental epidemiology." *Stat Med* 14(21-22), 2473-85.
- Lawson, A. B., Viel, J. F. (1995). "Tests for directional space-time interaction in epidemiological data." *Stat Med* 14(21-22), 2383-91.
- Lawson, A. B., Williams, F. L. (1993). "Applications of extraction mapping in environmental epidemiology." *Stat Med* 12(13), 1249-58.

- Lehtinen, M., Koskela, P., et al. (2003). "Maternal herpesvirus infections and risk of acute lymphoblastic leukemia in the offspring." *Am J Epidemiol* 158(3), 207-13.
- Letrilliart, L. (1998). "Les enquêtes cas-témoins : quand, comment ?" *STV* 10(2), 116-22.
- Li, C. Y., Lin, R. S., et al. (1998). "Urbanization and childhood leukaemia in Taiwan." *Int J Epidemiol* 27(4), 587-91.
- Linos, A., Blair, A., et al. (1991). "Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma and residential proximity to industrial plants." *Arch Environ Health* 46(2), 70-4.
- Little, J. (1999). Epidemiology of childhood cancer. Lyon, IARC scientific publication numero 149.
- Little, M. P., Charles, M. W., et al. (1995). "A review of the risks of leukemia in relation to parental pre-conception exposure to radiation." *Health Phys* 68(3), 299-310.
- Lochard, J., Schneider, T., et al. (2000). Rapport n° 269 - Le groupe radioecologie Nord-Cotentin : une experience originale d'expertise pluraliste. IPSN-400 9A390810. Paris, France, Centre d'étude sur l'évaluation de la protection dans le domaine nucléaire (CPEN).
- Lopez-Abente, G., Aragonés, N., et al. (2001). "Solid-tumor mortality in the vicinity of uranium cycle facilities and nuclear power plants in Spain." *Environ Health Perspect* 109(7), 721-9.
- Lopez-Abente, G., Aragonés, N., et al. (1999). "Leukemia, lymphomas, and myeloma mortality in the vicinity of nuclear power plants and nuclear fuel facilities in Spain." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8(10), 925-34.
- Lubin, J. H., Linet, M. S., et al. (1998). "Case-control study of childhood acute lymphoblastic leukemia and residential radon exposure." *J Natl Cancer Inst* 90(4), 294-300.
- Ma, X., Buffler, P. A., et al. (2002). "Daycare attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia." *Br J Cancer* 86(9), 1419-24.
- MacKenzie, J., Greaves, M. F., et al. (2006). "The putative role of transforming viruses in childhood acute lymphoblastic leukemia." *Haematologica* 91(2), 240-3.
- Mallol-Mesnard, N., Menegaux, F., et al. (2007). "Vaccination and the risk of childhood acute leukaemia: the ESCALE study (SFCE)." *Int J Epidemiol* 36(1), 110-6.
- Mangano, J. J., Gould, J. M., et al. (2003a). "An unexpected rise in strontium-90 in US deciduous teeth in the 1990s." *Sci Total Environ* 317(1-3), 37-51.
- Mangano, J. J., Sherman, J., et al. (2003b). "Elevated childhood cancer incidence proximate to U.S. nuclear power plants." *Arch Environ Health* 58(2), 74-82.
- Mc Kinney, P. A., Alexander, F. E., et al. (1991). "Parental occupations of children with leukaemia in west Cumbria, north Humberside, and Gateshead." *BMJ* 302(6778), 681-7.
- Mc Kinney, P. A., Cartwright, R. A., et al. (1987). "The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC): a case control study of aetiological factors in leukaemia and lymphoma [published erratum appears in Arch Dis Child 1987 Jun;62(6):644]." *Arch Dis Child* 62(3), 279-87.
- Mc Kinney, P. A., Juszczyk, E., et al. (1999). "Pre- and perinatal risk factors for childhood leukaemia and other malignancies: a Scottish case control study." *Br J Cancer* 80(11), 1844-51.
- Mc Laughlin, J. R., Clarke, E. A., et al. (1993a). "Childhood leukemia in the vicinity of Canadian nuclear facilities." *Cancer Causes Control* 4(1), 51-8.
- Mc Laughlin, J. R., King, W. D., et al. (1993b). "Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study." *BMJ* 307(6910), 959-66.
- Mc Nally, R. J., Alston, R. D., et al. (2003). "Geographical and ecological analyses of childhood acute leukaemias and lymphomas in north-west England." *Br J Haematol* 123(1), 60-5.
- Mc Nally, R. J., Eden, O. B. (2004). "An infectious aetiology for childhood acute leukaemia : a review of the evidence." *Br J Haematol* 127, 243-63.
- Mc Nally, R. J. Q., Alexander, F. E., et al. (2002). "Space-time clustering analyses of childhood acute lymphoblastic leukaemia by immunophenotype." *Br J Cancer* 87(5), 513-5.
- Mc Nally, R. J. Q., Alexander, F. E., et al. (2006). "Space-time clustering of childhood cancer in Great Britain: A national study, 1969-1993." *Int J Cancer* 118, 2840-6.
- Meinert, R., Kaletsch, U., et al. (1999). "Associations between childhood cancer and ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8(9), 793-9.
- Meinert, R., Schuz, J., et al. (2000). "Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany." *Am J Epidemiol* 151(7), 639-46.
- Menegaux, F., Baruchel, A., et al. (2006). "Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia." *Occup Environ Med* 63(2), 131-4.
- Menegaux, F., Ripert, M., et al. (2007). "Maternal alcohol and coffee drinking, parental smoking and childhood leukaemia: a French population-based case-control study." *Paediatr Perinat Epidemiol* 21(4), 293-9.
- Menegaux, F., Steffen, C., et al. (2005). "Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia." *Cancer Detect Prev* 29(6), 487-93.

- Mercat-Rommens, C., Louvat, D., et al. (2005). "Comparison between radiological and chemical health risks assessments: The Nord-Cotentin study." *Human and Ecological Risk Assessment* 11, 627-44.
- Michaelis, J. (1998). "Recent epidemiological studies on ionizing radiation and childhood cancer in Germany." *Int J Radiat Biol* 73(4), 377-81.
- Michaelis, J., Keller, B., et al. (1992). "Incidence of childhood malignancies in the vicinity of west German nuclear power plants." *Cancer Causes Control* 3(3), 255-63.
- Michaelis, J., Schuz, J., et al. (1997). "Childhood leukemia and electromagnetic fields: results of a population-based case-control study in Germany." *Cancer Causes Control* 8(2), 167-74.
- Michelozzi, P., Kirchmayer, U., et al. (2001). "Leukemia mortality and incidence of infantile leukemia near the Vatican Radio Station of Rome." *Epidemiol Prev* 25(6), 249-55.
- Miserey, Y., Pellegrini, P. (2007). *Le Groupe Radioécologie Nord-Cotentin, l'expertise pluraliste en pratique*. Paris, France, La Documentation Française.
- Mohner, M., Lindtner, M., et al. (2006). "Leukemia and exposure to ionizing radiation among German uranium miners." *Am J Ind Med* 49(4), 238-48.
- Mohner, M., Stabenow, R. (1993). Childhood malignancies around nuclear installations in the former GDR. In *Epidemiology of childhood leukaemia, Mainz, Germany, 16-17 Oktober 1992*, Medizinische Forschung 6, Michaelis Jörg. Ed., 59-67.
- Mollie, A., Richardson, S. (1991). "Empirical Bayes estimates of cancer mortality rates using spatial models." *Stat Med* 10(1), 95-112.
- Moormann, A. M., Chelimo, K., et al. (2005). "Exposure to holoendemic malaria results in elevated Epstein-Barr virus loads in children." *J Infect Dis* 191(8), 1233-8.
- Morin, A., Backe, J. (2003). *Programme Environnement et Santé 1999. Une estimation de l'exposition du public due aux rejets radioactifs des sites nucléaires de Cadarache, Saclay, Romans-sur-Isère et Pierrelatte*. Fontenay-aux-Roses, Décembre 2003, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire.
- Morin, A., Backe, J. C. (2002). *Programme Environnement et Santé 1999. Une estimation de l'exposition du public due aux rejets radioactifs des centrales nucléaires*. Fontenay-aux-Roses, Juill, Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire.
- Morris, M. S., Knorr, R. S. (1996). "Adult leukemia and proximity-based surrogates for exposure to Pilgrim Plant's nuclear emissions." *Arch Environ Health* 51(4), 266-74.
- Morris, S. E., Wakefield, J. C. (2000). Assessment of disease risk in relation to a pre-specified source. In *Spatial epidemiology. Methods and applications*. W. J. Elliot P, Best N, Briggs D., 153-84.
- Muirhead, C. R., Butland, B. K. (1996). "Methods for investigating localized clustering of disease. Testing for over-dispersion using an adapted form of the Potthoff-Whittinghill method." *IARC Sci Publ*(135), 40-52.
- Muirhead, C. R., Kneale, G. W. (1989). "Prenatal irradiation and childhood cancer " *J Radiol Prot* 9(3), 209-12.
- Murray, L., McCarron, P., et al. (2002). "Association of early life factors and acute lymphoblastic leukaemia in childhood: historical cohort study." *Br J Cancer* 86(3), 356-61.
- Naumburg, E., Bellocco, R., et al. (2002). "Perinatal exposure to infection and risk of childhood leukemia." *Med Pediatr Oncol* 38(6), 391-7.
- Neel, J. V., Schull, W. J. (1991). *The children of atomic bomb survivors. A genetic study*. Washington, DC: National Academic Press.
- Neglia, J. P., Linet, M. S., et al. (2000). "Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia." *Br J Cancer* 82(1), 234-40.
- Nishi, M., Miyake, H. (1989). "A case-control study of non-T cell acute lymphoblastic leukaemia of children in Hokkaido, Japan." *J Epidemiol Community Health* 43(4), 352-5.
- NRC (1983). *Risk assessment in the federal government: managing the process*. National Academy Press. Washington D.C, Committee on the institutional means for assessment of the risk to public health, National Research Council.
- O'Donnell, R. G., Mitchell, P. I., et al. (1997). "Variations in the concentration of plutonium, strontium-90 and total alpha-emitters in human teeth collected within the British Isles." *Sci Total Environ* 201(3), 235-43.
- Olsen, J. H., Nielsen, A., et al. (1993). "Residence near high voltage facilities and risk of cancer in children." *BMJ* 307(6909), 891-5.
- Openshaw, S., Craft, A. W., et al. (1988). "Investigation of leukaemia clusters by use of a Geographical Analysis Machine." *Lancet* 1(8580), 272-3.
- Ou, S. X., Han, D., et al. (2002). "Birth characteristics, maternal reproductive history, hormone use during pregnancy, and risk of childhood acute lymphocytic leukemia by immunophenotype (United States)." *Cancer Causes Control* 13(1), 15-25.
- Parker, L., Pearce, M. S., et al. (1999). "Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant." *Lancet* 354(9188), 1407-14.
- Parslow, R. C., Law, G. R., et al. (2002). "Population mixing, childhood leukaemia, CNS tumours and other childhood cancers in Yorkshire." *Eur J Cancer* 38, 2033-40.

- Pearce, M. S., Cotterill, S. J., et al. (2004). "Fathers' occupational contacts and risk of childhood leukemia and non-hodgkin lymphoma." *Epidemiology* 15(3), 352-6.
- Peh, S. C., Nadarajah, V. S., et al. (2004). "Pattern of Epstein-Barr virus association in childhood non-Hodgkin's lymphoma: experience of university of malaya medical center." *Pathol Int* 54(3), 151-7.
- Penrose, M. (1970). "Cat leukemia." *Br Med J* 1(5698), 755.
- Perrillat, F., Clavel, J., et al. (2002a). "Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study." *Br J Cancer* 86(7), 1064-9.
- Perrillat, F., Clavel, J., et al. (2002b). "Breast-feeding, fetal loss and childhood acute leukaemia." *Eur J Pediatr* 161(4), 235-7.
- Peters, J. M., Preston-Martin, S., et al. (1994). "Processed meats and risk of childhood leukemia (California, USA)." *Cancer Causes Control* 5(2), 195-202.
- Petridou, E., Alexander, F. E., et al. (1997a). "Aggregation of childhood leukemia in geographic areas of Greece." *Cancer Causes Control* 8(2), 239-45.
- Petridou, E., Dalamaga, M., et al. (2001). "Evidence on the infectious etiology of childhood leukemia: the role of low herd immunity (Greece)." *Cancer Causes Control* 12(7), 645-52.
- Petridou, E., Kassimos, D., et al. (1993). "Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia." *BMJ* 307(6907), 774.
- Petridou, E., Trichopoulos, D., et al. (1997b). "The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study." *Br J Cancer* 76(9), 1241-7.
- Pobel, D. (1996). Les leucémies des sujets jeunes dans la région du Nord-Cotentin : étude spatiale et enquête cas-témoins. Faculté de Médecine Paris-Sud. Paris, France, Université Paris XI. Thèse de Doctorat d'Epidémiologie et Santé Publique, 163.
- Pobel, D., Viel, J. F. (1997). "Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited." *BMJ* 314(7074), 101-6.
- Poole, C., Rothman, K. J., et al. (1988). "Leukaemia near Pilgrim nuclear power plant, Massachusetts." *Lancet* 2(8623), 1308.
- Potthoff, R. F., Whittinghill, M. (1966). "Testing for homogeneity. II. The Poisson distribution." *Biometrika* 53(1), 183-90.
- Raaschou-Nielsen, O., Hertel, O., et al. (2001). "Air pollution from traffic at the residence of children with cancer." *Am J Epidemiol* 153(5), 433-43.
- Rannou, A., Aubert, B., et al. (2006). Exposition de la population française aux rayonnements ionisants. Fontenay aux Roses, Mars 2006, Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire.
- Rericha, V., Kulich, M., et al. (2006). "Incidence of leukemia, lymphoma, and multiple myeloma in Czech uranium miners: a case-cohort study." *Environ Health Perspect* 114(6), 818-22.
- Reynolds, P., Elkin, E., et al. (2001). "A case-control pilot study of traffic exposures and early childhood leukemia using a geographic information system." *Bioelectromagnetics Suppl* 5, S58-68.
- Reynolds, P., Von Behren, J., et al. (2005). "Agricultural pesticide use and childhood cancer in California." *Epidemiology* 16(1), 93-100.
- Reynolds, P., Von Behren, J., et al. (2002). "Traffic patterns and childhood cancer incidence rates in California, United States." *Cancer Causes Control* 13(7), 665-73.
- Reynolds, P., Von Behren, J., et al. (2003). "Childhood cancer incidence rates and hazardous air pollutants in California: an exploratory analysis." *Environ Health Perspect* 111(4), 663-8.
- Richardson, S. (1992). "Modélisation statistique des variations géographiques en épidémiologie." *Rev Epidemiol Santé Publ* 40(1), 33-45.
- Richardson, S., Monfort, C., et al. (1995). "Spatial variation of natural radiation and childhood leukaemia incidence in Great Britain." *Stat Med* 14(21-22), 2487-501.
- Richardson, S., Stucker, I., et al. (1987). "Comparison of relative risks obtained in ecological and individual studies: some methodological considerations." *Int J Epidemiol* 16(1), 111-20.
- Roberto, B., Gemignani, F., et al. (1998). "Cytogenetic damage in lymphocytes of healthy and thyroid tumor-affected children from the Gomel region (Belarus)." *Mutat Res* 405(1), 89-95.
- Roman, E., Beral, V., et al. (1987). "Childhood leukaemia in the West Berkshire and Basingstoke and North Hampshire District Health Authorities in relation to nuclear establishments in the vicinity." *BMJ* 294(6572), 597-602.
- Roman, E., Doyle, P., et al. (1999). "Cancer in children of nuclear industry employees: Report on children aged under 25 years from nuclear industry family study." *BMJ* 318(7196), 1443-50.
- Roman, E., Simpson, J., et al. (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(5), 496-504.
- Roman, E., Watson, A., et al. (1993). "Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma among children aged 0-4 years living in west Berkshire and north Hampshire health districts." *BMJ* 306(6878), 615-21.

