



Installations nucléaires de base et leucémies de l'enfant

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

à l'initiative de :



AVANT-PROPOS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Le rapport se termine par les principales recommandations suivantes :

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

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

Philippe UNWIN
Délégué Général
de l'Association Source Vive

Professeur Danièle SOMMELET
Présidente du groupe de travail



INTRODUCTION

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

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

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

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

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

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

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

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

CHAPITRE 6

> ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN COURS

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

CHAPITRE 7

> RÉFLEXION SUR L'INFORMATION ET LA COMMUNICATION

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

CHAPITRE 8

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

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

ANNEXE 1 : Lettre de mission adressée à Madame D. SOMMELET	52
---	-----------

ANNEXE 2 : Contribution de l'UNAPECLE	54
--	-----------

ANNEXE 3 : Contribution de la SFCE	55
---	-----------

BIBLIOGRAPHIE	56
----------------------	-----------

LISTE DES ACRONYMES	63
----------------------------	-----------

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

1

1.1. Contexte

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

² IRSN : Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire

³ InVS : Institut de veille sanitaire

⁴ DGS : Direction générale de la santé

⁵ DGPR : Direction générale de la prévention des risques



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

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

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

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

1.2. Constitution du Groupe de travail pluraliste

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

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

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

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

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

7 INCa : Institut National du Cancer

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

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

10 SFCE : Société française des cancers de l'enfant

1.2.1. Lettre de mission

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

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

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

Celles-ci seront rendues publiques.

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

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

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

1.3. La démarche de travail du GT

1.3.1. Introduction

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

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

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



Composition du groupe de travail pluraliste

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

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

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

1.3.2. Les réunions du GT

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

Tableau n°1 : Planning des réunions

Dates	Type de réunions	Ordre du jour
Vendredi 12 décembre 2008	GT	<p>Mise en place du GT / Lettre mission / Définition méthode et programme de travail</p> <p>Présentations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Épidémiologie des leucémies de l'enfant - Éléments descriptifs et facteurs de risque - J. Clavel • Bilan des études épidémiologiques autour des sites nucléaires - D. Laurier • Programme de recherche en France sur les leucémies de l'enfant - vue d'ensemble - J. Clavel • Le programme Geocap - volet sur les sites nucléaires - J. Clavel et C. Faure • Attente des populations résidant autour des installations nucléaires – O. Catelinois
Lundi 2 février 2009	GT	<p>Présentations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Présentation de l'étude allemande, des récentes publications et du rapport publié par SSK : B. Grosche • Les différents types de centrales nucléaires en Allemagne et leurs rejets : A. Heckel - BfS • Les centrales nucléaires françaises et leurs rejets : F. Féron – ASN - Direction des centrales nucléaires • Contrôle des rejets et surveillance de l'environnement : JJ. Diana – ASN - Direction de l'environnement et des situations d'urgence • Calcul d'impact radiologique des rejets : M. Chartier
Lundi 9 mars 2009	Conférence téléphonique	<p>Rappel de la mission du GT : étudier les relations potentielles entre installations nucléaires et les leucémies aiguës en premier lieu, suivi de propositions de soutenir et/ou d'activer de nouvelles études incluant l'exploration d'autres facteurs étiologiques pouvant être associés.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ouverture internationale ? : rappel de la mise en place du « Childhood leukemia International Consortium » (CLIC) (J.Clavel) ayant pour objet la mise en commun des études nationales et l'activation d'études internationales afin d'augmenter le nombre de cas et la prise en compte de l'hétérogénéité des leucémies. Le CLIC ne se réduit pas à l'étude des radiations ionisantes.
Jeudi 9 avril 2009	GT	<p>Organisation du GT : règlement intérieur, communication (relations GT-comité de suivi ; GT-parties prenantes et public), financement des études - Calendrier des actions du GT</p> <p>Présentations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les facteurs de risque des cancers de l'enfant : Étiologie des leucémies de l'enfant - J. Clavel et C. Faure • Approche critique des études épidémiologiques en cours dans le domaine des leucémies de l'enfant et des installations nucléaires de base - C. Faure, J. Clavel et D. Laurier • Évaluation des expositions aux radiations à proximité des installations nucléaires de base : approche critique - M. Chartier



