

7

Études épidémiologiques sur les effets d'une exposition préconceptionnelle ou *in utero* aux radiations ionisantes

L'analyse de la capacité potentielle des radiations ionisantes à induire un phénotype transgénérationnel, comme l'apparition d'une maladie, nécessite de préciser certains aspects terminologiques. Faute de ces précisions, une grande confusion règne dans certains articles scientifiques ou non.

Il est important de comprendre que l'exposition d'une femme enceinte (génération F0) aux rayonnements ionisants entraîne l'exposition directe de l'embryon ou du fœtus de génération F1 à ces rayonnements, mais aussi, puisque la lignée germinale de l'embryon est alors déjà développée, une exposition directe aux radiations de cette lignée germinale, de génération F2, de sorte que la génération F3 est alors la première à ne pas être directement exposée aux rayonnements ionisants. En revanche, l'exposition d'une femme (génération F0) avant la conception entraîne l'exposition de la lignée germinale de la génération F1 mais pas de celle de la génération F2, de sorte que la génération F2 est alors la première à ne pas être exposée aux rayonnements ionisants.

Affirmer une transmission transgénérationnelle sans équivoque d'une maladie par la lignée germinale nécessite une évaluation de la génération F3 pour l'exposition embryonnaire et de la génération F2 pour l'exposition préconceptionnelle.

Un grand nombre d'études portant sur des générations F1 et F2 ne sont donc pas à proprement parler des études transgénérationnelles, mais plutôt préconceptionnelles.

De nombreux travaux de recherche ont porté sur le lien entre une exposition aux radiations ionisantes lors de la vie fœtale et la survenue potentielle de

pathologies chez ces sujets durant leur enfance ou leur vie adulte. Diverses pathologies (cancers, leucémies, maladies non cancéreuses) et différents contextes d'exposition (bombe atomique, accident nucléaire, irradiation d'origine médicale...) font l'objet de ces études.

Effets d'une irradiation préconceptionnelle

Cancers et leucémies

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

La principale étude sur les pathologies survenant après irradiation préconceptionnelle est celle menée par la *Radiation Effects Research Foundation*⁶⁷ sur les enfants des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki. La dernière étude a porté sur 75 327 descendants de survivants, nés entre 1946 et 1984, et suivis jusqu'au 31 décembre 2009. Ils comptaient 40 736 enfants de parents ayant été exposés et 34 591 de parents non exposés (Grant et coll., 2015). Les survivants exposés à une dose de rayonnement gonadique non nulle avaient reçu une dose moyenne de 264 mGy (écart-type : 463). L'âge moyen des 68 689 descendants encore vivants au moment de l'étude était 53 ans, la durée moyenne du suivi était de 54 ans. Un total de 5 183 participants étaient morts de maladie, parmi lesquels 1 246 de cancer, 3 937 d'une autre pathologie, 1 288 d'une cause externe, et 96 de cause inconnue. Cette étude n'a pas permis de mettre en évidence un lien entre l'exposition de la mère aux rayonnements et le risque de décès causé par le cancer, le risque relatif à 1 Gy étant de 0,89 (IC 95 % [0,69-1,15]). Des résultats similaires ont été trouvés pour l'exposition paternelle (RR à 1 Gy = 0,82 ; IC 95 % [0,61-1,08]). Les résultats ne dépendaient ni de l'âge des parents, ni de l'intervalle de temps entre l'exposition des parents et l'accouchement (Grant et coll., 2015).

Cette étude a confirmé les conclusions de l'ensemble des études précédentes menées sur les descendants de ces survivants, dont la principale, publiée en 2003, portait sur 40 487 descendants nés entre mai 1946 et décembre 1984. Les doses médianes reçues aux gonades étaient de 0,14 Gy pour les 15 992 pères exposés et de 0,13 Gy pour 10 066 mères exposées. L'identification des cancers a été réalisée à partir des données du registre des cancers d'Hiroshima et Nagasaki, et avait mis en évidence 575 cas de cancer solide et 68 cas d'hémopathies malignes. L'âge médian au moment du diagnostic était de 40 ans. Il n'a été trouvé aucune relation entre la dose de radiation

reçue par le père ou la mère avant la conception, et le risque de survenue de cancer ou d'hémopathie maligne dans la descendance mâle ou femelle. Il a cependant été mis en évidence une relation inverse, à la limite de la significativité ($p = 0,07$) entre la dose de radiation reçue aux gonades par les pères et l'incidence des cancers solides, pris dans leur ensemble, le risque relatif pour une dose de 0,1 Gy étant égal à 0,96 (IC 95 % [0,92-1,00]) (Izumi et coll., 2003).