- Rommens, C. (1999). "Études d'impact radiologique autour des sites nucléaires : une revue des données de mode de vie les budgets temps et autres paramètres (hors alimentaires)." *Radioprotection* 34(2), 177-93.
- Rommens, C. (2001). Revue bibliographique d'études américaines de risque chimique appliquées à des sites nucléaires. Version Finale. Fontenay-aux-Roses, France, Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire.
- Rommens, C., Chojnacki, E., et al. (2002). "La nécessaire prise en compte des incertitudes dans les évaluations de risque : l'exemple du groupe radioécologie Nord-Cotentin (GRNC)." *Environnement Risques et Santé* 1, 5-6.
- Rommens, C., Laurier, D., et al. (2000). "Methodology and results of the Nord-Cotentin radioecological study." *J Radiol Prot* 20(4), 361-80.
- Rommens, C., Morin, A., et al. (1999). "Le modèle FOCON d'évaluation de l'impact dosimétrique des rejets radioactifs atmosphériques des installations nucléaires en fonctionnement normal." *Radioprotection* 34(2), 195-209.
- Rommens, C., Ringard, C., et al. (2001). "Exposure of red bone marrow to ionising radiation from natural and medical sources in France." *J Radiol Prot* 21(3), 209-19.
- Rosenbaum, P. F., Buck, G. M., et al. (2000). "Early child-care and preschool experiences and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia." *Am J Epidemiol* 152(12), 1136-44.
- Ross, J. A., Severson, R. K., et al. (1996). "Childhood cancer in the United States. A geographical analysis of cases from the Pediatric Cooperative Clinical Trials groups." *Cancer* 77(1), 201-7.
- Ross, J. A., Severson, R. K., et al. (1999). "Seasonal variations in the diagnosis of childhood cancer in the United States." *Br J Cancer* 81(3), 549-53.
- Rudant, J., Baccaini, B., 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(7), 927-33.
- Rudant, J., Menegaux, F., et al. (2007a). "Family history of cancer in children with acute leukemia, Hodgkin's lymphoma or non-Hodgkin's lymphoma: the ESCALE study (SFCE)." *Int J Cancer* 121(1), 119-26.
- Rudant, J., Menegaux, F., et al. (2007b). "Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: The ESCALE study (SFCE)." *Environ Health Perspect* 115(12), 1787-93.
- Savitz, D. A., Feingold, L. (1989). "Association of childhood cancer with residential traffic density." *Scand J Work Environ Health* 15(5), 360-3.
- Schlehofer, B., Blettner, M., et al. (1996). "Sero-epidemiological analysis of the risk of virus infections for childhood leukaemia." *Int J Cancer* 65(5), 584-90.
- Schmitz-Feuerhake, I., Dannheim, B., et al. (1997). "Leukemia in the proximity of a German boiling-water nuclear reactor: evidence of population exposure by chromosome studies and environmental radioactivity." *Environ Health Perspect* 105 Suppl 6, 1499-504.
- Schmitz-Feuerhake, I., Dieckmann, H., et al. (2005). "The Elbmarsch leukemia cluster: Are there conceptual limitations in controlling immission from nuclear establishments in Germany?" *Arch Environ Contam Toxicol* 49(4), 589-600.
- Schmitz-Feuerhake, I., Mietelski, J. W., et al. (2003). "Transuranic isotopes and ⁹⁰Sr in attic dust in the vicinity of two nuclear establishments in Northern Germany." *Health Phys* 84(5), 599-607.
- Schmitz-Feuerhake, I., Schroder, H., et al. (1993). "Leukaemia near water nuclear reactor." *Lancet* 342(8885), 1484.
- Schmitz-Feuerhake, I., Von Boetticher, H., et al. (2002). "Estimation of x ray overexposure in a childhood leukaemia cluster by means of chromosome aberration analysis." *Radiat Prot Dosimetry* 98(3), 291-7.
- Schulze-Rath, R., Kaatsch, P., et al. (2006). "Childhood cancer in the surroundings of German nuclear power plants: Report of an ongoing epidemiological study." *Umweltmedizin in Forschung und Praxis* 11(1), 20-6.
- Schuz, J., Kaletsch, U., et al. (1999). "Association of childhood leukaemia with factors related to the immune system." *Br J Cancer* 80(3-4), 585-90.
- Severson, R. K., Buckley, J. D., et al. (1993). "Cigarette smoking and alcohol consumption by parents of children with acute myeloid leukemia: an analysis within morphological subgroups--a report from the Childrens Cancer Group." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2(5), 433-9.
- Shaddick, G., Elliott, P. (1996). "Use of Stone's method in studies of disease risk around point sources of environmental pollution." *Stat Med* 15(17-18), 1927-34.
- Sharp, L., Black, R. J., et al. (1996). "Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in the vicinity of nuclear sites in Scotland, 1968-93." *Occup Environ Med* 53(12), 823-31.
- Shleien, B., Ruttenber, A. J., et al. (1991). "Epidemiologic studies of cancer in populations near nuclear facilities." *Health Phys* 61(6), 699-713.

- Silva-Mato, A., Viana, D., et al. (2003). "Cancer risk around the nuclear power plants of Trillo and Zorita (Spain)." *Occup Environ Med* 60(7), 521-7.
- Simmonds, J. R., Robinson, C. A., et al. (1995). Risks of leukemia and other cancers in Seascale from all sources of ionising radiation exposure. United Kingdom, Chilton, HMSO.
- Skinner, J., Maslanyj, M. P., et al. (2000). "Childhood cancer and residential proximity to power lines." *Br J Cancer* 83(11), 1573-80.
- Smith, M. A., Simon, R., et al. (1998). "Evidence that childhood acute lymphoblastic leukaemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions." *Cancer Causes Control* 9, 285-98.
- Sofer, T., Goldsmith, J. R., et al. (1991). "Geographical and temporal trends of childhood leukemia in relation to the nuclear plant in the Negev, Israel, 1960-1985." *Public Health Rev* 19(1-4), 191-8.
- Sorahan, T., Haylock, R. G., et al. (2003). "Cancer in the offspring of radiation workers: an investigation of employment timing and a reanalysis using updated dose information." *Br J Cancer* 89(7), 1215-20.
- Sorahan, T., Lancashire, R. J., et al. (1995). "Childhood cancer and paternal exposure to ionizing radiation: a second report from the Oxford Survey of Childhood Cancers." *Am J Ind Med* 28(1), 71-8.
- Sorahan, T., Roberts, P. J. (1993). "Childhood cancer and paternal exposure to ionizing radiation: preliminary findings from the Oxford Survey of Childhood Cancers." *Am J Ind Med* 23(2), 343-54.
- Spira, A., Boutou, O. (1999). Rayonnements ionisants et santé : mesure des expositions à la radioactivité et surveillance des effets sur la santé. France, Paris, La Documentation Française.
- Spix, C., Schmiedel, S., et al. (2008). "Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003." *Eur J Cancer* 44(2), 275-84.
- Stather, J. W., Wrixon, A. D., et al. (1984). The risks of leukemia and other cancers in Seascale from radiation exposure. United Kingdom, London, HMSO.
- Steffen, C., Auclerc, M. F., 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(9), 773-8.
- Steinbuch, M., Weinberg, C. R., et al. (1999). "Indoor residential radon exposure and risk of childhood acute myeloid leukaemia." *Br J Cancer* 81(5), 900-6.
- Steinmaus, C., Lu, M., et al. (2004). "Probability estimates for the unique childhood leukemia cluster in Fallon, Nevada, and risks near other U.S. Military aviation facilities." *Environ Health Perspect* 112(6), 766-71.
- Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., et al. (2004). "Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study." *Lancet* 364, 2097-105.
- Stewart, J., Wright, M., et al. (2002). Childhood cancer incidence in the Chepstow area 1974-1998 (Part 1): a response to a recent unpublished report: Childhood leukaemia and cancer in Chepstow, opposite Oldbury nuclear power station' by C Busby PhD - Female breast cancer and male prostate cancer incidence in the Chepstow area 1985-1998 (Part 2). Cardiff, United Kingdom, March 2002, Welsh Cancer Intelligence and Surveillance Unit. Available on the WCISU website at: www.wales.nhs.uk/sites/pages.cfm?orgid=242&pid=1738.
- Stiller, C. A. (2004). "Epidemiology and genetics of childhood cancer." *Oncogene* 23(38), 6429-44.
- Stiller, C. A., Boyle, P. J. (1996). "Effect of population mixing and socioeconomic status in England and Wales, 1979-85, on lymphoblastic leukaemia in children." *BMJ* 313(7068), 1297-300.
- Stiller, C. A., Kroll, M. E., et al. (2008). "Population mixing, socioeconomic status and incidence of childhood acute lymphoblastic leukaemia in England and Wales: analysis by census ward." *Br J Cancer* advance online publication 05 February 2008.
- Stone, R. A. (1988). "Investigations of excess environmental risks around putative sources: statistical problems and a proposed test." *Stat Med* 7(6), 649-60.
- Talbott, E. O., Youk, A. O., et al. (2003). "Long-term follow-up of the residents of the Three Mile Island accident area: 1979-1998." *Environ Health Perspect* 111(3), 341-8.
- Talbott, E. O., Youk, A. O., et al. (2000). "Mortality among the residents of the three mile island accident area: 1979-1992." *Environ Health Perspect* 108(6), 545-52.
- Testa, A., Padovani, L., et al. (1998). "Cytogenetic study on children living in Southern Urals contaminated areas (nuclear incidents 1948-1967)." *Mutat Res* 401, 193-7.
- Tokuhata, K. G., Smith, M. W. (1981). "History of health studies around nuclear facilities: a methodological consideration." *Environ Res* 25, 75-85.
- Tomasek, L., Malatova, I. (2006). "Leukaemia and Lymphoma Among Czech Uranium Miners." *Medical Radiology and Radiation Safety* 51(5), 74-9.
- Turnbull, B. W., Iwano, E. J., et al. (1990). "Monitoring for clusters of disease: application to leukemia incidence in upstate New York." *Am J Epidemiol* 132(1 Suppl), S136-43.

- Tynes, T., Haldorsen, T. (1997). "Electromagnetic fields and cancer in children residing near Norwegian high-voltage power lines." *Am J Epidemiol* 145(3), 219-26.
- UKCCS (2001). "Breastfeeding and childhood cancer." *Br J Cancer* 85(11), 1685-94.
- UKCCS (2002). "The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 1. radon gas." *Br J Cancer* 86(5), 1721-26
- UNSCEAR (1994). United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Sources and effects of ionising radiation. New York, United Nations.
- UNSCEAR (2000). United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, Sources and effects of ionising radiation. UNSCEAR 2000 report to the general assembly, with scientific annexes. Volume II: Effects. New York, United Nations.
- Urquhart, J. D., Black, R. J., et al. (1991). "Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation." *BMJ* 302(6778), 687-92.
- Valenty, M., Laurier, D. (1997). "Distribution géographique de la mortalité par leucémie chez les 0-24 ans en France." *Rev Epidemiol Santé Publ* 45(6), 527-30.
- Van Mieghem, E., Holmstock, L., et al. (2002). "Cancer mortality around the nuclear site of Mol-Dessel, Belgium." *Tijdschr Geneesk* 58(19), 1243-9.
- Van Santen, F., Irl, C., et al. (1995). "Untersuchungen zur Häufigkeit kindlicher bösartiger Neubildungen und angeborener Fehlbildungen in der Umgebung bayerischer kerntechnischer Anlagen." *Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen*.
- Verkasalo, P. K., Pukkala, E., et al. (1993). "Risk of cancer in Finnish children living close to power lines." *BMJ* 307(6909), 895-9.
- Viel, J. F., Pobel, D., et al. (1995). "Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant: a sensitivity analysis." *Stat Med* 14(21-22), 2459-72.
- Viel, J. F., Richardson, S., et al. (1993). "Childhood leukemia incidence in the vicinity of La Hague nuclear-waste reprocessing facility (France)." *Cancer Causes Control* 4(4), 341-3.
- Viel, J. F., Richardson, S. T. (1990). "Childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant." *BMJ* 300(6724), 580-1.
- Wakeford, R. (2003). "Childhood leukaemia and radiation exposure of fathers—the end of the road, perhaps?" *J Radiol Prot* 23, 359-62.
- Wakeford, R., Little, M. P. (2003). "Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review." *Int J Radiat Biol* 79(5), 293-309.
- Wakeford, R., Tawn, E. J. (2000). "Paternal irradiation and leukemia in offspring." *Radiat Res* 154, 222-3.
- Waller, L. A., Jacquez, G. M. (1995a). "Disease models implicit in statistical tests of disease clustering." *Epidemiology* 6(6), 584-90.
- Waller, L. A., Turnbull, B. W. (1993). "The effects of scale on tests for disease clustering." *Stat Med* 12(19-20), 1869-84.
- Waller, L. A., Turnbull, B. W., et al. (1994). Spatial pattern analyses to detect rare disease clusters. In Case studies in biometry. N. Lange, L. Ryan, L. Billardet al. New York, John Wiley & Sons, 3-23.
- Waller, L. A., Turnbull, B. W., et al. (1995b). "Detection and assessment of clusters of disease: an application to nuclear power plant facilities and childhood leukaemia in Sweden." *Stat Med* 14(1), 3-16.
- Wartenberg, D., Schneider, D., et al. (2004). "Childhood leukaemia incidence and the population mixing hypothesis in US SEER data." *Br J Cancer* 90, 1771-6.
- Westerbeek, R. M., Blair, V., et al. (1998). "Seasonal variations in the onset of childhood leukaemia and lymphoma." *Br J Cancer* 78(1), 119-24.
- Westermeier, T., Michaelis, J. (1995). "Applicability of the Poisson distribution to model the data of the German Children's Cancer Registry." *Radiat Environ Biophys* 34(1), 7-11.
- White-Koning, M. L., Hemon, D., et al. (2004). "Incidence of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear sites in France, 1990-1998." *Br J Cancer* 91(5), 916-22.
- White-Koning, M. L., Hemon, D., et al. (2006). "Incidence des leucémies de l'enfant aux alentours des sites nucléaires français entre 1990 et 1998." *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire*(4), 31-2.
- Wichmann, H. E., Greiser, E. (2004). Untersuchungsprogramm Leukämie in der Samtgemeinde Elbmarsch : Fragestellungen, Ergebnisse, Beurteilungen. Hannover, November 2004, Niedersächsischen Ministeriums für Soziales, Frauen, Familie und Gesundheit.
- Wilkie, D. (1994). "Leukaemia in Cambuslang." *Lancet* 344(8921), 551-2.
- Wilkinson, P., Thakrar, B., et al. (1999). "Lymphohaematopoietic malignancy around all industrial complexes that include major oil refineries in Great Britain." *Occup Environ Med* 56(9), 577-80.
- Wilson, R. (1991). "Leukemias in Plymouth county, Massachusetts." *Health Phys* 61(2), 279.
- Wing, S., Richardson, D., et al. (1997a). "Reply to comments on "A reevaluation of cancer incidence near the Three Mile Island"." *Environ Health Perspect* 105(3), 266-8.

- Wing, S., Richardson, D., et al. (1997b). "A reevaluation of cancer incidence near the Three Mile Island nuclear plant: the collision of evidence and assumptions." *Environ Health Perspect* 105(1), 52-7.
- Wray, N. R., Alexander, F. E., et al. (1999). "A comparison of some simple methods to identify geographical areas with excess incidence of a rare disease such as childhood leukaemia." *Stat Med* 18(12), 1501-16.
- Yoshimoto, Y., Neel, J. V., et al. (1990). "Malignant tumours during the first two decades of life in the offspring of atomic bomb survivors." *Am J Hum Genet* 46, 1041-52.
- Yoshimoto, Y., Yoshinaga, S., et al. (2004). "Research on potential radiation risks in areas with nuclear power plants in Japan: Leukaemia and malignant lymphoma mortality between 1972 and 1997 in 100 selected municipalities." *J Radiol Prot* 24(4), 343-68.
- Zahm, S. H., Ward, M. H. (1998). "Pesticides and childhood cancer." *Environ Health Perspect* 106 Suppl 3, 893-908.

ANNEXES

Annexe 1 : hémopathies malignes : classification, incidence, facteurs de risque et facteurs pronostiques de guérison

1. Définition

Les hémopathies malignes sont un groupe hétérogène de pathologies cancéreuses des cellules sanguines et de leurs précurseurs, qui présentent des tableaux cliniques variables ainsi que des étiologies diverses. On distingue les lymphomes, les leucémies aiguës ou chroniques ainsi que différents types cytologiques selon la lignée cellulaire en cause : lignée lymphoïde ou lignée myéloïde d'après la classification internationale revue en 2000 sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (Jaffe et al. 2002). Les types et l'évolution clinique des hémopathies étant très différentes entre l'adulte et de l'enfant, il est licite de considérer les hémopathies malignes de l'enfant comme une entité indépendante de celles de l'adulte.

Leucémies

Elles se définissent comme la prolifération incontrôlée, dans la moelle osseuse, d'un clone cellulaire anormal, issu des lignées lymphoïde ou myéloïde, et bloqué à un stade précis de différenciation (Figure 23). Chez l'enfant, on observe quasi exclusivement des leucémies aiguës. Dans environ 80 % des cas, il s'agit d'une atteinte de la lignée des lymphocytes (type de globules blancs). Ces cellules circulent dans le sang, se trouvent dans la moelle osseuse et composent l'essentiel des tissus et organes lymphoïdes : ganglions lymphatiques, rate, amygdales associées aux végétations du nasopharynx et aux formations lymphoïdes du tube digestif (intestin grêle), auxquels s'ajoute le thymus surtout développé chez l'enfant. Ces lymphocytes sont de deux types : B ou T. Ces lignées sont actives dans l'immunité et susceptibles de donner des tumeurs malignes.

Les lymphocytes B sont responsables de l'immunité dite humorale. Cette immunité s'exerce par l'intermédiaire d'anticorps (ou immunoglobulines) produits par ces cellules puis rejetés dans le milieu ambiant et libres dans le sang. Quand ils produisent des anticorps, les lymphocytes B prennent la forme de plasmocytes. Une atteinte de ces lymphocytes est appelée leucémie lymphoïde de type B.

Les lymphocytes T (dérivant du thymus) sont responsables de l'immunité dite cellulaire car ces cellules interviennent directement dans la réaction immunitaire. Une atteinte de cette lignée est appelée leucémie lymphoïde de type T.