Dates	Type de réunions	Ordre du jour
Vendredi 29 mai 2009	GT	<p>Organisation du GT : avenir à court terme du GT / définition des thématiques à envisager /activation de sous-groupes de travail. Préparation du Séminaire « Childhood leukaemia, mechanisms and causes » du 3 novembre 2009, organisé par le comité des experts de l'article 31 à Luxembourg.</p> <p>Présentations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Developing further research strategies in Germany : Plans and processes - B. Grosche • Point bibliographique - S. Jacob
Lundi 8 juin 2009	Sous-groupe « Sites »	Objectifs et méthodologie de la démarche envisagée et définition des moyens nécessaires pour la mener à bien.
Mardi 1er septembre 2009	GT	<p>Point sur les travaux du sous groupe « sites » - Y. Maignac</p> <p>Présentations :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Déclenchement des leucémies, concept des cellules souches cancéreuses et de la progression tumorale multi-étapes : Mme Pflumio – INSERM • Recherche d'une signature moléculaire des tumeurs de la thyroïde induites par les radiations : Mme Chevillard – CEA • Point sur la réunion du CLIC : J.Clavel
Mardi 3 novembre 2009 – Luxembourg European Commission	EU Scientific Seminar 2009 Childhood leukaemia : Mechanisms and causes	<p>Présentations sur le thème « Childhood leukaemia – General overview and ongoing studies in France ».</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hétérogénéité des leucémies aiguës lymphoblastiques - D. Sommelet • Point sur les études françaises – J. Clavel
Mardi 24 novembre 2009	GT	<p>Compte rendu du séminaire du 3 novembre à Luxembourg - D Sommelet - D. Laurier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Travaux du sous-groupe « sites » : liste des informations complémentaires (localisation, éléments de caractérisation) concernant les sites, à obtenir auprès des organismes pertinents (ASN, ministères...) • Réflexions sur la participation de nouveaux intervenants en tant qu'experts qualifiés au GT • Préparation de l'élaboration du rapport d'étape du GT
Lundi 14 décembre 2009	Sous-groupe « Sites »	Finalisation de la note à destination des organismes pré-cités
Mardi 2 février 2010	GT	Élaboration du rapport d'étape du GT
Jeudi 15 avril 2010	GT Sous-groupe « Sites »	<ul style="list-style-type: none"> • Élaboration du rapport d'étape du GT • Réunion Sous groupe « sites » / ASN (DIS-DEU-DRD)
Jeudi 20 mai 2010	GT	Élaboration du rapport d'étape
Jeudi 17 juin 2010	GT	Élaboration du rapport d'étape
Lundi 28 juin	GT ASN, DGS, DGPR,...	Réunion de présentation du rapport provisoire
Mercredi 1er septembre	GT	Finalisation du rapport provisoire

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

Les éléments suivants seront développés dans les chapitres ultérieurs :

- ▲ Aspect multifactoriel des leucémies.
- ▲ Interrogation sur les différences dans les résultats des études épidémiologiques allemandes et françaises (méthodologie des études, conditions d'exploitation des installations nucléaires notamment : type d'installation, lieu d'implantation, densité des installations et de la population, les rejets gazeux et liquides autorisés et effectifs, niveaux, nature...).
- ▲ Présentation des facteurs de risque génétiques et environnementaux des cancers de l'enfant, s'ajoutant à celui des radiations ionisantes : prédisposition génétique, hydrocarbures, dioxine et polychlorobiphényles, radon, pesticides, champs électromagnétiques...
- ▲ L'intérêt de mieux caractériser les expositions des enfants aux pollutions environnementales (comme par exemple ce qui se met en place de façon prospective dans le cadre de l'étude ELFE en France), et de s'intéresser également aux événements pouvant survenir avant la naissance. De ce point de vue, la conservation d'échantillons de sang de cordon ou de prélèvement à la naissance pourrait fournir une source intéressante d'informations.
- ▲ Nécessité de prendre en compte les caractéristiques des sites nucléaires : définition d'une liste de sites et leurs caractéristiques (nature, source d'émission, historique du site, caractère des rejets, type d'exposition de la population, stratégie de la gestion des déchets). La question est posée de la prise en compte des rejets liquides. Si la question est pertinente, la faisabilité de son étude n'est pas évidente.