Travailleurs du nucléaire

En 1990, Martin Gardner a publié une étude cas-témoins portant sur 97 cas de leucémies, lymphomes malins hodgkiniens (maladie de Hodgkin, MDH) et non hodgkiniens (LMNH), survenus entre 1950 et 1985 chez des enfants et adolescents (< 25 ans) dans la région de Sellafield, un important site nucléaire du nord de l'Angleterre, et 1 001 témoins de la même région et du même âge. Après ajustement sur les examens radiologiques abdominaux pendant la grossesse, les habitudes de vie et la profession des parents, il a été montré que les parents des cas habitaient plus près du site de Sellafield que ceux des témoins, 5,9 (IC 95 % [1,9-20,0]) fois plus souvent à moins de 5 km du site. Ils avaient travaillé plus souvent sur le site de Sellafield avant la conception de leur enfant, et les doses de radiation reçues aux testicules par les pères des cas avant leur conception étaient plus élevées que celles reçues par les témoins : 6,42 (IC 95 % [1,72-26,3]) fois plus de pères de cas que de témoins avaient reçu une dose de radiation préconceptionnelle égale ou supérieure à 100 mSv. Les mêmes résultats ont été obtenus dans une analyse restreinte aux leucémies. En revanche, il n'y avait aucun effet de la proximité d'habitation et de la dose préconceptionnelle sur le risque de MDH (Gardner et coll., 1990). Il est important de noter que les résultats obtenus par cette étude étaient basés sur un très faible nombre de cas : seulement 13 pères de cas de leucémies et LMNH avaient habité à moins de 5 km du site de Sellafield et seuls 10 avaient travaillé sur ce site avant la conception de leur enfant, dont 4 avaient reçu plus de 100 mSv.

Cette étude a donné lieu à un grand débat et a suscité beaucoup d'autres études dans la même région. Une de ces études a confirmé que l'incidence des leucémies et des lymphomes avant l'âge de 25 ans chez 9 859 enfants nés entre 1950-1991 de pères exposés aux radiations ionisantes avant la conception était 1,9 (IC 95 % [1,0-3,1]) fois supérieure à celle observée chez 256 851 enfants de pères non exposés de la même région, cette relation était basée sur 13 cas chez les enfants de pères exposés et 197 cas chez les témoins. Après ajustement sur le mélange de populations consécutif à l'implantation du site de Sellafield, dont il avait été montré que ce mélange était en soi un

facteur de risque de leucémie de l'enfant (Kinlen, 1988 ; Dickinson et Parker, 1999 ; Kinlen, 2012), le risque augmentait de manière significative avec la dose de radiation reçue par les pères avant la conception, le risque relatif pour une dose de 100 mSv étant égal à 1,6 (IC 95 % [1,0-2,2]). Cette étude, qui incluait les cas de l'étude de Gardner et coll. (1990), conduisait donc à la même conclusion, les excès étant cependant plus faibles (Dickinson et Parker, 2002a), la part majeure étant fort probablement due au mélange des populations (Dickinson et Parker, 2002b). Cet excès ne s'est pas prolongé chez les enfants de cette région nés après 1990 (Bunch et coll., 2014).

Cependant, les études menées sur des zones géographiques plus larges, n'ont pas confirmé ces résultats. En particulier, une étude cas-témoins a cherché à savoir si les parents des enfants qui avaient développé un cancer en Grande-Bretagne entre 1952 et 1991 avaient plus fréquemment travaillé dans l'industrie nucléaire que ceux des enfants exempts de cette pathologie (Sorahan et coll., 2003). Cette étude, réalisée à partir des cas du registre des cancers de l'enfant de Grande-Bretagne, avait pour objectif de valider une précédente étude (Draper et coll., 1997) qui n'avait pas trouvé de relation entre l'irradiation préconceptionnelle des pères et le risque cancer, en particulier de leucémie ou de lymphome malin non hodgkinien (LMNH) chez les enfants, une fois pris en compte un facteur de confusion particulier, le risque d'infection lié au brassage des populations. Par rapport à la précédente étude, la nouvelle a inclus d'autres facteurs de risque, dont le risque d'infection. La nouvelle étude a inclus une reconstruction dosimétrique individualisée. Elle a confirmé que les enfants qui ont développé un LMNH, une leucémie, ou tout autre cancer, en Grande-Bretagne entre 1951 et 1991, n'avaient pas eu davantage que les autres, un père travaillant dans l'industrie nucléaire et ayant été irradié avant leur conception. Il faut noter que, parmi les 34 510 cas de cancer ou de leucémie de l'enfant diagnostiqués durant la période allant de 1952 à 1985, seulement 73 avaient un père qui avait travaillé dans l'industrie nucléaire, soit 0,21 %, une proportion similaire à celle de 36 884 sujets de population générale de même date de naissance (0,20 %). Le risque relatif de développer un LMNH dans l'enfance a été évalué à 0,86 (IC 95 % [0,07-6,57]) pour une dose préconceptionnelle reçue par le père de 0,1 Sv ; celui pour l'ensemble des leucémies et des LMNH était de 0,96 (IC 95 % [0,31-2,93]), et celui pour l'ensemble des cancers de 1,10 (IC 95 % [0,46-2,68]). L'intervalle de confiance de ces estimations illustre le manque de puissance de cette étude malgré sa couverture géographique nationale (Sorahan et coll., 2003).