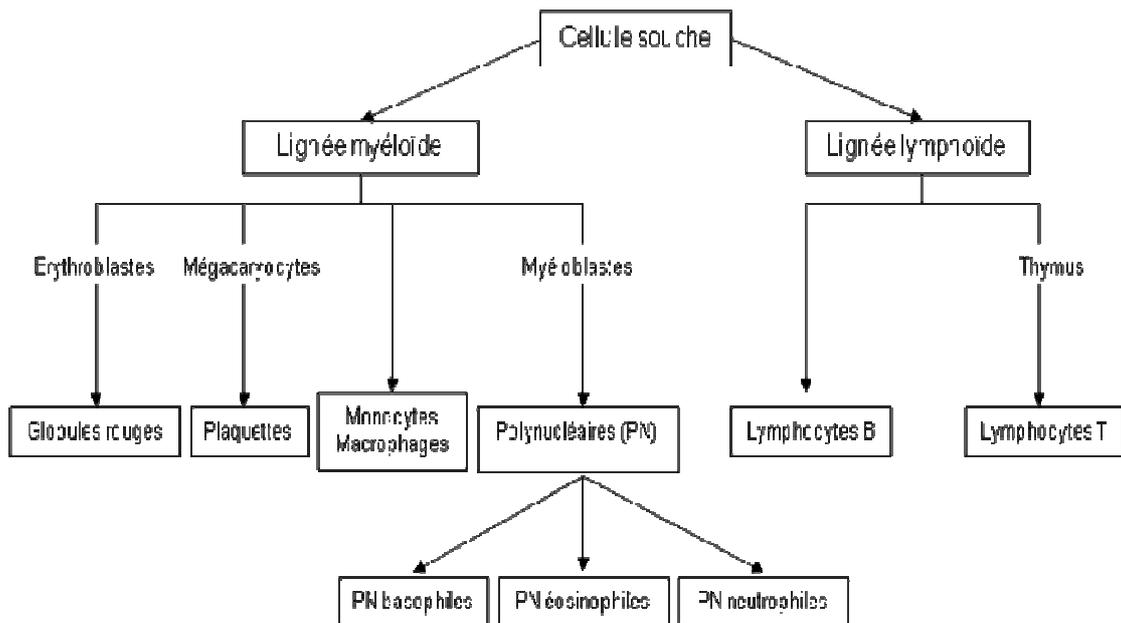


Figure 23 : représentation schématique de l'hématopoïèse.

Lymphomes

Les lymphomes sont des proliférations cellulaires malignes dans les organes lymphoïdes secondaires. Les lymphomes non-hodgkiniens et hodgkiniens représentent respectivement de l'ordre de 16 % et 12 % des hémopathies malignes de l'enfant. Le lymphome de Hodgkin se distingue des lymphomes non hodgkiniens par la présence spécifique de grosses cellules atypiques, les cellules de Reed-Sternberg.

2. Caractérisation du type de leucémies

Elle repose sur les examens suivants :

2.1 - Myélogramme : taux de blastes (cellules jeunes > 20 %), précision du type morphologique (LLA ou LMA)

2.2 - Immunophénotypage (cytométrie en flux) : LLA-T, LLA-B, LAM

2.3 - Marqueurs cytogénétiques sur le caryotype des blastes médullaires ou sanguins : hyper ou hypodiploïdie, délétions, translocations (valeur pronostique et spécificités de certaines pathologies (LMA-3, Burkitt))

2.4 - Marqueurs enzymatiques (cytométrie en flux) +/- biopsie médullaire

3. Classification des leucémies de l'enfant

3.1 - Classification morphologique et cytochimique

Depuis une vingtaine d'années, la classification des leucémies fait appel à la classification FAB (Franco-Américano-Britannique) qui distingue les LLA (3 sous-types), les LMA (11 sous-types) et les leucémies myéloïdes chroniques (extrêmement rares chez l'enfant).

3.2 - Classification immunologique

Il est ainsi possible de classer les LLA selon la réaction des cellules leucémiques par certains antigènes spécifiques de certaines étapes de la différenciation :

- LLA T (15 à 20 % des cas) ;
- LLA pré-pré B (70 à 75 % des cas) ;
- LLA pré B (environ 10 % des cas) ;
- LLA B (moins de 5 % des cas).

L'étude immunologique présente moins d'intérêt dans les LMA. Dans un petit nombre de cas, les cellules leucémiques expriment à la fois des marqueurs lymphoïdes et myéloïdes : il s'agit alors de leucémies bi-phénotypiques (suivant les séries et les critères retenus, environ 6 % des LLA et 17 % des LMA). La signification exacte de ce double marquage reste encore inconnue, de même que sa valeur pronostique.

3.3 - Classification génétique

L'étude du caryotype des cellules leucémiques montre des anomalies clonales dans 80 à 90 % des cas. Deux types d'anomalies peuvent être mis en évidence :

* des anomalies de nombre (également appréciées par l'index de DNA) permettant de classer les LLA en plusieurs groupes pronostiques :

- les formes hyperdiploïdes (> 50 chromosomes ou index DNA > 1,16) sont plutôt associées au phénotype pré-pré B et de meilleur pronostic ;
- les formes hypodiploïdes (< ou = 45 chromosomes) sont rares (moins de 8 % des cas) et d'un pronostic nettement plus péjoratif ;
- les formes ayant une ploïdie comprise entre 47 et 50 chromosomes semblent avoir un pronostic moins favorable, de même les formes très hyperploïdes.

* des anomalies de structure

Certaines anomalies sont corrélées à un sous-type morphologique et immunologique précis. D'autres sont partagées par plusieurs sous-types. La valeur pronostique de certaines anomalies caryotypiques est reconnue et prise en compte dans les indications thérapeutiques.

4. Fréquence des hémopathies malignes infantiles

En Europe et aux Etats-Unis, les hémopathies malignes représentent 35 % des cancers de l'enfant. Dans ces pays, une augmentation de l'incidence des hémopathies malignes est observée depuis les années 70, (Steliarova-Foucher et al. 2004). Une partie de l'augmentation de l'incidence observée pourrait être liée à l'amélioration des pratiques d'enregistrement des cas au fil du temps. Cette part est difficile à quantifier.

Pour apprécier la fréquence des hémopathies malignes de l'enfant, on dispose de 2 méthodes d'enregistrement. L'étude de la mortalité, fondée sur l'analyse des certificats

de décès, ne reflète qu'imparfaitement la fréquence de la maladie en raison d'une amélioration spectaculaire des traitements au cours des 50 dernières années. L'incidence, fondée sur l'enregistrement des nouveaux cas reflète bien la fréquence de la maladie, mais nécessite la mise en place d'un enregistrement systématique (registre). Selon les régions considérées, il existe des registres régionaux ou nationaux d'ancienneté variable ce qui est source de disparité pour l'enregistrement. En ce qui concerne l'Europe, il existe un système d'information (Automated Childhood Cancer Information System) qui regroupe les données de 80 registres de population couvrant environ la moitié des 0-14 ans en Europe (Steliarova-Foucher et al. 2004).

Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE)

En France, un enregistrement de l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant a été mis en place depuis 1990 au sein d'un registre national (RNHE). Pour le lymphome de Hodgkin, l'enregistrement a débuté en 1999. Y sont inclus tous les enfants présentant une hémopathie maligne, âgés de moins de 15 ans au moment du diagnostic et résidant en France métropolitaine. Il s'agit d'une recherche active principalement au sein des unités d'onco-hématologie pédiatrique, mais aussi dans les autres services susceptibles de prendre en charge des enfants atteints de cancer ainsi qu'au sein des laboratoires de cytologie et d'anatomopathologie. Ces informations sont complétées annuellement par celles fournies par les centres hospitaliers universitaires, les centres de lutte contre le cancer et les responsables des essais cliniques nationaux. Pour chaque cas inclus, le nombre de sources d'information était de 2,5 en moyenne, et reposait principalement sur le dossier médical (dans 90 à 100 % des cas suivant les années). La qualité des données de ce registre permet l'analyse des variations géographiques et temporelles de l'incidence des leucémies. Il sert en particulier de base à des études géographiques en relation avec des sources d'exposition environnementales (Clavel et al. 1996; Steffen et al. 2004), mais aussi à des études cas-témoins, dont ESCALE, étude de grande ampleur sur les facteurs de risque de la leucémie, a déjà donné lieu à plusieurs publications (Menegaux et al. 2006; Mallol-Mesnard et al. 2007; Menegaux et al. 2007; Rudant et al. 2007a; Rudant et al. 2007b).

Incidence des leucémies

En Europe, l'incidence des leucémies augmente surtout chez les enfants (+1,4 % par an) alors que les lymphomes augmentent surtout dans le groupe des adolescents. De plus, le taux d'incidence de la leucémie infantile varie entre l'est et l'ouest de l'Europe, allant de 39,3 par million pour les pays de l'Est à 45,7 par million pour les pays de l'Ouest. Cette différence Est-Ouest est principalement due au pic de leucémies lymphoïdes vers l'âge de 2-3 ans. Elle a tendance à diminuer au fil du temps mais restait toujours significative dans les années 90 pour la catégorie d'âge 1-4 ans.

En France, l'incidence annuelle des leucémies est de 43 cas par million (pour la population des moins de 15 ans) d'après les données du RNHE (taux standardisé sur la

population mondiale)(Tableau 1). Il s'agit du plus fréquent des cancers de l'enfant (470 nouveaux cas chaque année en France) et il représente un tiers des cancers en pédiatrie (Clavel et al. 2004). La population totale d'enfants de moins de 15 ans en France est comprise entre 11 et 12 millions, selon les années.

L'incidence des leucémies estimée en France par le RNHE est très proche de celle des autres pays occidentaux. Elle est stable depuis 1990 (Clavel et al. 2004; Desandes et al. 2004). La distribution des leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA) décrit un pic avec maximum pour l'âge de 2 ans, plus marqué chez les garçons que chez les filles, et encore nettement visible un peu après 6 ans (Figure 1). Le sex-ratio, à partir de 2 ans, est de 1,2 garçons pour 1 fille.

Incidence des lymphomes de l'enfant

L'incidence annuelle standardisée des lymphomes en France est de 15,6 par million (Tableau 1), avec pour la maladie de Hodgkin une incidence standardisée de 6,6 cas par million. En ce qui concerne les enfants, moins de 10 % des lymphomes de Hodgkin surviennent avant l'âge de 5 ans et l'incidence augmente fortement avec l'âge (Figure 1). Le sex-ratio, très élevé avant 10 ans (plus de 2 garçons pour 1 fille), devient, à 15 ans, proche de 1 (Clavel et al. 2006). L'incidence annuelle standardisée des lymphomes non-hodgkiniens est de l'ordre de 9 cas par million, dont environ la moitié pour les lymphomes de Burkitt. L'incidence annuelle des lymphomes non hodgkiniens est stable en France depuis 1990 (Clavel et al. 2004; Desandes et al. 2004). L'enregistrement des lymphomes de Hodgkin, qui a débuté tardivement en France (à partir de 1999) ne permet pas encore d'apprécier de façon fiable leur évolution dans le temps.

Mortalité par leucémies et par lymphome chez les enfants

La survie, bien que globalement bonne, est extrêmement variable d'une hémopathie maligne à l'autre. En France, d'après les données du RNHE (Goubin et al. 2006), la survie à 5 ans des lymphomes de Burkitt et des lymphomes de Hodgkin était supérieure à 90 % au cours des années 1990. Celle des LAL B était de l'ordre de 80 % tous âges confondus, celle des LAL T de 70 % et celle des LAM d'un peu moins de 60 %. Le pronostic est plus sombre lorsque la leucémie survient avant l'âge de 1 an, quel que soit le type de leucémies.

Chaque année, on compte en France un peu moins de 90 décès par hémopathie maligne avant l'âge de 15 ans, dont environ 75 par leucémies, moins de 5 par lymphome de Hodgkin, et environ 10 par lymphome non-hodgkinien.

5. Facteurs de risque associés

L'étiologie des hémopathies malignes est mal connue, puisqu'elle reste non élucidée pour environ 90 % des cas.

Facteurs de risque reconnus pour les leucémies chez l'enfant

Les atteintes génétiques, telles la trisomie 21, l'anémie de Fanconi, l'ataxie télangiectasie, la neurofibromatose de Von Recklinghausen de type 1 sont connues pour être associées avec un risque augmenté de leucémies de l'enfant (Stiller 2004). Par exemple, un enfant porteur d'une trisomie 21 a un risque multiplié par 50 de développer une leucémie avant 5 ans. Le Tableau 11 récapitule les différentes anomalies génétiques connues associées avec une augmentation du risque de leucémies.

Tableau 11 : anomalies génétiques associées avec un risque augmenté de leucémies (d'après (Stiller 2004)).

	Transmission génétique de l'anomalie	Locus	Gène	Hémopathie de l'enfant associée
Syndrome familial				
Neurofibromatose de type 1	AD	17q11	NF1	LLA
Taches café au lait	AD	2p22	MSH2	LLA, LNH
Immunodéficience				
Ataxie-télangiectasie	AR	11q22	ATM	Lymphome, leucémie
Synd Wiskott-Aldrich	Lié à l'X	Xp11	WAS	LNH
Synd de Bloom	AR	15q26	BLM	LNH
Immunodéficience commune variable	Varié	varié	varié	Lymphome
Agammaglobulinémie liée à l'X	Lié à l'X	Xq21-22	BTK	Lymphome
Déficit en IgA	AD	6p21	IGAD1	Lymphome
Immunodéficience combinée sévère	Lié à l'X	Xq23	IL2RG	Lymphome
Maladie de Duncan	Lié à l'X	Xq25	varié	Lymphome
Synd Nijmegen breakage	AR	8q21	NBS1	LNH
Anémie de Fanconi	AR	16q24	FANCA	LMA
Anémie de Diamond-Blackfan	Varié	varié	varié	LMA
Anomalie chromosomique de nombre				
Trisomie 21				Leucémie

AD : autosomique dominant ; AR : autosomique récessif ; lié à l'X : transmission par un chromosome sexuel X.

L'existence d'une association entre l'exposition externe aux rayonnements ionisants à forte dose et débit de dose et le risque de leucémies a été démontrée par de nombreuses études (UNSCEAR 2000). Un excès de leucémies a été observé dans une étude anglaise

chez des enfants ayant reçu une exposition *in utero* à partir de 10 milliGray (Doll et al. 1997; Wakeford et al. 2003).

L'exposition externe aux rayonnements ionisants est classée cancérigène certain (classement 1) par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) (IARC 2000).

Facteurs de risque potentiels

Un grand nombre d'études épidémiologiques a cherché à mettre en évidence des facteurs de risque potentiels (environnementaux, génétiques ou infectieux) impliqués dans le déclenchement de leucémies durant l'enfance.

Facteurs environnementaux

Si l'exposition externe aux radiations ionisantes à forte dose apparaît comme un facteur de risque reconnu (UNSCEAR 2000), de nombreuses questions persistent sur l'effet des expositions internes et des faibles doses. L'exposition interne principale de la population générale est due à l'inhalation du radon, un gaz radioactif présent naturellement en concentration variable dans les habitations. De nombreuses études géographiques, dont une en France portant sur le risque de leucémies lié au radon ont montré qu'il existait une association positive faible entre concentration de radon dans l'habitat et la leucémie de l'enfant (Evrard et al. 2005; Evrard et al. 2006a). Cependant aucune étude cas-témoins n'a pu confirmer cette association (Lubin et al. 1998; Kaletsch et al. 1999; Steinbuch et al. 1999; UKCCS 2002) en raison d'un manque de puissance lié au nombre d'enfants inclus dans ces études et aux niveaux d'exposition qui sont souvent très bas.

Les champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence sont générés à proximité de caténaies, transformateurs et appareils électriques soumis à un courant alternatif. Les différentes études sur l'association entre l'exposition aux champs électromagnétiques et le déclenchement de leucémies ont montré des résultats divergents (Ahlbom 2000; Skinner et al. 2000), mais compte tenu de 2 méta-analyses retrouvant un excès de risque de leucémies pour des expositions de l'ordre de 0,4 microtesla ou plus (Ahlbom 2000; Greenland et al. 2000), les champs magnétiques à extrêmement basse fréquence (ELF) ont été classés cancérigène possible (classement 2B) par le CIRC (IARC 2002).

Il n'y a pas de lien bien établi entre l'exposition aux pesticides et la survenue de leucémies, malgré de nombreuses études réalisées sur le sujet (Zahm et al. 1998; Flower et al. 2004; Reynolds et al. 2005).

Les études sur le risque de leucémies lié au benzène donnent des résultats divergents. Plusieurs études ont décrit l'absence d'association avec la pollution liée au trafic routier (Raaschou-Nielsen et al. 2001; Reynolds et al. 2001; Reynolds et al. 2002) alors que d'autres études établissent une association (Savitz et al. 1989; Crosignani et al. 2004; Knox 2005).

La pollution d'origine industrielle a aussi été étudiée, certains auteurs retrouvant un risque augmenté de leucémies pour les enfants résidant près de stations-service (Steffen et al. 2004) ou près de complexes industriels (Reynolds et al. 2003).

L'hypothèse d'une susceptibilité particulière liée à un polymorphisme génétique augmentant l'impact des facteurs environnementaux a été avancée (Infante-Rivard et al. 1999; Infante-Rivard et al. 2000b; Infante-Rivard et al. 2002; Clavel et al. 2005), mais reste à démontrer.

Facteurs infectieux

L'hypothèse d'une infection pouvant être associée à ce processus oncogène chez l'homme a été avancée compte tenu de l'origine virale de leucémies chez l'animal (Penrose 1970), de l'implication du virus d'Epstein-Barr dans la genèse du lymphome de Burkitt chez l'enfant (Peh et al. 2004; Moormann et al. 2005) et de variations saisonnières de la maladie (Karimi et al. 2003). Des hypothèses impliquant un agent infectieux survenant soit *in utero* (Smith et al. 1998) soit dans la petite enfance (Kinlen 1988; Kinlen 1995) ont été proposées. Selon Kinlen (Kinlen 1988), une population faiblement exposée à un agent infectieux banal du fait d'une résidence dans une zone rurale isolée, pourrait, secondairement à un important brassage de population, se trouver en contact avec cet agent infectieux. De jeunes enfants, issus de cette population infectée, pourraient alors développer une réponse immunitaire anormale sous forme de leucémies. Greaves (Greaves 1988) a fait l'hypothèse d'un mécanisme en deux temps. Une première mutation interviendrait *in utero*, liée à une infection. La seconde mutation, plus tardive dans la petite enfance (correspondant au pic d'incidence observé), serait en rapport avec une réponse exagérée à une infection banale, liée à l'immaturation du système immunitaire. Pour l'instant, aucun agent infectieux spécifique n'a été identifié, mais il est à noter qu'une étude récente retrouvait une corrélation entre l'incidence des leucémies de l'enfant et celle des épidémies de grippe (Kroll et al. 2006), évoquant le lien observé dans des études plus anciennes entre l'augmentation de décès par leucémies chez l'enfant et une infection grippale maternelle au cours de la grossesse (Fedrick et al. 1972; Bithell et al. 1973).