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

LES LEUCÉMIES AIGÜES DE L'ENFANT : DES MALADIES HÉTÉROGÈNES

2

2.1. Introduction

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

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

2.2. Rappel épidémiologique : incidence, survie

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

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

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

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

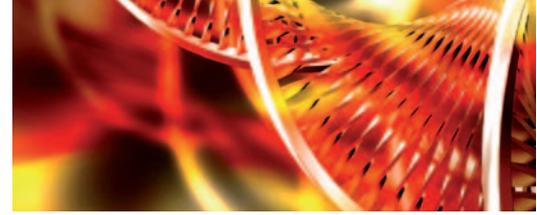


Tableau 1 : Taux d'incidence des hémopathies malignes de l'enfant en France (RNHE, 2000-2004)

Groupes diagnostics	N	%	Taux d'incidence (/10°)			M/F
			brut	standardisé	cumulé	
I. Leucémie, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques	2435	28.7	43.8	45.9	659.9	1.2
Ia. Leucémies lymphoïdes	1882		33.8	35.7	511.2	1.2
Ia1. Leucémies à cellules immatures	1799		32.3	34.2	488.7	1.1
Ia2. Leucémies à cellules B matures	82		1.5	1.5	22.3	3.8
Ia3. Leucémies à cellules T matures et Natural Killer	1		0.0	0.0	0.3	-
Ia4. Leucémies lymphoïdes à cellules non précisées	0		0.0	0.0	0.0	-
Ib. Leucémies aiguës myéloïdes	393		7.1	7.2	105.7	1.1
Ic. Syndromes myéloprolifératifs chroniques	45		0.8	0.7	12.0	1.0
Id. Syndromes myélodysplasiques et autres syndromes myéloprolifératifs	68		1.2	1.3	18.4	1.7
Ie. Leucémies sans autres indications	47		0.8	0.9	12.7	2.6
II. Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux	1011	11.9	18.2	17.1	270.7	1.8
IIa. Lymphomes de Hodgkin	423		7.6	6.7	112.1	1.2
IIb. Lymphomes non-Hodgkiniens (sauf Burkitt)	296		5.3	5.1	79.5	1.7
IIb1. Lymphomes à cellules immatures	122		2.2	2.1	32.7	2.7
IIb2. Lymphomes à cellules B matures (sauf Burkitt)	74		1.3	1.2	19.8	1.5
IIb3. Lymphomes à cellules T matures ou Natural Killer	92		1.7	1.6	24.8	1.2
IIb4. Lymphomes non-Hodgkiniens à cellules non précisées	8		0.1	0.1	2.2	1.0
IIc. Lymphomes de Burkitt	255		4.6	4.5	69.2	5.4
IId. Néoplasmes réticulo-endothéliaux	36		0.6	0.7	9.7	1.1
IIe. Lymphomes sans autres indications	1		0.0	0.0	0.3	0.0

2.3. Stratification des leucémies aiguës

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

2.3.1. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)

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

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

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

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

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

Classification pronostique des LAL

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

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

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

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

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

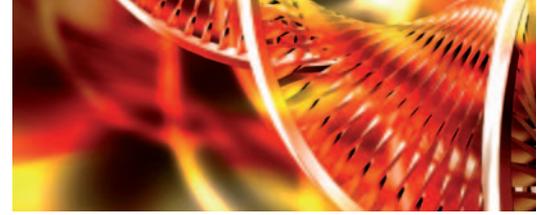
▲ **les enfants ayant une LAL de la lignée T (14 % des LAL)**, dont le mauvais pronostic s'est amélioré grâce à un renforcement du traitement, notamment en cas d'hyperleucocytose (supérieure à 200 000 / mm³) de t (5 ; 14) / TLX3-HOX11, de certains réarrangements rares du récepteur T, de del (9p). (Borowitz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

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

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

2.3.2. Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM)