Des études épidémiologiques ont porté sur l'effet de l'impact d'une immunisation précoce des enfants sur le risque de leucémies, avec des approches très diverses. Certaines ont étudié les marqueurs d'infections dans la petite enfance comme, la mise en collectivité précoce (crèche) (Perrillat et al. 2002a; Gilham et al. 2005), le nombre d'enfants dans la fratrie (Infante-Rivard et al. 2000b; Jourdan-Da Silva et al. 2004), le brassage de population et les contacts interpersonnes des parents dans leur travail (Kinlen et al. 2001; Pearce et al. 2004), ou l'allaitement maternel (Kwan et al. 2004b). Le plus souvent, ces études ont montré une diminution du risque de leucémies en cas d'immunisation précoce, mais d'autres ont obtenu des résultats contradictoires

(Schlehofer et al. 1996; Dockerty et al. 1999b; Petridou et al. 2001; Chan et al. 2002; Murray et al. 2002; Lancashire et al. 2003).

Autres facteurs

Il n'y a pas de forte évidence épidémiologique pour un lien entre tabagisme au cours de la grossesse et leucémie (Severson et al. 1993; Brondum et al. 1999; Menegaux et al. 2005). Le rôle de la consommation d'alcool au cours de la grossesse a donné lieu à des résultats divergents (Severson et al. 1993; Petridou et al. 1997a; Infante-Rivard et al. 2002; Menegaux et al. 2005) ainsi que les études sur l'alimentation au cours de la grossesse (Ross et al. 1996) ou au cours de l'enfance (Peters et al. 1994; Kwan et al. 2004a).

En conclusion, de nombreux facteurs de risque potentiels ont été évoqués pour expliquer l'étiologie des leucémies infantiles. Cependant, pour un grand nombre de ces facteurs, les études épidémiologiques montrent des résultats divergents. Ceux-ci peuvent être liés, pour une part plus ou moins importante, aux biais inhérents aux méthodologies utilisées.

6. Facteurs pronostiques de guérison

6.1 - Leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA)

La LLA de l'enfant est devenue aujourd'hui une maladie curable dans 2 cas sur 3 environ, grâce à un traitement reposant essentiellement sur une polychimiothérapie, cette dernière devant être adaptée au mieux aux facteurs pronostiques :

- l'âge : un âge inférieur à 1 an est de mauvais pronostic. Chez l'adolescent, à partir de 15 ans, le pronostic rejoint celui de l'adulte ;
- le sexe : le caractère classiquement plus péjoratif du pronostic chez le garçon semble maintenant effacé par les traitements actuels ;
- présentation clinique : l'existence d'un syndrome tumoral important est un facteur de mauvais pronostic ainsi que l'existence d'une leucocytose au-dessus de 100 000 globules blancs ;
- l'immunophénotype : pour Les LLA de la lignée B, les formes de meilleur pronostic sont les LLA pré-pré-B ou LLA communes. Les formes les plus immatures sont rares et de mauvais pronostic. Elles sont souvent observées chez le nourrisson, associées à une anomalie du chromosome 11 (11q23). La présence de l'antigène CD34 semble corrélée à un meilleur pronostic, tandis que son absence, associée à la négativité du CD10, serait de plus mauvais pronostic.

Les LLA T sont classiquement de mauvais pronostic chez l'enfant.

La présence de marqueurs myéloïdes a une signification pronostique discutée. Elle semble néanmoins associée à un plus mauvais pronostic, notamment lorsque le chiffre de globules blancs excède 50 000 ;

- La cytogénétique (cf paragraphe 3.3 de la présente annexe).

6.2 - Leucémies myéloblastiques aiguës (LMA)

Les facteurs pronostiques sont moins bien définis que pour les LLA, néanmoins les facteurs suivants peuvent être retenus :

- l'âge: un âge inférieur à 1 an est un facteur de mauvais pronostic ;
- le chiffre de globules blancs: une leucocytose supérieure à 50 000 semble plus péjorative. Il en est de même des localisations tumorales extra-hématopoïétiques ;
- le type cytologique et les anomalies cytogénétiques.

Annexe 2 : notions d'épidémiologie

Epidémiologie

L'épidémiologie moderne s'est développée dans les années 1950, dans le cadre de l'étude des maladies chroniques, principalement les cancers et les maladies cardio-vasculaires. L'épidémiologie peut être définie comme :

« l'étude de la fréquence et de la répartition des maladies (des états de santé en général) dans le temps et dans l'espace au sein des populations humaines, ainsi que des facteurs qui les déterminent ».

C'est une science d'observation. Contrairement à l'expérimentation, il n'y a pas de contrôle du comportement des populations étudiées. L'épidémiologie présente l'avantage de porter directement sur les phénomènes pertinents, caractéristiques de la santé de l'homme.

Les études épidémiologiques peuvent être réalisées avec trois types d'objectifs différents :

- épidémiologie descriptive : estimation de la fréquence d'une pathologie, dénombrement de cas, surveillance, mise en évidence d'un excès de risque dans un groupe exposé ;
- épidémiologie analytique : recherche étiologique, quantification de l'augmentation du risque avec la dose, modélisation de la relation exposition-effet. Les facteurs potentiellement associés au déclenchement d'une pathologie sont généralement appelés « facteurs de risque » ;
- épidémiologie d'intervention : évaluation d'interventions (plan de prévention, actions de protection, etc.).

En fonction de l'objectif, la méthodologie et les protocoles mis en œuvre seront différents (Bouyer et al. 1995). Il est donc important de distinguer entre ces différents objectifs et de ne pas considérer toutes les investigations épidémiologiques comme équivalentes.

Biais

L'épidémiologie est une science d'observation. Ses observations sont faites sur des échantillons censés représenter une population plus large, et dont on ne peut contrôler l'ensemble des caractéristiques. Certaines erreurs systématiques dénommées « biais épidémiologiques » sont toujours susceptibles de se produire. Certains biais sont spécifiques à certains types de protocoles, d'autres (listés ci-dessous) sont communs à

toute démarche épidémiologique (Bouyer et al. 1995). Ces biais sont classiques, et chaque étude épidémiologique mise en place doit s'efforcer de limiter leur déclenchement.

Biais de confusion : un facteur de confusion est un facteur pouvant modifier ou masquer une relation existant entre l'exposition et l'effet. Par exemple, le tabac qui est un cancérigène pulmonaire connu est un facteur confondant dans l'étude du risque de cancer du poumon associé à l'exposition au radon. Lorsqu'un tel facteur est connu, il doit être pris en compte dans l'étude, soit lors de la définition du protocole (n'inclure que des non-fumeurs, ou « stratifier » en assurant la même proportion de fumeurs dans les différents groupes d'exposition), soit par des méthodes correctrices lors de l'analyse (méthodes d'ajustement).

Biais de sélection : ce biais se produit lors de la constitution de l'échantillon d'étude, lorsque celui-ci ne reflète pas les caractéristiques de la population source (échantillon non représentatif). Il peut en particulier se produire dans les études cas-témoins lors du choix des témoins et entraîner une mauvaise estimation du paramètre auquel on s'intéresse.

Biais de classement : on parle d'erreur de classement lorsque la détermination du statut d'un individu selon l'exposition (exposé ou non exposé) ou selon la maladie (malade ou non malade) est erronée. Si ces erreurs de classement sont aléatoires, ce biais limitera la capacité de l'étude à mettre en évidence un effet donné. Il est donc important d'assurer une bonne précision dans la détermination de l'exposition (dosimétrie, reconstitution de doses) et dans les diagnostics (vérification des types histologiques des cancers). Dans certains cas, l'erreur de classement peut être systématique (recherche plus importante de la maladie dans les zones fortement exposées, meilleure mémoire des familles des malades dans les études cas-témoins, etc.). Elle est alors dite « différentielle » et peut entraîner une mauvaise estimation du paramètre auquel on s'intéresse, dans un sens (sous-estimation) ou dans l'autre (surestimation).

Annexe 3 : mesures de la fréquence d'une pathologie et estimation d'un risque relatif

Le premier objet de l'épidémiologie descriptive est de mesurer la fréquence d'une maladie dans une population donnée. Cela nécessite :

- la définition et la caractérisation de la population considérée (critères d'inclusion, zone, période) ;
- le dénombrement des cas au sein de cette population.

Evaluation de la taille de la population

Une bonne détermination de la taille de la population considérée est primordiale, des erreurs lors de cette étape pouvant fortement biaiser les résultats.

Dans une zone donnée, l'effectif de la population est souvent estimé par interpolation entre les recensements successifs. Cette approche oblige généralement à utiliser un découpage en unités administratives.

Dans les études portant sur des données individuelles, la taille de la population d'étude est déterminée comme la somme des durées de présence des individus, et comptabilisée en personnes-temps. L'unité de temps est généralement l'année et l'on parle de personnes-années. Le principe du calcul des personnes-années est équivalent à celui des paquets-années dans l'estimation de la consommation de tabac. De même qu'en termes de paquets-années, une consommation d'un paquet par an pendant deux ans équivaut à deux paquets pendant un an, en termes de personnes-années un homme suivi deux ans contribuera à la taille de l'étude autant que deux hommes suivis un an chacun. Chaque personne-année est caractérisée par l'année calendaire, l'âge de la personne cette année là, et les niveaux des facteurs de risque enregistrés. Ce découpage permet lors de l'analyse d'éliminer un éventuel effet de l'âge, de la période calendaire ou de la durée de suivi.

Dénombrement des cas

Les cas de la maladie peuvent être comptabilisés selon deux états : cas diagnostiqués (morbidité), ou décès par cette maladie (mortalité).

En morbidité, on utilisera les indicateurs suivants :

- incidence : nombre de cas apparus sur une période de temps donnée effectif exposé au début de cette période ;

- prévalence : nombre de malades dans une population à un instant donné/taille de la population (malades et non malades).

Pour les types de cancers à faible mortalité ou pour lesquels un traitement efficace existe (comme les cancers de la thyroïde ou les leucémies de l'enfant), l'utilisation de données de morbidité est préférable à celle de données de mortalité (nombre de cas plus élevé, moindres délais de déclenchement). Le comptage des nouveaux cas dans une population donnée nécessite une structure d'enregistrement adéquate. Il repose généralement sur un registre des cancers, qui assure un enregistrement exhaustif standardisé des cas de la maladie dans une zone délimitée. Ces structures sont plus ou moins développées selon les pays.

En mortalité, l'indicateur utilisé est le taux de mortalité : nombre de morts d'un âge et d'un sexe donnés au cours d'une période de temps/nombre de vivants de même âge et de même sexe au milieu de la période (ou nombre de personnes-temps). Les informations sur les décès (date, lieu, causes) peuvent en général être obtenues auprès des services nationaux des statistiques de décès.

En morbidité ou en mortalité, la fréquence d'une pathologie est généralement rapportée à une population de 100 000 habitants (ou personnes-années). Par exemple, l'incidence annuelle des leucémies chez les jeunes de 0-24 ans en France en 1990 est de $2,6 \cdot 10^{-5}$, et le taux de mortalité est de l'ordre de $1,4 \cdot 10^{-5}$.

Un taux calculé sur une population donnée est appelé taux brut. Néanmoins ce taux dépend de la structure par âge et par sexe de cette population. Pour permettre la comparaison de taux entre des populations différentes, on utilise des méthodes de standardisation (application d'une même structure de population aux différents taux). Les taux sont alors dits taux standardisés, et les différences éventuelles ne peuvent être attribuées à des différences de structure de population.

Mesures du risque relatif

Pour comparer la fréquence d'une pathologie entre deux groupes, la méthode utilisée est le calcul du risque relatif (RR) :

$$RR = \frac{\text{taux de maladie dans le groupe étudié}}{\text{taux de maladie dans le groupe à comparer}}$$

Un RR de 1 indique une absence de risque, un RR de 2 un doublement du risque, et un RR de 0,5 un risque deux fois plus faible que dans le groupe de référence.

Un autre indicateur très utilisé dans le domaine des rayonnements ionisants est l'excès de risque relatif (ERR) qui se calcule simplement comme : $ERR = RR - 1$. Un ERR de 0 indique une absence de risque, un ERR de 0,2 un risque augmenté de 20 %.

L'Odds ratio est un estimateur très utilisé dans les études cas-témoins. Pour les maladies rares, l'Odds ratio doit être interprété exactement comme un RR.

Généralement, le RR est estimé par comparaison à un groupe de référence interne à l'étude (groupe non exposé au facteur d'exposition considéré, dans la plupart des cas). Dans certains cas, on ne dispose pas d'un groupe de comparaison adéquat, ou on désire se référer à une population de grande taille. L'approche est alors de déterminer le risque par rapport à une référence externe au groupe étudié (le plus souvent la population nationale). Dans ce cas, la mesure du risque repose sur la comparaison du nombre de cas observés dans la population d'étude (O) avec le nombre de cas calculé, dit nombre de cas attendus (A). Ce dernier est obtenu en appliquant les taux de la population de référence à la structure de la population d'étude, par classe d'âge et par année calendaire. Le rapport O/A est appelé rapport standardisé de mortalité (SMR) ou d'incidence (SIR).

Annexe 4 : éléments de statistiques

Distribution de Poisson

La majorité des tests statistiques utilisés dans le cadre des études de cluster reposent sur l'hypothèse d'une distribution de Poisson du nombre de cas observés. La loi de Poisson, également dénommée loi des événements rares, fournit la probabilité d'observer chacune des valeurs possibles d'une variable aléatoire discrète (c'est-à-dire ne prenant que des valeurs entières) suivant un seul paramètre. Dans le cas d'une étude de cluster, la variable aléatoire discrète est le nombre de cas observés dans la zone d'étude et le paramètre de la loi est déterminé par le nombre de cas attendus dans cette même zone.

La Figure 24 fournit une illustration dans le cas d'une distribution de Poisson de paramètre égal à 2. Dans le cas d'une étude de cluster, cette distribution fournit la probabilité d'observer X cas dans une zone dans laquelle le nombre de cas attendus est de 2. Par exemple, la probabilité d'observer 4 cas exactement est de 9 %. La probabilité d'observer au moins 4 cas est de 14 %. Il faut observer au moins 6 cas pour que la probabilité que cette observation soit due au hasard devienne inférieure à 5 %, ($p=1,7\%$).

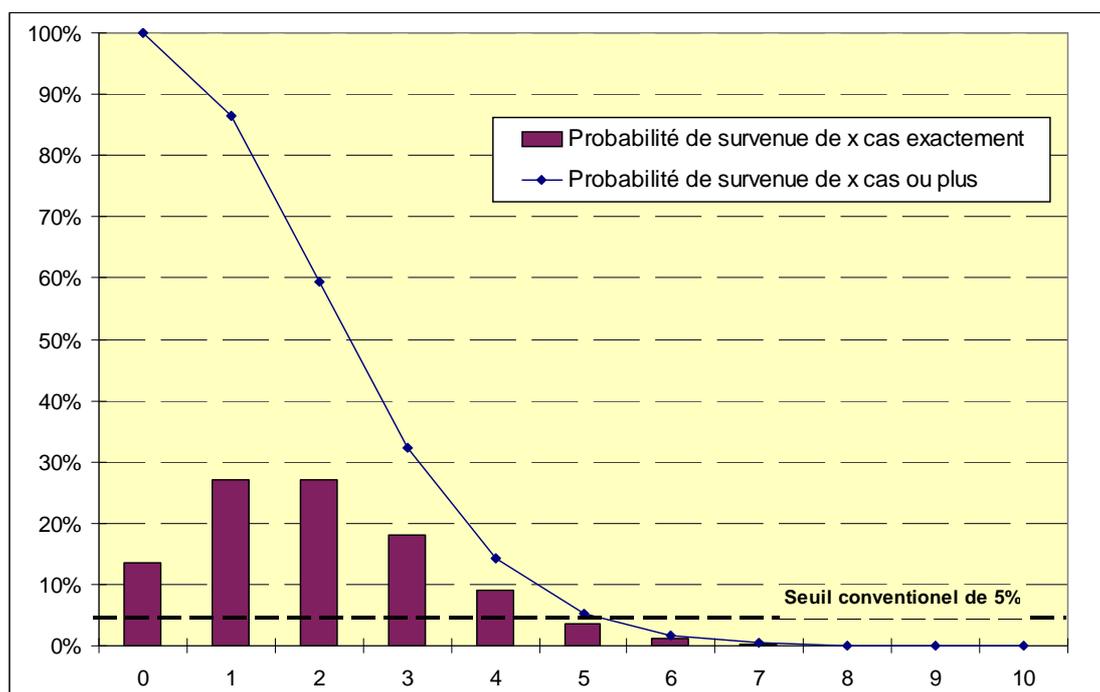


Figure 24 : probabilité d'occurrence d'une variable poissonnienne de paramètre 2.

Incertitude statistique

Toutes les investigations en épidémiologie sont effectuées sur des échantillons de taille limitée, dont on émet l'hypothèse qu'ils sont représentatifs d'une population plus générale (population source). Toutes les grandeurs statistiques (moyenne, pourcentage, ratio de risque, etc.) obtenues sur un échantillon ne sont que des estimations des

grandeurs théoriques. Il existe donc une certaine incertitude statistique associée à l'estimation d'une grandeur théorique.

L'incertitude sur la valeur estimée est reflétée par l'intervalle de confiance (IC) : intervalle de valeurs autour de la valeur observée sur l'échantillon, contenant la valeur théorique avec une probabilité $1-\alpha$ (α est en général pris égal à 5 %). Cette incertitude dépend essentiellement des effectifs à partir desquels ont été obtenus les résultats. L'exemple ci-dessous illustre, pour un même SMR calculé, la variation de l'intervalle de confiance à 95 % en fonction des effectifs observés (O) et attendus (A) :

- $O=4, A=2 \Rightarrow \text{SMR}=2 \quad \text{IC}_{95\%} = [0,54 - 5,12] \quad \text{largeur de l'IC} = 4,58$
- $O=1000, A=500 \Rightarrow \text{SMR}=2 \quad \text{IC}_{95\%} = [1,88 - 2,13] \quad \text{largeur de l'IC} = 0,25$

Pour être interprétable, une grandeur estimée doit toujours être assortie de son intervalle de confiance.

Règle de décision

En raison de cette incertitude, il est nécessaire de se fixer une règle de décision statistique lorsque l'on désire conclure à l'existence d'une différence ou d'une augmentation de RR. Pour cela, on va se fixer une hypothèse nulle (par exemple "la valeur théorique du RR = 1"). Le risque α est de rejeter l'hypothèse nulle alors qu'elle est vraie (risque de conclure à tort). Par convention, ce risque est généralement fixé à 5 %. Un effet est dit "significatif" si la probabilité de se tromper lorsque l'on rejette l'hypothèse nulle est inférieure à 5 % (moins d'une chance sur 20). Plus le degré de significativité noté "p" est faible, plus la probabilité de conclure à tort lorsque l'on rejette l'hypothèse nulle est réduite.

En pratique, on considère qu'un RR est significativement différent de 1 si son intervalle de confiance ne comprend pas la valeur 1. L'exemple ci-dessous illustre, pour un même SMR calculé, l'impact des effectifs observés (O) et attendus (A) sur la décision statistique :

- $O=4, A=2 \Rightarrow \text{SMR}=2 \quad \text{IC}_{95\%} = [0,54 - 5,12] \quad p=0,14, \text{ supérieur à } 5\%,$

On ne peut pas conclure à une augmentation du risque (RR non significativement différent de 1)

- $O=1000, A=500 \Rightarrow \text{SMR}=2 \quad \text{IC}_{95\%} = [1,88 - 2,13] \quad p<0,001, \text{ inférieur à } 5\%,$

On peut conclure à une augmentation du risque (RR significativement différent de 1).

Puissance

La puissance d'une étude épidémiologique est sa capacité à mettre en évidence un effet si cet effet existe. C'est une probabilité qui augmente avec l'importance de l'effet que l'on cherche à mettre en évidence (« plus l'effet attendu est important, moins il sera difficile de le voir »), et avec le nombre de cas attendus et donc avec la taille de la

population étudiée (« une étude importante aura plus de chance qu'une petite étude de voir un effet donné »). La relation entre la puissance et l'effectif est illustrée par la Figure 25, à partir de l'excès de risque relatif pouvant être mis en évidence. Plus généralement, la puissance dépend également de l'adéquation du protocole choisi à l'objectif de l'étude et de la qualité de sa réalisation.

Une puissance de 50 % signifie que l'étude a une chance sur deux de montrer l'effet attendu, et une chance sur deux de ne pas le montrer. En général, une puissance d'au moins 80 % est recommandée. L'exemple suivant illustre la dépendance à l'effectif de cas attendus : « dans une cohorte de 1 000 mineurs suivis 20 ans en moyenne (20 000 personnes-années), on attend 9 décès par cancer du poumon, et 1,2 décès par leucémie. La probabilité de mettre en évidence un doublement du risque (c'est-à-dire la puissance) est de 83 % pour le cancer du poumon et de 35 % pour la leucémie. »

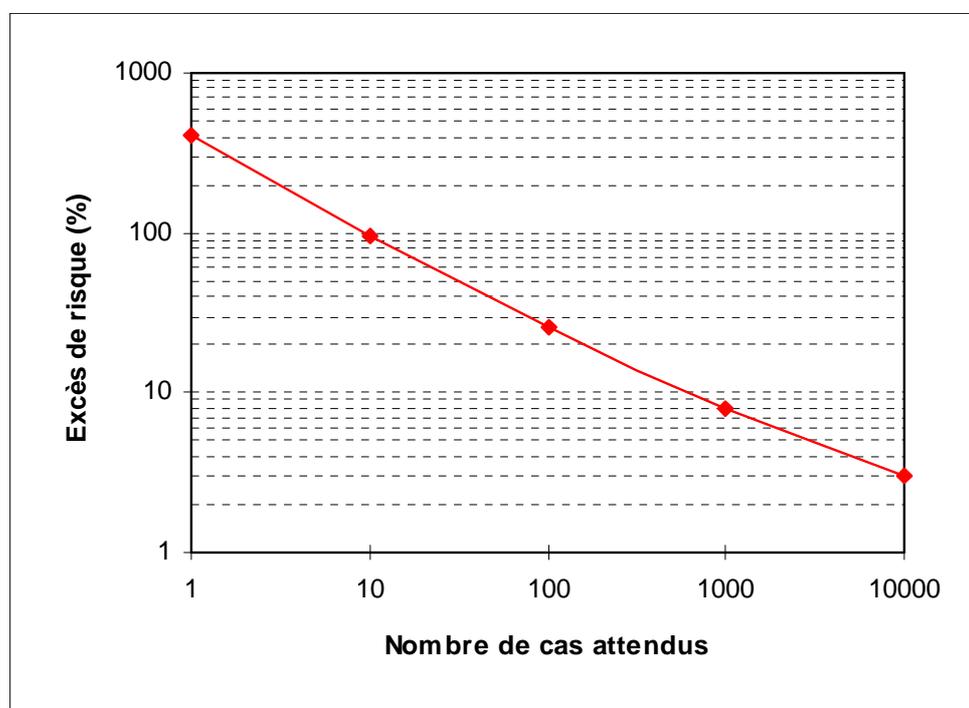


Figure 25 : excès de risque relatif pouvant être mis en évidence en fonction de l'effectif de cas attendus.

Le calcul de la puissance est très important, en particulier pour interpréter un résultat non significatif. Si la puissance était élevée, on ne conclut pas à l'existence d'un excès de risque donné alors que tout avait été mis en œuvre pour voir cet excès. On peut donc en déduire raisonnablement qu'il n'existe pas d'excès de risque, ou que celui-ci est inférieur à la valeur attendue. Si par contre la puissance était faible, alors il est impossible de tirer une quelconque conclusion.

Tests multiples

On accepte un risque de conclure à tort à un déficit ou à un excès à chaque fois que l'on effectue un test statistique (risque dit « de première espèce » fixé par convention à 5 %). Plus on effectue de tests, plus le risque de détecter à tort des excès (ou des déficits) augmente. Des méthodes de correction des tests multiples existent pour corriger cet effet (par exemple méthode de correction de Bonferroni) dans l'interprétation des résultats globaux.

Par exemple, dans le cadre de l'étude nationale du risque de leucémies infantiles a proximité des installations nucléaires effectuée en France en 2004, une analyse a été effectuée pour chacun des 29 sites considérés séparément (White-Koning et al. 2004). Etant donnée le nombre de tests statistiques effectués, deux excès et deux déficits étaient attendus autour de sites nucléaires, du simple fait de la variabilité aléatoire du risque de leucémies. Des excès de risque significatifs ont en effet été observés à proximité de deux centrales (Chinon et Civaux) et un déficit significatif a été observé à proximité des sites de Bruyères/Saclay/Fontenay. Ces excès et déficits ne sont plus statistiquement significatifs une fois appliquée une méthode de correction des tests multiples.

Annexe 5 : types d'études épidémiologiques

Etudes de cluster

Principe

Un "cluster" ou agrégat ou grappe peut être défini comme une concentration de cas "anormalement élevée" dans le temps ou/et dans l'espace. On lui reconnaît généralement un caractère accidentel local et non reproductible. Par rapport aux études géographiques, les études de cluster sont localisées autour d'un point source de risque suspecté.

Schématiquement, la méthodologie est toujours la même (Figure 26). Elle consiste en un découpage en zones définies selon la distance au site considéré (zones concentriques de rayon croissant ou régions administratives). Dans chacune des zones, le nombre de cas survenus sur une période donnée est comptabilisé. Le nombre de cas attendus est estimé en multipliant un taux de référence (taux national ou taux d'une région éloignée de tout site nucléaire) par la taille de la population résidente (généralement estimée par extrapolation à partir des recensements). L'existence d'un excès de cas est alors testée en comparant le nombre de cas observés au nombre de cas attendus (SMR ou SIR).

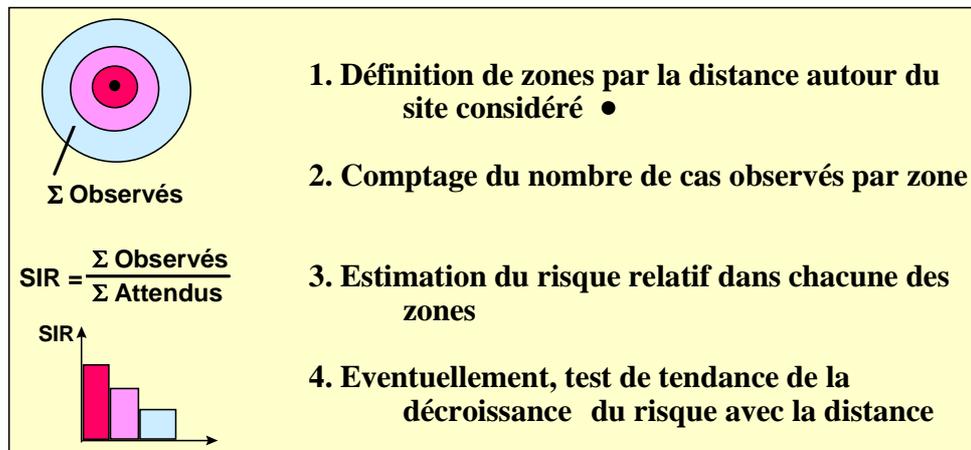


Figure 26 : schéma de la méthodologie d'une étude de «Cluster».

Limites

Les études de cluster présentent des limites importantes :

- elles ne considèrent en général aucune information individuelle (depuis combien de temps ces individus résidaient-ils dans la zone ? Existe-t-il des antécédents familiaux?, etc.) ;
- les résultats sont très sensibles au choix du découpage (limites et nombre des zones géographiques, mais aussi choix de la période, de la classe d'âge considérée, de la définition de la pathologie) ;
- pas de contrôle de la migration ;

- sensibilité au « biais écologique », c'est-à-dire une distorsion possible de l'association que l'on observe entre l'exposition et la maladie lorsque l'on travaille sur des données agrégées par unité géographiques par rapport à l'association existant au niveau individuel ;
- on n'a généralement dans les études de cluster aucune estimation de l'exposition. La distance par rapport au site considéré est alors le seul indicateur indirect du niveau d'une exposition éventuelle.

Ces études portent généralement sur de faibles effectifs observés sur des zones de surface réduite. Des ratios standardisés très élevés peuvent être obtenus quand le nombre de cas attendus est proche ou inférieur à l'unité, ce qui se produit souvent. Les résultats sont très sensibles à la détermination de la population et au choix des taux de référence utilisés pour le calcul du nombre de cas attendus. Ils sont également très sensibles aux fluctuations aléatoires de la distribution spatiale et temporelle des cas, fluctuations qui peuvent s'avérer très importantes dans le cas de maladies rares (par exemple la leucémie).

Il est alors difficile de discriminer les « vrais » agrégats des agrégats artefactuels ou aléatoires qui existent forcément d'après les lois statistiques. Ce type d'étude pose des problèmes, que ce soit au niveau de la méthodologie d'analyse ou au niveau de l'interprétation des résultats, et la communication des résultats d'une étude de cluster doit être effectuée avec précaution.

Avantages	Limites
Intuitive	Descriptive
Simplicité de réalisation	Sensibilité due aux faibles effectifs
De faible coût (données préexistantes)	Sensibilité au choix du découpage
Rapidité de résultat	Pas d'estimation de l'exposition
	Pas de contrôle des migrations

Applications et perspectives

L'application principale des études de cluster dans le domaine des rayonnements ionisants est la recherche d'excès de cancers, en particulier de cas de leucémies, dans les populations résidant à proximité des sites nucléaires (Laurier 1999).

Le développement actuel de nouvelles méthodes devrait permettre de réduire certains défauts des études de cluster, en particulier, en s'affranchissant de certaines limitations inhérentes au choix des limites des zones géographiques. L'élaboration de recommandations et de guides de procédures tend à limiter le risque de conclusions erronées lors de l'interprétation de ce type d'étude (CDC 1990).

Etudes cas-témoins

Principe

L'enquête de type cas-témoins est l'approche la plus utilisée pour l'étude des causes ou des facteurs de risque des maladies en épidémiologie (Breslow et al. 1980). C'est un type d'étude « analytique », c'est-à-dire ayant la capacité de vérifier l'hypothèse d'une relation de causalité entre un facteur d'exposition et une pathologie. Son principe repose sur la comparaison de la fréquence et du niveau d'une exposition entre un groupe de malades (les cas) et un groupe de non-malades présentant les mêmes caractéristiques (les témoins). On part donc de l'effet (la maladie) et on va chercher à reconstituer les expositions passées (la cause). Cette séquence temporelle - de l'effet vers la cause - fait que l'on parle aussi d'enquête rétrospective. Par rapport à une étude de cohorte, l'approche cas-témoins permet d'obtenir des résultats dans un délai beaucoup plus court (quelques mois à quelques années) (Letrilliart 1998).

La première étape est le choix de la population d'étude (Figure 27). Les cas doivent être déterminés à partir d'une définition précise de la maladie. Le nombre de cas inclus étant fixé par le protocole, cette approche est adaptée à l'étude des maladies rares. Pour chaque cas, un certain nombre de témoins indemnes de la maladie vont être sélectionnés, en fonction de leur ressemblance avec le cas sur des facteurs de confusion potentiels (âge, sexe, lieu de résidence, hospitalisés au même moment que le cas, etc.). Cette procédure dite d'appariement (ou stratification) permet d'éliminer l'effet confondant de ces facteurs. Le nombre de témoins par cas est déterminé de façon à optimiser la puissance de l'étude.

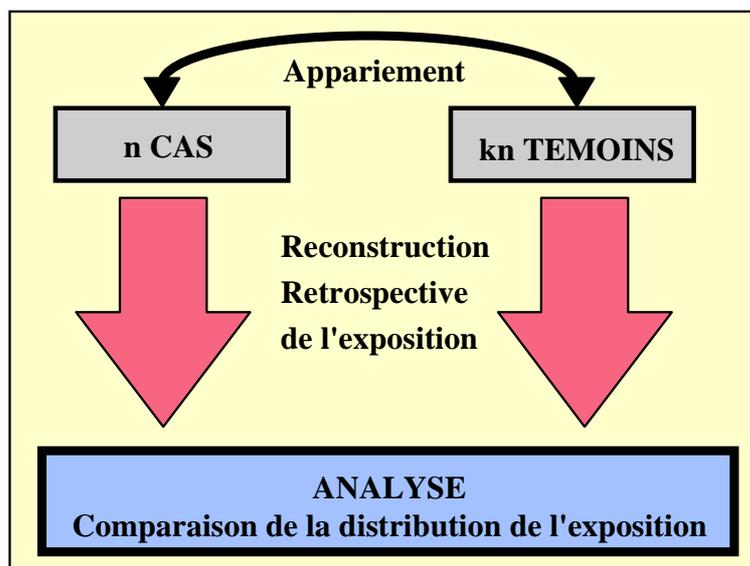


Figure 27 : schéma de la méthodologie d'une étude cas-témoins.

La seconde étape consiste en la reconstruction de l'exposition passée, de façon identique chez les cas et les témoins. Ce recueil rétrospectif passe généralement par l'interrogation des cas et des témoins (ou de leurs familles s'ils sont décédés) et le

remplissage d'un questionnaire. Dans certains cas, les informations peuvent être recueillies à partir d'archives (fichiers dosimétriques, dossiers médicaux, etc.). L'intérêt des études cas-témoins est qu'un grand nombre d'items peut être considéré. L'analyse de l'association entre un facteur d'exposition et la maladie est effectuée par le calcul de l'Odds ratio. La régression logistique est généralement utilisée pour analyser simultanément le risque associé à plusieurs facteurs d'exposition.

Limites

Le groupe témoin est un groupe de référence qui permet de déterminer la fréquence de base de l'exposition à un facteur de risque dans la population dont sont issus les cas. Ce groupe doit être aussi représentatif que possible des non-malades de la population source. La constitution de ce groupe est un élément clé dans toute étude cas-témoins, en raison du risque de biais de sélection. La sélection des témoins doit se faire par tirage au sort, à l'intérieur de strates correspondant aux caractéristiques du cas associé. L'appariement des témoins aux cas est une procédure délicate : un appariement trop large n'assurera pas un contrôle efficace des facteurs de confusion, et un appariement trop strict fait courir le risque de « sur-appariement » et peut masquer la relation que l'on cherche à mettre en évidence.