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



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

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

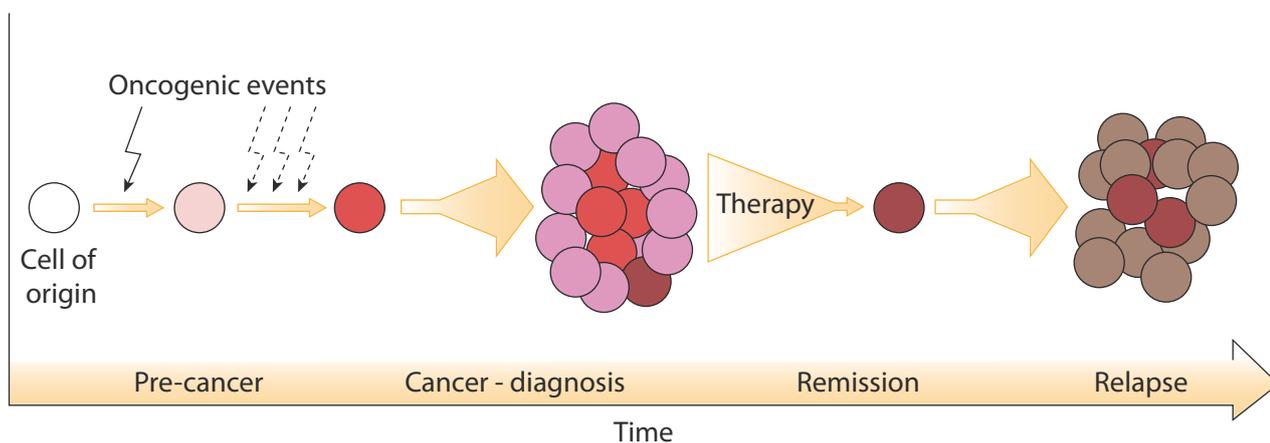
deux cures de chimiothérapie est également un critère pronostique très défavorable.

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

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

2.4. Développement multi-étapes des leucémies

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

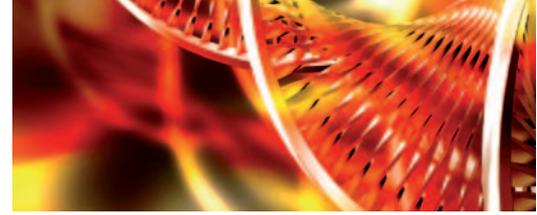
Ce développement multi-étapes des leucémies témoigne de la complexité des événements et de la nécessité de mieux connaître le(s) processus de la leucémogénèse pour comprendre les modes d'action des facteurs de risque potentiels. (Wiemels, 2008 ; Bernt and Armstrong, 2009, Sipkins, 2009 ; Barber et al.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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

La recherche pourrait s'effectuer dans les directions suivantes :

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

2.5. Des questions

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

- ▲ *Comment mieux évaluer et mieux comprendre l'hétérogénéité et la complexité génétique des leucémies aiguës de l'enfant ? Séquençage du génome de cellules tumorales, rôle du stroma médullaire, étude pharmaco-génomique chez les enfants et leurs parents, transfection à des modèles animaux, cultures in vitro à long terme de cellules leucémiques,...*
- ▲ *Comment progresser dans la connaissance des causes des leucémies, en particulier chez l'enfant ? Lien entre cellules-souches leucémiques, clones pré-leucémiques, anomalies cellulaires pré-existantes ou consécutives à la transformation leucémique et causes associées génétiques et/ou environnementales ?*
- ▲ *Comment prendre en compte l'addition de plusieurs facteurs étiologiques (notion de facteurs de confusion) ?*
- ▲ *Comment faire coïncider l'étude des nombreux facteurs étiologiques potentiels avec l'ensemble des études de biologie moléculaire nécessaires à la compréhension de la complexité de la maladie ? y a-t-il d'ailleurs un lien, du moins pour certains facteurs étiologiques ou certains sous types ?*
- ▲ *Peut-on mener une étude rétrospective sur les rapports éventuels entre le type de leucémies (immunophénotype, cytogénétique, signature moléculaire) et l'exposition à tel ou tel facteur de risque potentiel (notamment les radiations ionisantes d'origine nucléaire) ?*
- ▲ *Problème de la puissance statistique des études, compte rendu de la rareté de la maladie et de la multitude des anomalies dont on n'est pas certain qu'elles pourront prouver le rôle de tel ou tel facteur étiologique ?*

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

3

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

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

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

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

3.1. Expositions aux radiations ionisantes

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

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

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

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

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

En dessous de ces niveaux et pour les expositions chroniques à faibles doses, la quantification du risque de leucémie est plus incertaine. Un excès de leucémie a été observé chez les enfants ayant reçu une exposition in utero à partir de 10 mGy (Doll et Wakeford, 1997 ; Wakeford et Little, 2003). Ce résultat a été obtenu par l'Oxford Survey of Childhood Cancer, qui s'est intéressée au risque de cancer chez les enfants dont la mère avait été soumise à des examens radiologiques durant la grossesse. Cette étude cas-témoins incluait plus de 10000 cas et témoins appariés nés entre 1943 à 1976. Néanmoins, des études plus récentes, portant sur des expositions in utero plus faibles, n'ont pas retrouvé d'excès (Ron, 2003). On peut également noter une publication très récente de Noshchenko et al., indiquant une augmentation du risque de leucémie pour des doses à la moelle osseuse de seulement 10 mGy chez des enfants ukrainiens âgés de moins de 5 ans au moment de l'accident de Tchernobyl (Noshchenko et al 2010).