La reconstitution rétrospective des expositions fait appel à la mémoire des personnes interrogées, et le risque de biais d'information (erreur de mesure sur l'exposition) et de biais de classification est fréquent dans les études cas-témoins. Un biais de mémoire est d'autant plus probable que l'on fait appel à des souvenirs lointains, ce qui est souvent le cas lorsque l'on s'intéresse au risque de cancer. De plus, la précision des souvenirs est souvent différente entre les cas et les témoins, parce que les cas (ou leurs familles) sont plus sensibilisés aux facteurs ou comportements pouvant présenter un lien avec la maladie, mais aussi parce qu'il est plus facile d'avoir des souvenirs précis avant une date marquante comme l'âge au diagnostic pour les cas.

Avantages	Limites
Analytique Relation temporelle, de l'effet vers la cause Considération de nombreux facteurs d'exposition Adaptée à l'étude d'une maladie rare Durée et coût relativement réduits	Biais liés à la reconstitution rétrospective des expositions (mémoire...) Sensibilité au choix des témoins Un seul effet pris en compte Impossible en cas d'exposition rare Estimation indirecte du RR par l'Odds Ratio

Applications

Les études cas-témoins sont utilisées sous divers aspects dans le domaine des rayonnements ionisants : recherche des causes d'agrégats de cas de leucémie, étude du risque de cancer pulmonaire associé au radon domestique, quantification du risque de cancer associé à une exposition *in utero*, etc.

Etudes de cohorte

Principe

Le principe d'une étude de cohorte consiste à suivre dans le temps une population définie (la cohorte), et à enregistrer les pathologies survenant dans cette population (Breslow et al. 1987). C'est un type d'étude « analytique ». L'étude de cohorte représente le type de protocole épidémiologique le plus proche de celui de l'approche expérimentale. Cette séquence temporelle - de la cause vers l'effet - fait que l'on parle aussi d'enquête prospective ou longitudinale (Laurier 1998).

La constitution d'une cohorte repose sur des critères d'inclusion (par exemple sexe masculin, tranche d'âge, résidant dans telle ville entre telle et telle année, exempt d'antécédents personnels de la pathologie, pas de traitement, etc.). On choisira souvent une population assez homogène ayant une probabilité relativement élevée de déclarer la maladie (par exemple hommes adultes pour les cancers), mais présentant une variabilité importante du niveau du ou des facteurs de risque considérés. Le nombre d'individus à inclure dans la cohorte est déterminé au préalable en fonction de la puissance désirée.

Une fois la cohorte définie, il faut s'efforcer de tracer le devenir de chacun des individus de la cohorte jusqu'à son décès (ou au diagnostic de la maladie) ou jusqu'à une date « butoir » de fin de suivi dite date de point. Les individus dont le statut vital, c'est-à-dire l'état vivant ou décédé (malade), n'a pas pu être connu jusqu'à la date de point sont dits « perdus de vue » (Figure 28).

Les renseignements concernant les expositions sont enregistrés de façon prospective chez tous les sujets, ce qui permet de considérer les éventuelles évolutions des facteurs de risque avec l'âge ou dans le temps (mesures répétées, exposition cumulée augmentant dans le temps). La reconstitution historique de l'exposition peut dans certains cas être effectuée à partir d'archives, permettant ainsi une réduction importante de la durée de suivi. On parle alors de cohorte historique.

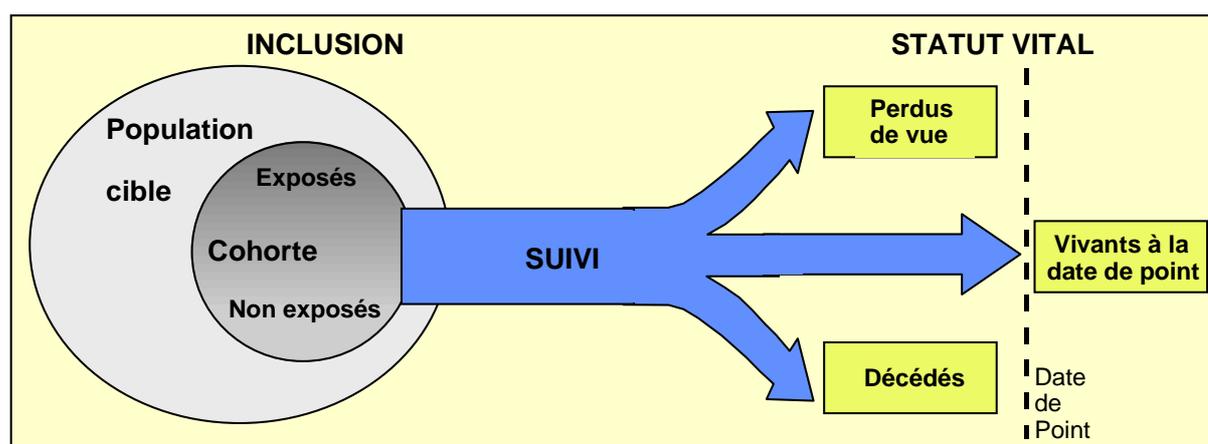


Figure 28 : schéma de la méthodologie d'une étude de cohorte.

Limites

La limite principale des études de cohorte est le pourcentage de perdus de vue. C'est ce pourcentage qui détermine principalement la qualité d'une étude. La perte de vue limite la puissance de l'étude, et peut entraîner un biais lorsque les individus perdus de vue sont différents du reste de la cohorte du point de vue du facteur d'exposition considéré, ou si la perte de vue est liée à la pathologie étudiée.

Le suivi d'une étude de cohorte peut durer plusieurs dizaines d'années. C'est donc un travail de longue haleine, nécessitant une logistique lourde et coûteuse (en personnels, en recherche d'information). Ce type d'approche ne peut être retenu si l'on attend une réponse rapide. Néanmoins, il existe des moyens de réduire cette durée, soit en utilisant des données d'archives sur les facteurs de risque (cohortes historiques), ou en identifiant la pathologie le plus tôt possible à l'aide de marqueurs précoces, dits marqueurs de substitution.

Ce type de protocole est essentiellement réservé à l'analyse de maladies « assez fréquentes », survenant dans un délai relativement court après l'inclusion des individus dans la cohorte. En effet, le principe étant l'enregistrement de la survenue des cas au cours du temps, il est nécessaire de limiter cette approche à des populations et des pathologies pour lesquelles le nombre de cas attendus sur la période de suivi sera suffisant pour permettre l'analyse statistique. Pour cette même raison, les études de cohortes considèrent généralement des effectifs importants, de quelques centaines à plusieurs centaines de milliers d'individus.

Le choix de la cohorte est souvent dicté par des critères logistiques en fonction de la possibilité de suivi (habitants d'une zone avec peu de migrations, employés d'une grande entreprise, etc.). Ce choix aboutit quelquefois au suivi d'une population très spécifique, et l'extrapolation des résultats obtenus à une large population sera limitée en fonction de la « représentativité » de la cohorte.

Avantages	Limites
Analytique	Problème des perdus de vue
Relation temporelle, de la cause vers l'effet	Coûteuse
D'un facteur d'exposition vers tous les effets possibles	Délai de résultat : suivi sur plusieurs décennies
Calcul du risque relatif et du risque absolu	Impossible dans le cas d'une maladie rare
	Risque de perte d'intérêt dans le temps

Applications

De nombreuses cohortes ont été mises en place pour quantifier le risque de cancers dans des populations exposées : survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki, travailleurs du nucléaire, population riveraine de la rivière Tetcha en Oural, liquidateurs de Tchernobyl, patients traités par radiothérapie, etc.

Annexe 6 : méthodologie d'analyse de la distribution spatiale et temporelle d'une pathologie

De nombreuses méthodes ont été développées pour tester une tendance à l'agrégation de cas d'une pathologie (Waller et al. 1994; Waller et al. 1995b). Le choix des méthodes à considérer, en termes de puissance statistique, d'avantages et de limites, a été discuté dans plusieurs articles de synthèses (Hills et al. 1989; Waller et al. 1993; Bithell 1995). Une première approche consiste à analyser globalement la distribution spatiale et temporelle de la pathologie. Une deuxième approche s'intéresse à l'estimation du risque d'une pathologie par rapport à un point source (Lawson 1993; Waller et al. 1995b).

Méthodologie d'analyse spatiale et temporelle

Les méthodes d'analyses spatiales et temporelles ont pour but de déterminer si la distribution des leucémies est aléatoire (suivant une loi de Poisson) ou si les leucémies présentent une tendance à l'agrégation spatiale ou temporelle. Ces méthodes sont nombreuses et diffèrent les unes des autres du point de vue de leur objectif (Elliott 1995; Bellec et al. 2006). La plupart d'entre elles s'intéressent à l'existence d'une hétérogénéité globale de la distribution spatiale et temporelle en termes de surdispersion, d'autocorrelation spatiale ou d'interaction spatiale, alors que d'autres ont pour objectif de détecter une incidence plus élevée, sans hypothèse *a priori*, dans certaines zones pour des périodes données en scannant l'ensemble d'un territoire. Les méthodes principales sont décrites ci-dessous, en orientant plus particulièrement vers celles utilisées dans l'analyse spatiale et temporelle des leucémies.

Hétérogénéité spatiale et temporelle globale

La plupart des études se sont intéressées à l'hétérogénéité spatiale ou l'hétérogénéité spatiale et temporelle (COMARE 2006) des leucémies. Seulement quelques études se sont intéressées à l'hétérogénéité temporelle des leucémies, mais celles-ci ont fourni des résultats compatibles avec l'hypothèse d'une étiologie infectieuse (exemple : étude des variations saisonnières dans le diagnostic des leucémies (Badrinath et al. 1997)).

Un premier type de méthodes consiste à tester l'existence d'une hétérogénéité spatiale globale en termes de surdispersion. Sous l'hypothèse nulle d'une distribution aléatoire des leucémies, les taux d'incidences sont les mêmes sur tout le territoire étudié et les seules variations des cas observés sont liées aux fluctuations de la loi de Poisson. Sous cette hypothèse, le nombre de cas observés suit une loi de Poisson de moyenne et de variance égale au nombre de cas attendus dans la zone étudiée. Sous l'hypothèse alternative de l'existence d'une surdispersion des données, un certain nombre de cas apparaissent dans certaines zones plus fréquemment que ce qui était prédit sous l'hypothèse d'une distribution de Poisson (COMARE 2006). Sous cette hypothèse, le

rapport entre la variance et la moyenne du nombre de cas observés est supérieur à un. Plusieurs tests d'une surdispersion existent et peuvent être utilisés (Westermeier et al. 1995; Alexander et al. 1998b; Bellec et al. 2006). Par exemple, le test de Potthoff et Whittinghill (Potthoff et al. 1966) a été utilisé dans plusieurs études d'analyse spatiale de la distribution de leucémies (Alexander et al. 1998b; Bellec et al. 2006). Le rapport entre la variance et la moyenne du nombre de cas observés est alors égale à $1 + \beta$, où β est défini comme la variation extra-poissonienne. Cette quantité permet de mesurer l'amplitude d'une possible surdispersion. Par exemple, β égal à 0,1 signifie que la variance de la distribution théorique du nombre de cas observés dans chaque zone est 10 % plus grande que celle prédite (COMARE 2006). Dans l'étude de Bellec *et al.* (2006), les auteurs ont utilisé le test de Potthoff et Whittinghill et concluaient dans des communes isolées à une surdispersion spatiale significative de 1,6 % dans la tranche d'âge 0-14 ans pour la période 1990-1994 (Bellec et al. 2006).

Un deuxième type de méthodes évalue l'existence d'une hétérogénéité spatiale globale en termes d'autocorrelation spatiale. Ces méthodes testent la dépendance des observations aux zones géographiques étudiées. Les unités géographiques voisines auraient tendance à avoir un taux d'incidence plus proche que les unités éloignées (Evrard 2006). Une distance en kilomètres doit être choisie afin d'évaluer la proximité géographique entre deux unités. Par exemple, dans l'étude de Bellec et al., une distance de 40 km a été utilisée mais les auteurs ont testé la stabilité des résultats en prenant d'autres valeurs (20, 30 ou 50 km) (Bellec et al. 2006). L'existence d'une autocorrelation spatiale peut être testée de deux façons différentes, soit en calculant la statistique de test de Moran, soit en utilisant un modèle hiérarchique bayésien incluant des composantes spatiales d'hétérogénéité et d'agrégativité permettant de modéliser la variabilité poissonnienne (Richardson 1992; Richardson et al. 1995; Evrard 2006).

D'autres types de méthodes ont été développés pour tester l'existence d'une hétérogénéité spatiale globale. En particulier, dans l'étude de l'analyse spatiale des leucémies en France (Bellec et al. 2006), les auteurs ont utilisé une statistique globale permettant de prendre en compte la variabilité à l'intérieur des zones et entre les zones. Cette statistique est fondée sur une combinaison d'un terme d'autocorrelation et d'une statistique de test d'adéquation du modèle qui compare le nombre d'observés et d'attendus dans les régions proches.

Plusieurs méthodes permettent de tester l'existence d'une interaction spatiale et temporelle, lorsque les cas apparaissent en agrégats simultanément dans le temps et l'espace (Kulldorff et al. 1999; Birch et al. 2000; Mc Nally et al. 2002; Akhtar et al. 2005; COMARE 2006; Mc Nally et al. 2006). Mc Nally *et al.* (2002) ont défini quatre interactions spatiales et temporelles possibles : (1) date et lieu de diagnostic ; (2) date et lieu de naissance ; (3) date de diagnostic et lieu de naissance ; (4) date de naissance et lieu de diagnostic (Mc Nally et al. 2002). Dans l'étude du COMARE 11, les auteurs ont considéré

des interactions entre la date et le lieu de diagnostic (COMARE 2006). Ces méthodes testent si le nombre de paires de cas observés, proches en terme d'espace et de temps, diffèrent significativement des cas attendus sous l'hypothèse nulle d'absence d'interaction spatiale et temporelle. La méthode initiale a été développée par Knox en 1964 et depuis a été modifiée par l'utilisation des « fonctions-K » proposée par Diggle *et al.* (1995) (Knox 1964; Diggle *et al.* 1995a; COMARE 2006). L'application du test de Knox nécessite le choix *a priori* de valeurs limites. Certaines études ont choisi comme valeurs limites dans l'espace moins de 5 km et dans le temps moins d'un an (Birch *et al.* 2000; Mc Nally *et al.* 2002; COMARE 2006). D'autres ont utilisé plusieurs limites possibles (Akhtar *et al.* 2005; Bellec *et al.* 2006). Le nombre de paires de cas proche dans l'espace (D) et proche dans le temps (T) est calculé. Sous l'hypothèse nulle, le nombre de paires de cas proches dans le temps et l'espace est donné par D^*T/N , où N est le nombre total de paires de cas. Si le nombre de paires de cas observées est plus grand que le nombre de paires de cas attendues, alors il y a une indication d'un agrégat spatial et temporel. La significativité de l'excès est donnée par la grandeur de la statistique de test $S = [O - E/E] * 100$ (COMARE 2006). Un des problèmes de cette méthode réside dans le choix arbitraire des valeurs limites utilisées pour définir les cas proches (Kulldorff *et al.* 1999). La méthode des « fonctions-K » développée par Diggle *et al.* permet de résoudre le problème du choix des valeurs limites arbitraires (Diggle *et al.* 1995b; Birch *et al.* 2000; COMARE 2006). Cette méthode a été utilisée sous une forme simplifiée dans certaines études (Birch *et al.* 2000; COMARE 2006; Mc Nally *et al.* 2006). La statistique de test est calculée pour plusieurs valeurs limites définies *a priori* (par exemple, limites dans l'espace : 0,5-1-1,5...7,5 km et limites dans le temps : t=0,1-0,2... 1,5 année, (COMARE 2006). Le test est fondé sur la valeur observée de la « fonction-K » qui est calculée en sommant la statistique de test pour les différentes valeurs prédéfinies. La valeur théorique de la « fonction-K » est estimée par des simulations. La significativité du test est définie par la proportion de simulations pour lesquelles la valeur théorique de la « fonction-K » est supérieure à la valeur observée. (COMARE 2006).

Méthode de scannage

L'objectif de ces méthodes est la surveillance géographique d'un territoire dans le but de détecter les zones pour lesquelles une incidence plus élevée de leucémies est observée, sans hypothèse *a priori*.

La « Geographical analysis machine » a été développée par Openshaw *et al.* (Openshaw *et al.* 1988; Waller *et al.* 1995b) et permet de tracer régulièrement sur un territoire donné des cercles (se recouvrant en partie) de tailles variables recouvrant l'ensemble de la zone d'étude. Chaque cercle recouvre son voisin dans toutes les directions par 80 % de son rayon. Cette méthode a été appliquée sur les données de leucémies infantiles dans le nord de l'Angleterre (Openshaw *et al.* 1988). Des cercles de rayons de 1 à 25 km ont été tracés pour chaque point. Le nombre de leucémies dans chaque cercle était extrait. La

significativité d'un excès de leucémies dans chaque cercle était obtenue à l'aide de simulations de Monte-Carlo.

D'autres méthodes issues de la « Geographical analysis machine » (Openshaw et al. 1988; Waller et al. 1995b) ont été développées par la suite. Waller *et al.* ont appliqué des méthodes dérivées de cette technique sur les données des leucémies infantiles en Suède (Waller et al. 1995b). Les auteurs utilisaient d'une part la méthode de Turnbull *et al.* (Turnbull et al. 1990) et d'autre par la méthode de Besag et Newell (Besag et al. 1991). La première trace des cercles dans lesquels le nombre d'individus à risque est fixés et la deuxième fixe la taille des agrégats à détecter (Waller et al. 1994; Waller et al. 1995b). La méthode de Kulldorff (Kulldorff et al. 1995) permet de scanner l'ensemble du territoire pour différentes périodes afin de détecter une zone et une période particulière associées à une incidence élevée de la pathologie étudiée. Cette méthode est aussi dérivée de celle développée par Openshaw *et al.* (Openshaw et al. 1988) et a été utilisée dans l'étude de Hjalmar et al. (Hjalmar, 1996 #573) sur les données de leucémies infantiles en Suède et dans l'étude de Bellec *et al.* (Bellec et al. 2006) sur les données de leucémies infantiles en France. Cette méthode définit une fenêtre circulaire d'un rayon et d'un centre variables parcourant l'ensemble du territoire étudié. L'agrégat le plus probable est défini comme l'unité géographique incluse dans la fenêtre ayant le plus grand rapport de vraisemblance. La statistique de test est ensuite calculée sous l'hypothèse nulle que la probabilité d'être un cas à l'intérieur ou à l'extérieur de la fenêtre définie précédemment est la même. Cette méthode a été appliquée dans l'étude de Bellec et al., pour différentes périodes (1990-2000, 1990-1994, 1995-2000) (Bellec et al. 2006). Le plus grand rayon a été déterminé pour que la fenêtre comprenne jusqu'à 10 % de la population totale. Aucune zone particulière du territoire français pour les différentes périodes étudiées n'a été identifiée par la méthode de Kulldorff comme présentant une incidence de leucémies aiguë spécifiquement plus élevée (Bellec et al. 2006).

Un certain nombre de méthodes a été développé par la suite pour la détection d'agrégats. Certaines ont été développées en utilisant des systèmes d'informations géographiques (Briggs et al. 1995). D'autres utilisaient la méthode de lissage des noyaux, qui est un cas particulier de la famille des méthodes non-paramétriques de lissage de données. Une application de cette méthode a été proposée par Lawson *et al.* (Lawson et al. 1993) et a été utilisée notamment par Viel *et al.* dans l'analyse de cluster autour de La Hague (Viel et al. 1995). Clayton et al., ont proposé une méthode de lissage reposant sur la taille et la précision du SIR. Cette méthode est fondée sur une estimation bayésienne empirique qui fournit une statistique de rang explicite (Clayton et al. 1987; Mollie et al. 1991; Richardson 1992). D'autres méthodes bayésiennes ont aussi été proposées afin de cartographier un territoire grâce au traçage d'une grande variété de statistiques (Clayton et al. 1996; Wray et al. 1999).

Estimation du risque en relation à un point source

De nombreuses méthodes permettent d'estimer le risque de maladie en relation à un point source. Ces méthodes diffèrent de celles présentées précédemment du fait qu'elles ne s'intéressent pas à une tendance globale à l'agrégation mais à l'examen de l'existence d'agrégats en référence à un point spécifique (Waller et al. 1995a; Waller et al. 1995b).

Plusieurs méthodes ont été développées afin de tester une décroissance du risque avec la distance à un point source. Dans l'étude Allemande autour de 16 sites nucléaires d'Allemagne de l'Ouest, les auteurs disposaient de la distance exacte des individus par rapport à la centrale (Kaatsch et al. 2008). La distance exacte au point source n'étant pas toujours disponible, ces tests sont généralement utilisés en découpant la zone autour du point source en plusieurs unités géographiques. Dans l'étude de White-Koning *et al.* (2004) autour de 29 sites nucléaires en France, les auteurs ont défini la zone des 20 km autour de chaque centrale et ont découpé cette zone en 4 zones d'un rayon de 5 km mais aussi en plusieurs zones d'un rayon de 1 km (White-Koning et al. 2004).

Dans un premier temps, plusieurs tests de la famille des tests semi-paramétriques seront présentés. Ces tests permettent de ne pas choisir *a priori* de forme de la fonction de risque. Dans un deuxième temps, certaines méthodes de régression seront détaillées. Ces méthodes supposent une forme paramétrique explicite de la relation entre le risque et la proximité au point source (Morris et al. 2000).

Méthodes semi-paramétriques

Besag et Newell ont proposé un test permettant de détecter une tendance à l'agrégation globale (Besag et al. 1991). Ce test peut être facilement adapté pour l'estimation du risque par rapport à une localisation prédéfinie (Waller et al. 1995b). Pour appliquer ce test, un nombre de cas (k) est choisi *a priori* et définit la taille de l'agrégat à tester. Les unités géographiques sont classées par ordre croissant de la distance au point source. La statistique de test correspond au nombre minimum d'unités géographiques voisines requises pour obtenir les k cas. Une valeur faible de la statistique de test suggère la présence d'un cluster autour du point source. En pratique, le choix de la valeur k , déterminant la taille cluster, est difficile. Plusieurs valeurs de k sont généralement testées (Waller et al. 1993; Morris et al. 2000).

Stone et Bithell ont proposé deux tests, le test de Stone du rapport du maximum de vraisemblance et le test de Stone du maximum de Poisson (Stone 1988; Bithell et al. 1989; Waller et al. 1993; Waller et al. 1994; Waller et al. 1995b). Un index de rang, croissant avec la distance au point source, est calculé pour chaque unité géographique i . Le nombre de cas observés dans chaque unité géographique est supposé indépendamment distribué selon une loi de Poisson de moyenne $\lambda_i E_i$, avec E_i le nombre de cas attendus dans chaque unité géographique i . Sous l'hypothèse nulle d'une distribution aléatoire, quel que soit i , $\lambda_i = 1$. Sous l'hypothèse alternative, quel que soit i , $\lambda_i \geq \lambda_{i+1}$. Le test du

rapport du maximum de vraisemblance détermine la significativité du test en comparant la vraisemblance du modèle sous l'hypothèse alternative par rapport à celle sous l'hypothèse nulle. Le test du maximum de Poisson définit une statistique de test égale à la valeur observée maximale des O_i/E_i . La significativité du test a été examinée grâce à des méthodes de simulation. Ces deux tests ont été utilisés dans l'étude du COMARE 10 ((COMARE 2005)), dans l'étude de Bithell (Bithell et al. 1994) autour de 29 sites nucléaires en Grande-Bretagne et dans l'étude de Sharp *et al.* (1996) autour de 7 sites nucléaires en Ecosse (Sharp et al. 1996). Le test de Stone du maximum de Poisson a aussi été utilisé dans l'étude de White-Koning (White-Koning et al. 2004) autour de 29 sites nucléaires en France.

Le test du score de risque linéaire peut être utilisé pour tester une relation entre le risque et la distance à un point source (Bithell 1995; Waller et al. 1995b; Sharp et al. 1996; Morris et al. 2000). Ce test alloue à chaque cas un score lié à une certaine mesure du risque (soit une mesure de l'exposition, soit la distance par rapport au point source ou soit un rang). Ces scores sont alors sommés pour tous les cas de la zone étudiée pour obtenir un score global (Bithell et al. 1994). Plusieurs scores peuvent être considérés. Dans l'étude de Bithell (1994) les auteurs ont utilisé comme scores de risques, l'inverse de la distance et l'inverse du rang de la distance du centre de chacune des unités géographiques étudiées par rapport au point source (Bithell et al. 1994; Sharp et al. 1996). Dans l'étude du COMARE 10, les auteurs ont utilisé en plus la racine carrée du rang de la distance (COMARE 2005).

Méthodes de régression

La régression de Poisson, avec un indicateur de la distance, peut être utilisée dans l'estimation du risque en relation avec un point source (Diggle et al. 1997; Morris et al. 2000). Dans l'étude autour de 29 centrales nucléaires françaises, les auteurs utilisent une régression de Poisson avec l'inverse de la distance (White-Koning et al. 2004). Une régression logistique conditionnelle a été ajustée sur les données de l'étude cas-témoins autour de 16 centrales nucléaires allemandes en utilisant dans le modèle, l'inverse de la distance par rapport aux centrales, en continu (Kaatsch et al. 2008). Cette méthode de régression est classique dans le cadre d'études cas-témoins.

Référence externe ou interne

L'ensemble de ces méthodes utilise une référence interne et/ou externe, respectivement appelée méthode conditionnelle ou non-conditionnelle (Morris et al. 2000). Les tests conditionnels corrigent au niveau du risque local et considèrent seulement la distribution des cas dans la région étudiée. Les tests non-conditionnels sont sensibles, d'une part à un possible excès de risque dans la région étudiée comparé à une référence externe et d'autre part à une possible distribution spatiale des cas observés. Les deux approches ont été utilisées dans plusieurs études (White-Koning et al. 2004; COMARE 2005).

Annexe 7 : méthodologie des études radioécologiques

Principe

L'évaluation du risque a été formalisée en 1983 par le National Research Council des Etats-Unis. Elle repose sur « (...) l'utilisation de faits scientifiques pour définir les effets sur la santé d'une exposition d'individus ou de populations à des matières ou à des situations dangereuses » (NRC 1983). Dans le domaine des rayonnements ionisants, les évaluations effectuées selon cette démarche sont généralement dénommées « études radioécologiques ». En pratique, la démarche d'évaluation quantitative des risques sanitaires a pour but d'utiliser les connaissances acquises pour estimer un risque, par le calcul. Elle est classiquement structurée en quatre étapes (Figure 29) :

- identifier les dangers : cette étape vise à déterminer quels sont les effets sanitaires pertinents ;
- choisir la relation exposition-réponse (ou dose-réponse) : selon les polluants considérés, celle-ci peut être issue de l'expérimentation animale ou de l'épidémiologie ;
- estimer l'exposition : cette étape nécessite de déterminer les niveaux de contamination des différents milieux (eau, air, sol, aliments) et l'intensité et la fréquence de la fréquentation de ces différents milieux par la population pertinente (temps passé, consommation alimentaire, comportement) ;
- caractériser le risque : en combinant les informations issues des trois étapes précédentes, cette étape permet d'évaluer le risque encouru, c'est-à-dire la probabilité d'un effet associé aux substances étudiées. En multipliant par la taille de la population concernée, l'impact sanitaire peut être exprimé en nombre de cas attribuable à l'exposition estimée.

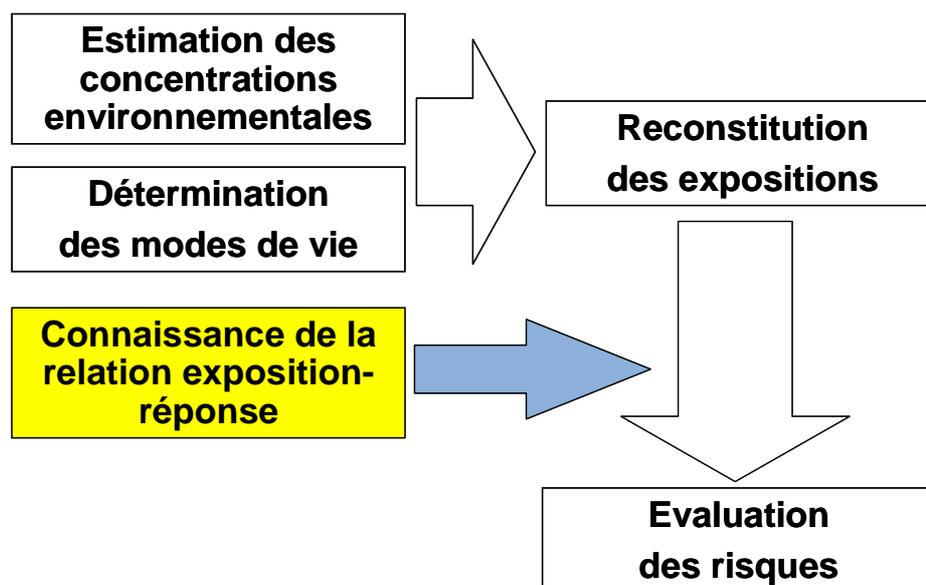


Figure 29 : schéma de la méthodologie d'une étude radioécologique.

Ces évaluations sont utiles en particulier comme aide à la décision en santé publique ou pour estimer *a priori* la puissance d'une étude épidémiologique, afin de décider ou non de son lancement.

Limites

Les études radioécologiques reposent sur une succession de phases au cours desquelles de nombreux choix ou approximations sont nécessaires. Ces choix ou approximations s'appuient généralement sur les données locales disponibles et sont réalisés en fonction des connaissances scientifiques disponibles. Certains points tels que la définition de la population d'étude (zone, période, classes d'âge) vont avoir un impact important sur les risques estimés. D'autres choix peuvent être limités par les lacunes ou les insuffisances des données existantes (par exemple pour la reconstruction historique des modes de vie locaux sur la période d'étude, ou pour l'estimation des doses associées aux expositions *in utero*). L'applicabilité des relations exposition-réponse ou dose-réponse aux situations d'exposition considérée est souvent discutable (débit de dose, distribution d'âge et sexe de la population, exposition interne/externe, etc.). L'interprétation des résultats doit donc être faite en gardant à l'esprit les limites de la démarche et en tenant compte des incertitudes importantes associées aux estimations de risque. Les résultats de ces calculs ne doivent donc être considérés que comme l'ordre de grandeur du risque qu'on peut attribuer à une exposition aux rayonnements ionisants donnée, dans les limites des connaissances actuelles. De plus, il est important de fournir des éléments de contexte (nombre de cas attendus spontanément ou risque attribuable à d'autres sources d'exposition sur la même population) pour faciliter l'interprétation des résultats d'une évaluation quantitative des risques.

Application

Des études radioécologiques ont été effectuées pour estimer le risque attribuable à des expositions de très faible niveau, comme par exemple pour l'estimation du nombre de cas de leucémies attribuables aux expositions dues aux rejets d'installations nucléaires (COMARE 1996; Laurier et al. 2000).

Annexe 8 : notions de dosimétrie biologique

Présentation de la dosimétrie biologique

La dosimétrie biologique par cytogénétique est une technique qui sert à évaluer la dose reçue par une personne susceptible d'avoir été irradiée accidentellement. Elle repose sur le dénombrement des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes circulants après prélèvement sanguin. La précision de l'estimation de la dose « corps entier » obtenue à partir du dénombrement des dicentriques dépend du nombre de cellules observées et du bruit de fond de la population (1 dicentrique pour 1 000 cellules); elle est de l'ordre de 0,2 Grays (Gy) lorsque l'on observe 500 cellules.

Les différents types d'aberrations chromosomiques

Les rayonnements ionisants provoquent des dépôts d'énergie au sein de la structure moléculaire de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Malgré des mécanismes de réparation efficaces, certains dommages peuvent subsister et entraîner l'apparition d'aberrations chromosomiques observables au sein des lymphocytes sanguins lors de la division cellulaire (métaphase).

Les aberrations de type dicentrique, anneau centrique et fragment sont dites « instables ». Ainsi, les cellules porteuses de dicentriques vont disparaître au cours du temps. En conséquence, la validité de l'estimation de dose par cette technique n'est valable que dans les quelques semaines qui suivent l'exposition. Ce type d'aberration est spécifique d'une exposition aux rayonnements ionisants.

Par opposition, les translocations sont des aberrations qui ne modifient pas la forme globale des chromosomes. Elles peuvent être conservées par la cellule après division et pour cela, sont dites « stables ». Du fait de cette stabilité, elles peuvent être le signe d'une irradiation ancienne. Par contre, ce type d'aberration n'est pas spécifique des rayonnements ionisants, et des translocations peuvent également être induites par des substances chimiques.

Taux de dicentriques et estimation de la dose due à une exposition accidentelle récente

Le dénombrement des dicentriques dans les lymphocytes circulants est une méthode utilisée pour estimer rétrospectivement la dose due à une exposition accidentelle aux rayonnements ionisants. Si l'exposition individuelle aux rayonnements ionisants est avérée, il est intéressant de connaître la correspondance entre le nombre de dicentriques observés et la dose potentiellement reçue par la personne accidentée. Les courbes de

référence sont établies en irradiant du sang *in vitro* avec une source de rayonnement définie. Elles varient en fonction de la qualité du rayonnement et le débit de dose. La courbe la plus documentée est celle du Cobalt-60 au débit de dose de $0,5 \text{ Gy} \cdot \text{min}^{-1}$, c'est elle qui est généralement utilisée lors des expertises. Des courbes dose-effet permettent d'estimer, à partir de la fréquence des aberrations chromosomiques, la dose absorbée au corps entier. Ces courbes sont propres à chaque laboratoire car elles doivent être réalisées dans les mêmes conditions méthodologiques que les expertises.

Taux de dicentriques et estimation de la dose due à une exposition environnementale chronique

Plusieurs travaux de cytogénétique ont considéré la fréquence d'aberrations chromosomiques chez l'homme comme estimateur d'une exposition environnementale aux rayonnements ionisants (Chen et al. 1991 ; Bauchinger et al. 1994 ; Roberto et al. 1998 ; Testa et al. 1998; Bilban et al. 2001). Ces études portent sur des personnes ayant eu des contaminations chroniques complexes. Elles ont fourni des résultats contradictoires, ce qui rend l'interprétation difficile du lien entre les aberrations chromosomiques observées et la dose reçue. De plus, l'âge semble avoir un impact important sur le résultat des ces études (Bauchinger et al. 1994).