3.1.2. Expositions aux radiations ionisantes d'origine naturelle

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



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

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

3.1.3. Expositions médicales diagnostiques aux radiations ionisantes

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

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

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

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

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

3.2. Expositions aux radiations non ionisantes

Les expositions aux **champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence** (CEM-EBF) ont fait l'objet d'un nombre important de travaux. Les méta-analyses [Ahlbom et al. 2000] [Greenland et al. 2000] ont amené le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer, OMS) à classer l'exposition aux champs magnétiques de 0,4 μT ou plus comme « Cancérogène possible » (2B) [IARC, 2002]. Cette exposition doublerait le risque de leucémie de l'enfant et concernerait environ 1 % de la population pédiatrique. Les autres cancers ne paraissent

pas liés à ces champs. Les lignes à haute et très haute tension n'expliquent qu'une partie des expositions élevées. Toutefois, ce sont des expositions qu'il est possible d'identifier alors que les postes de transformation et les autres configurations de réseau à l'origine de ces niveaux de champ sont plus difficiles à localiser et à dénombrer. Parmi les enfants résidant à moins de 30 mètres des lignes, la proportion d'enfants exposés à des champs d'au moins 0,4 μT est beaucoup plus élevée que dans le reste de la population.

3.3. Facteurs infectieux

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

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

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



3.4. Exposition aux pesticides

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

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

3.5. Exposition aux hydrocarbures

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

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

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

3.6. Proximité d'installations industrielles non nucléaires

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

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

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

4

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

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

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

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

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



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

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

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

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

INSTALLATIONS ET REJETS RADIOACTIFS

5

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

5.1.1 Besoin identifié

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

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

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

- il n'existe pas d'information centralisée rassemblant l'ensemble des installations potentiellement concernées, et le degré d'information disponible sur les différentes catégories couvertes apparaît très hétérogène,
- aucun jeu de critères simple pré-existant permettant d'établir une liste unique n'émerge des premières discussions.

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

5.1.2. Objectifs

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

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

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



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

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

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

5.1.3. Création d'un sous-groupe

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

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

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

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

5.1.4. Démarche et étapes

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

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

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

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

On distingue quatre grandes étapes :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

5.1.5. Moyens nécessaires et délais

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

Les moyens nécessaires à la réalisation du travail proposé comportent :

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



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

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

5.1.6 Identification des caractéristiques d'intérêt des sites

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

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

▲ les sites

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

▲ les installations

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

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

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

▲ les rejets

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

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

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

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

5.2. Les rejets en France

5.2.1 Les radionucléides rejetés

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

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

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

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

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

5.2.2 Les activités rejetées

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

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

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

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



5.2.3 Comptabilisation des rejets

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

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

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

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

5.2.4 Caractère discontinu des rejets

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

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

5.3. Comparaison France /Allemagne

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

5.3.1 Les différents types d'installations

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

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

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

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

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

5.3.2 Contrôle des rejets

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

5.3.3 Comptabilisation des rejets

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

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

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

ÉTUDES ÉPIDÉMIOLOGIQUES EN COURS

6

6.1 Études épidémiologiques françaises

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

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

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

6.1.1. Les enquêtes cas-témoins

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

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

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

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

6.1.2 Les études écologiques

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

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

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

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

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

Ces études seront refaites sur la période 1990-2009.