La méthode de dosimétrie biologique fondée sur les dicentriques est sensible à différents facteurs qui peuvent biaiser ou compliquer l'interprétation des résultats :

- la dose par incorporation interne due à une exposition environnementale chronique augmente avec la durée de cette exposition, et donc avec l'âge. Le contrôle de l'âge est donc très important pour comparer la dose reçue entre deux groupes d'individus ;
- la disparition des dicentriques dans les lymphocytes circulants est influencée par le taux de renouvellement lymphocytaire. Or, ce taux est très variable d'un individu à l'autre et dépend entre autres de l'état infectieux de l'individu. Un état infectieux important chez un enfant aura pour conséquence un renouvellement lymphocytaire accéléré et une élimination accélérée des cellules porteuses de dicentriques ;
- le taux de dicentriques chez les parents de cas de leucémies pourrait refléter une instabilité génomique présente chez les parents et transmise à leurs enfants, et non une dose due à une exposition environnementale aux rayonnements ionisants ;
- il a été montré un taux d'aberrations chromosomiques supérieur chez des enfants ayant subi de nombreuses radiographies dans un but diagnostique. Une fréquence d'exams radiologiques durant l'enfance différente entre les individus étudiés et le groupe témoins pourrait biaiser les résultats ;

- les dicentriques ne reflètent que les expositions récentes. Le délai depuis une exposition accidentelle éventuelle va donc avoir un impact important sur l'estimation de la dose due à cet accident. Dans le cas d'une contamination interne chronique, l'analyse d'aberrations chromosomiques plus stables telles que les translocations pourrait être plus judicieuse.

D'autre part, la limite de détection de la méthode de dosimétrie biologique fondée sur les dicentriques est de l'ordre de 50 mGy à 100 mGy, ce qui correspond à des doses très élevées pour des expositions environnementales.

Annexe 9 : sites nucléaires ayant fait l'objet d'études de la fréquence des leucémies chez les jeunes résidant dans le voisinage.

Pays	Site	Type de site	Année de la publication signalant un excès			Excès confirmé	Type de données	Références	Commentaire
			0-14 ou 0-24 ans	0-4 ou 0-9 ans					
France	Belleville	E	-			I	(White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites	
	Bruyère/Fontenay/Saclay	A	-			I	(White-Koning et al. 2004)	Observation d'un déficit de cas en 2004, non significatif après prise en compte de la multiplicité des tests	
	Bugey	E	-	-		M+I	(Hill et al. 1992; Hattchouel et al. 1995a; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites	
	Cadarache	A	-			I	(White-Koning et al. 2004)	Etude multisites	
	Cattenom	E	-			I	(White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites	
	Chinon	E	2004	-		M+I	(Hill et al. 1992; Hattchouel et al. 1995a; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Excès non significatif après prise en compte de la multiplicité des tests	
	Chooz	E	-	-		M+I	(Hill et al. 1992; Hattchouel et al. 1995a; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites	
	Civaux	E	2004			I	(White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Sur la période 1990-98 alors que Civaux n'a démarré qu'en 1997	
	Creys-Malville	A	-			I	(White-Koning et al. 2004)	Etude multisites	
	Cruas	E	-			M+I	(Hattchouel et al. 1995a; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites	
	Dampierre	E	-			M+I	(Hattchouel et al. 1995a; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites	

Fessenheim	E	-				M+I	(Hattchouel et al. 1995a; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites
Flamanville	E	-				I	(White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites
Golfech	E	-				I	(White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites
Gravelines	E	-				M+I	(Hattchouel et al. 1995a; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites
Grenoble	A	-				I	(White-Koning et al. 2004)	Etudes multisites
La Hague	R	1995	1999	X		M+I	(Dousset 1989; Viel et al. 1990; Hill et al. 1992; Viel et al. 1993; Hattchouel et al. 1995a; Viel et al. 1995; Guizard et al. 1997; Guizard et al. 2001; Boutou et al. 2002; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Excès chez les 1-6 ans proche de la significativité (p=0.06) en 1995 Excès de LLA chez les 1-6 ans en 1999
Le Blayais	E	-				M+I	(Hattchouel et al. 1995a; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites
Marcoule	A	-	-			M+I	(Hill et al. 1992; Hattchouel et al. 1995a; De Vathaire et al. 1997; Bouges et al. 1999; White-Koning et al. 2004)	
Nogent	E	-				I	(White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites
Paluel	E	-				M+I	(Hattchouel et al. 1995a; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites
Penly	E	-				I	(White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites
Pierrelatte/ Tricastin	E/A	-				M+I	(Hattchouel et al. 1995a; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites
Romans-sur-Isère	A	-				I	(White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites

	St Alban	E	-			I	(White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites
	St Laurent	E	-	-		M+I	(Hill et al. 1992; Hattchouel et al. 1995a; White-Koning et al. 2004; Evrard et al. 2006b)	Etudes multisites
	Valduc	A	-			I	(White-Koning et al. 2004)	Etudes multisites
Grande-Bretagne	Aldermaston / Burghfield	A	1987	1987	X	M+I	(Baron 1984; Roman et al. 1987; COMARE 1989; Goldsmith 1992; Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Excès trouvé autour des 2 sites réunis. Leur proximité rend difficile une interprétation site par site, de plus toute les études incluait la période initiale de l'étude de Roman et al. Excès observé à partir d'une étude multisites, sur une période de 9 ans, chez les moins de 10 ans dans un rayon de 16 km
	Amersham	A	-	1992		M+I	(Cook-Mozaffari et al. 1989a; Goldsmith 1992; Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	
	Berkeley	E	-	-		M+I	(Goldsmith 1992; Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Etudes multisites
	Bradwell	E	-	-		M+I	(Goldsmith 1992; Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Etudes multisites
	Capenhurst	R	-	-		M+I	(Goldsmith 1992; COMARE 2005)	Etudes multisites
	Cardiff	A	-	-		I	(Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Etudes multisites
	Chapelcross	E	-	-		I	(Hole et al. 1986; Sharp et al. 1996; COMARE 2005)	Etudes multisites
	Chatham	N	-	-		I	(COMARE 2005)	Etudes multisites
	Culcheth	A	-			I	(Bithell et al. 1994)	Etudes multisites
	Culham	A	-			I	(Bithell et al. 1994)	Etudes multisites

Devonport	N	-	-	I	(COMARE 2005)	Etudes multisites
Dounreay	R	1986		XX	(Heasman et al. 1986; COMARE 1988; Black et al. 1994; Sharp et al. 1996; COMARE 2005)	Excès confirmé chez les moins de 25 ans
Dungeness	E	-	-	M+I	(Goldsmith 1992; Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Etudes multisites
Faslane	N	-	-	I	(Hole et al. 1986; Sharp et al. 1996; COMARE 2005)	Etudes multisites
Foulness Island	A	-		I	(Bithell et al. 1994)	Etudes multisites
Hartlepool	E	-	-	I	(Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Etudes multisites
Harwell	R	-	-	M+I	(Baron 1984; Goldsmith 1992; Bithell et al. 1994; Busby et al. 1997a; COMARE 2005)	Excès observé par une étude multisite de mortalité incluant aussi Aldermaston + Burghfield ; jamais confirmé
Heysham	E	-	-	I	(Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Etudes multisites
Hinkley Point	E	1989	-	M+I	(Ewings et al. 1989; Goldsmith 1992; Bithell et al. 1994; Sharp et al. 1996; COMARE 2005)	Excès observé à partir de 19 cas seulement, jamais confirmé
Holy Loch	N	-	-	I	(Hole et al. 1986; Sharp et al. 1996; COMARE 2005)	Etudes multisites
Hunterston	E	-	-	I	(Hole et al. 1986; Sharp et al. 1996; COMARE 2005)	Etudes multisites
Oldbury	E	-	2001	I	(Bithell et al. 1994; Busby 2001; COMARE 2005)	Excès observé à partir de 3 cas, jamais confirmé
Risley	A	-		I	(Bithell et al. 1994)	Etudes multisites
Rosyth	N	2005	-	I	(Sharp et al. 1996; COMARE 2005)	Tendance significative avec la distance par rapport au site mais excès de risqué de la zone 25 km non significatif

Sellafield	R	1984	-	XX	M+I	(Black 1984; Goldsmith 1992; Draper et al. 1993; Bithell et al. 1994; COMARE 1996; COMARE 2005)	Excès confirmé pour le village de Seascale
Sizewell	E	-			M+I	(Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Etudes multisites
Springfield	R	-	-		M+I	(Goldsmith 1992; Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Etudes multisites
Torness	E	-			I	(Sharp et al. 1996; COMARE 2005)	Etudes multisites
Trawsfynydd	E	-			M+I	(Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Etudes multisites
Winfrith	R	-	-		M+I	(Goldsmith 1992; Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Etudes multisites
Wylfa	E	-			M+I	(Bithell et al. 1994; COMARE 2005)	Etudes multisites
Allemagne (ouest)	Biblis	E	-		I	(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites
	Brokdorf	E	-		I	(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites
	Brunsbüttel	E	-		I	(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites
	Emsland	E	-		I	(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites
	Garching	A	-			(Grosche 1992; Van Santen et al. 1995)}	Etudes multisites
	Grafenrheinfeld	E	-			(Grosche 1992; Michaelis et al. 1992; Van Santen et al. 1995; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites

Grohnde		-					(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites
Grundemmingen	E	-					(Grosche 1992; Michaelis et al. 1992; Van Santen et al. 1995; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites
Hamm	E	-					(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998)	Etudes multisites
Isar	E	-					(Grosche 1992; Van Santen et al. 1995; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites
Juelich	A	-					(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998)	Etudes multisites
Kahl	E	1988					(Grosche 1992; Van Santen et al. 1995; Kaletsch et al. 1997)	Excès significatif observé dans le cadre d'une étude multisites, non retrouvé par la suite
Karlsruhe	A	-					(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998)	Etudes multisites
Kruemmel	E+A	1992	2007	XX			(Grosche 1992; Michaelis et al. 1992; Hoffmann et al. 1997; Kaletsch et al. 1997; Lackland et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Wichmann et al. 2004; Hoffmann et al. 2007; Kaatsch et al. 2008) }	Excès confirmé dans un rayon de 5 km autour de la centrale
Lingen	E	1978					(Kater 1978; Grosche 1992; Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Excès contesté en 1980 et non retrouvé par la suite
Muelheim-Kaerlich	E	-					(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998)	Etudes multisites
Neckarwestheim	E	-					(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites
Niederaichbach	E	-					(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998)	Etudes multisites

	Niederaichbach	E	-	I	(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998)	Etudes multisites
	Obrigheim	E	-	I	(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites
	Philippsburg	E	-	I	(Michaelis et al. 1992; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008) (Kaletsch et al. 1997)	Etudes multisites
	Stade	E	-	I	(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites
	Unterswesser	E	-	I	(Michaelis et al. 1992; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Etudes multisites
	Wuergassen	E	1989	I	(Demuth 1989; Grosche 1992; Kaletsch, 1997 #617; Michaelis et al. 1992; Kaatsch et al. 1998; Kaatsch et al. 2008)	Excès observé seulement dans un rayon de 20 km en 1992, non retrouvé par la suite
Allemagne (est)	Greifswald	E	-	I	(Mohner et al. 1993; Kaatsch et al. 1998; Kaletsch, 1997 #617)	Etudes multisites
	Rheinsberg	E	-	I	(Mohner et al. 1993; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998)	Etudes multisites
	Rosendorf	A	-	I	(Mohner et al. 1993; Kaletsch et al. 1997; Kaatsch et al. 1998)	Etudes multisites
Etats Unis	Apollo	A	-	M	(Boice Jr et al. 2003b)	
	Arkansas	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
	Beaver Valley	E	2003	M + I	(Jablon et al. 1991; Mangano et al. 2003b)	Excès significatif observé
	Big Rock Point	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites

Browns Ferry	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Brunswick	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Calvert Cliffs	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Cattaraugus Nuclear Fuel Services	R/A	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Cook	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Cooper station	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Crystal River	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Davis Besse	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Dresden	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Duane Arnold	E	-	M + I	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Farley	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Fermi	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Fernald	A	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Fort Calhoun	E	-	M + I	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites

Fort St Vrain	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Ginna	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Haddam Neck	E	-	M + I	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Hallam	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Hanford	A	-	M	(Jablon et al. 1991; Boice et al. 2006)	
Hatch	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Humbolt Bay	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Idaho National Engineering Laboratory	A	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Indian Point	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Kewaunee	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
La Crosse (Genoa)	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Limerick	E	-	I	(Mangano et al. 2003b)	Etudes multisites
Maine Yankee	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites

Mc Guire	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Millstone	E	-	M + I	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Monticello	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Mound	A	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Nine Mile Point	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
North Anna	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Oak Ridge	A	-	M	(Goldsmith 1989; Jablon et al. 1991)	
Oconee	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Oyster Creek	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Paducah Gaseous Diffusion	A	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Palisades	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Parks	A/R	-	M	(Boice Jr et al. 2003b)	
Pathfinder	E	-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Peach Bottom	E	-	M + I	(Jablon et al. 1991; Mangano et al. 2003b)	Etudes multisites

Pilgrim	E	-	-	M + I	(Clapp et al. 1987; Jablon et al. 1991)	
Point Beach	E		-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Portsmouth Gaseous Diffusion	A		-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Prairie Island	E		-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Quad Cities	E		-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Rancho Seco	E		-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Robinson	E		-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Rocky flats	A		-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Salem	E		-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
San Onofre	E	-	-	M	(Enstrom 1983; Jablon et al. 1991)	
Savannah River	A		-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Sequoyah	E		-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Shippingport	E		-	M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
St Lucie	E	-	-	M	(Jablon et al. 1991; Boice Jr et al. 2005)	

	Surry	E	-		M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
	Susquehanna	E	2003		I	(Mangano et al. 2003b)	Excès significatif observé
	Three Mile Island	E	-	-	M + I	(Hatch et al. 1990b; Jablon et al. 1991; Mangano et al. 2003b; Talbott et al. 2003)	
	Trojan	E	-		M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
	Turkey Point	E	-		M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
	Vermont Yankee	E	-		M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
	Yankee Rowe	E	-		M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
	Zion	E	-		M	(Jablon et al. 1991)	Etudes multisites
Canada	Bruce county	E	-	-	M + I	(Mc Laughlin et al. 1993a)	Etudes multisites
	Chalk River	A	-	-	M + I	(Mc Laughlin et al. 1993a)	Etudes multisites
	Pickering	E	-	-	M + I	(Mc Laughlin et al. 1993a)	Etudes multisites
	Port Hope	R	-	-	M + I	(Mc Laughlin et al. 1993a)	Etudes multisites
Japon	Genkai	E	-		M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites
	Hamaoka	E	-		M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites

Ikata	E	-	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites
Kashima	E	-	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites
Kashiwazaki/Kariwa	E	-	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites
Mihama	E	-	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites
Ohi	E	-	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etude multi-sites
Ohkuma/Futaba	E	-	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etude multi-sites
Onagawa/Oshika	E	-	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etude multi-sites
Sendai	E	-	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites
Shika	E	-	M	(Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites
Takahama	E	-	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites
Tokai	E	-	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites
Tomari	E	-	M	(Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites
Tomioka/Naraha	E	1995	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Excès observé auprès de la centrale de Naraha, basé sur seulement 2 décès
Tsuruga	E	-	M	(Iwasaki et al. 1995; Yoshimoto et al. 2004)	Etudes multisites

Suède	Barsebäck	E	-	I	(Waller et al. 1995b)	Etudes multisites
	Forsmark	E	1995	I	(Waller et al. 1995b)	Excès observé par une méthode mais non confirmé par 2 autres
	Oskarshamn	E	-	I	(Waller et al. 1995b)	Etudes multisites
	Ringhals	E	-	I	(Waller et al. 1995b)	Etudes multisites
Espagne	Almaraz	E	-	M	(Lopez-Abente et al. 1999)	Etudes multisites
	Andújar	A	-	M	(Lopez-Abente et al. 1999)	Etudes multisites
	Ascó	E	-	M	(Lopez-Abente et al. 1999)	Etudes multisites
	Ciudad Rodrigo	A	-	M	(Lopez-Abente et al. 1999)	Etudes multisites
	Cofrentes	E	-	M	(Lopez-Abente et al. 1999)	Etudes multisites
	El Cabril	A	-	M	(Lopez-Abente et al. 1999)	Risque augmenté pour les 0-24 ans dans la zone des 30 km mais pas significatif
	Garoña	E	-	M	(Lopez-Abente et al. 1999)	Risque augmenté pour les 0-24 ans dans la zone des 30 km mais pas significatif
	Juzbado	A	-	M	(Lopez-Abente et al. 1999)	Etudes multisites
	La Haba	A	-	M	(Lopez-Abente et al. 1999)	Etudes multisites
	Trillo	E	-	M + I	(Lopez-Abente et al. 1999; Silva-Mato et al. 2003)	

	Vandellós	E	-		M	(Lopez-Abente et al. 1999)	Etudes multisites
	Zorita	E	-		M + I	(Lopez-Abente et al. 1999; Silva-Mato et al. 2003)	
Israël	Dimona	A	-	-	I	(Sofer et al. 1991)	
Suisse	Beznau	E	-		M	(Bopp 2001)	
	Gösgen	E	-		M	(Bopp 2001)	

Type de site : E : centrale de production d'énergie ; R : usine de retraitement de combustible irradié ; A : autre (usine de préparation du combustible, de fabrication d'armes, arsenal, centre de recherche).

Excès confirmé : X: excès de leucémies possible; XX : excès de leucémies confirmé (retrouvé sur plusieurs périodes par plusieurs auteurs ayant utilisé des méthodes différentes).

Type de données : M mortalité uniquement, I incidence uniquement, M + I mortalité et incidence.