6.1.3 GEOCAP

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.1.5 La « cohorte-enfant-scanner »

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

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

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

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

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

6.2.1. Le Consortium International sur les Leucémies Infantiles - CLIC

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

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

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



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

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

(International Childhood Cancer Cohort Consortium)

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

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

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

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

6.2.4. Études en cours en Allemagne

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

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

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

6.2.5. Autres études

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

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

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

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

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

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

RÉFLEXION SUR L'INFORMATION ET LA COMMUNICATION

7.1. Contexte

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

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

Le contexte de la communication peut être variable :

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

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

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

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

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

Les mots clés suivants sont à retenir :

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

7.4. Information et communication : rappel de quelques principes

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

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

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

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

PISTES IDENTIFIÉES PAR LE GT EN VUE D'ÉTUDES COMPLÉMENTAIRES



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

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

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

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

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

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

8.2 Identification et caractérisation des sites nucléaires d'intérêt

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

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

Un premier travail de recensement sur les catégories d'installations, sur les critères à



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

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

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

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

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

8.3. Caractérisation clinico-biologique des leucémies

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

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

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

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

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

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

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

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

Les pistes identifiées par le GT sont les suivantes :

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

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

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

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

8.5. Former, informer et communiquer : réflexions préliminaires

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

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

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

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

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

¹³ GWAS : Genome-Wide Association Studies

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



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

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

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

▲ *Renforcement des efforts de recherche au niveau international*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ANNEXES

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



RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

DIRECTION DES RAYONNEMENTS
IONISANTS ET DE LA SANTÉ

Paris, le 18 août 2008

DEP-DIS-N° 0124-2008

Affaire suivie par : Chantal Bardelay

Tél : 01 40 19 88 69

Fax : 01 40 19 87 70

Mel : chantal.bardelay@asn.fr

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

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

Madame,

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

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

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

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

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

www.asn.fr

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

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

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

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

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

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

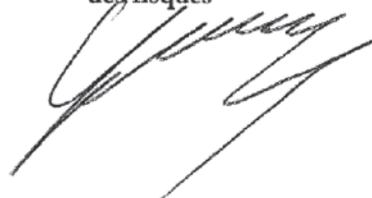
**Le Directeur Général
de l'Autorité de Sûreté Nucléaire**



**Le Directeur Général
de la Santé**


Professeur Didier HOUSSIN

**Le Directeur Général de la
prévention des pollutions et
des risques**



Copies :

Monsieur Jacques REPUSSARD, Directeur Général de l'IRSN

Madame Françoise WEBER, Directrice Générale de l'InVS

Monsieur André SYROTA, Directeur Général de l'Inserm

Monsieur Henri POINSIGNON, Directeur Général de l'Afsset

ANNEXE 2 : Contribution de l'UNAPECLE

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

Les préoccupations des parents en matière de recherche

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

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

Les thèmes les plus souvent abordés :

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

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

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

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

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

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

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



ANNEXE 3 : Contribution de la SFCE¹⁸

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

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

BIBLIOGRAPHIE

Chapitres 1 et 2

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paragrapes 3.1 à 3.5

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Paragraphe 3.6

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

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

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

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

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

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

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

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

- Laurier D, Valenty M, Tirmarche M. Radon Exposure and the Risk of Leukemia : a Review of Epidemiologic Studies. *Health Phys.* 2001 ; 81 : 272-288.
- National Research Council. Committee to Assess Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. *Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation. BEIR VII Phase 2.* The National Academies Press : Washington, D.C., 2006.
- Preston DI, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, et coll. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994, 137 : 568-97
- Preston DI, Pierce Da, Shimizu Y, Cullings Hm, Fujita S, et coll. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004, 162 : 377-389
- Rannou A, Aubert B, Scanff P. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants. IRSN, Fontenay-aux-Roses, Rapport DRPH/SER 2006-02, Mars 2006. <http://www.irsn.org>
- Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Schüz J et al. (2008). Domestic radon and childhood cancer in denmark... *Epidemiology* 19 : 536-543.
- Ron E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003 ; 85(1):47-59.
- United Nations Scientific Committee On The Effects Of Atomic Radiation (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. Volume II, Effects. New York, United Nations, 2000
- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Effects of ionizing radiation, UNSCEAR 2006 Report, Volume 1, Report to the general assembly with scientific annexes A and B. United Nations, New York, 2008.
- Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997 ; 70 : 130-139.
- Wakeford R, Little MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation : a review. *Int J Radiat Biol.* 2003 ; 79(5): 293-309.
- Wakeford R, Kendall GM & Little MP (2009). The proportion of childhood leukaemia incidence in great britain that may be caused by natural background ionizing radiation. *Leukemia* 23 : pp. 770-776

Paragraphe 4.1

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Chapitre 6

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

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

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

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

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

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

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

Chapitre 8

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

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

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

LISTE DES ACRONYMES

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

à l'initiative de :