Des études similaires ont été réalisées sur le risque de leucémies chez les enfants de travailleurs du nucléaire dans d'autres pays, dont une étude

cas-témoins menée dans l'Ontario au Canada, qui aboutit à la même conclusion, à savoir une absence de relation entre la survenue d'une leucémie chez les enfants et l'exposition paternelle aux rayonnements ionisants avant la conception (McLaughlin et coll., 1993).

Une relation entre la proximité d'une centrale nucléaire et le risque de leucémie dans l'enfance a été rapportée dans différents pays, dont la France (Evrard et coll., 2006 ; Sermage-Faure et coll., 2012), l'Allemagne (Kaatsch et coll., 2008), et la Belgique (Bollaerts et coll., 2018)⁶⁸, mais le rôle éventuel de l'irradiation préconceptionnelle n'a pas été évalué dans ces clusters, pour lesquels l'explication est toujours considérée comme inconnue (Laurier et coll., 2014). Par ailleurs, dans d'autres pays comme la Suisse (Spycher et coll., 2011) et la Finlande (Heinävaara et coll., 2010), cette relation n'a pas été observée.

Irradiation d'origine médicale

Dans une étude danoise (Andersson et coll., 1994), il n'a pas été trouvé d'augmentation de l'incidence de cancer chez les descendants de sujets (hommes et femmes) qui, à l'occasion d'artériographies, avaient reçu du Thorotrast, un produit de contraste contenant des particules radioactives qui se déposent à vie dans la presque totalité des organes. Toutefois, cette étude a porté sur une faible population, les enfants de 260 femmes ($n = 143$) et 320 hommes ($n = 226$), lesquels avaient développé un total de 10 cancers (*versus* 8 attendus), dont aucune leucémie ni lymphome, sur une période moyenne de suivi de 40 ans. Chez les hommes, la dose moyenne équivalente de Thorotrast reçue aux gonades a été estimée à 941 mSv ; chez les femmes, cette dose n'a pas été estimée. S'agissant des pères, des doses équivalentes inférieures à 100 mSv concerneraient seulement 8 % de la descendance.

Il n'a pas été mis en évidence d'excès de cancer chez les enfants de patients traités par radiothérapie pour un cancer avant leur conception. En particulier, dans une étude nationale réalisée en Finlande sur 9 877 enfants conçus après le diagnostic d'un cancer chez un parent, parmi lesquels 65 ont développé un cancer (dont 25 présentaient une prédisposition héréditaire), les enfants de parents qui avaient reçu une radiothérapie avaient un risque de développer un cancer (après ajustement sur les composantes héréditaires) similaire à ceux dont les parents n'avaient pas été exposés : $RR = 0,91$ (IC 95 % [0,51-1,49]) (Madanat-Harjuoja et coll., 2010). D'autres études, de plus petite taille, ont conclu à la même absence d'excès de cancer chez les

68. Voir la communication « Radiations ionisantes d'origine environnementale et cancers de l'enfant ».

descendants des survivants d'un cancer (Marradi et coll., 1982 ; Rokicka-Milewska et coll., 1986 ; Mulvihill et coll., 1987 ; Nygaard et coll., 1991 ; Hawkins et coll., 1995 ; Garsi et coll., 2008).

Une étude cas-témoins de grande taille a porté sur le lien entre l'exposition à des radiographies (chez la mère avant la naissance, le père avant la conception ou l'enfant lui-même) et le risque de survenue d'une leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) (Bailey et coll., 2010). L'étude a porté sur 389 cas de leucémie de l'enfant et 876 témoins de même âge, sexe, et région de naissance.

Il n'a pas été observé de risque accru de LLA chez les enfants dont les mères avaient subi des radiographies abdominales ou pelviennes avant la grossesse (OR = 0,73 ; IC 95 % [0,55-0,95]). Très peu de femmes avaient reçu une radiographie abdominale ou pelvienne pendant la grossesse (4 parmi les cas et 16 parmi les témoins). Les pères des cas de leucémies ont déclaré avoir eu au moins une radiographie abdominale avant la conception, soit 1,17 (IC 95 % [0,88-1,55]) fois plus souvent que ceux des témoins. Il en est de même pour ceux ayant déclaré au moins deux radiographies (OR = 1,47 ; IC 95 % [0,98-2,21]) (Bailey et coll., 2010). Enfin, il y avait une légère augmentation du risque chez les enfants eux-mêmes exposés plusieurs fois aux rayons X (OR = 1,34 ; IC 95 % [0,93-1,92]). Les auteurs ont conclu que le risque de LLA chez l'enfant tendait à légèrement augmenter lorsque le père avait fait l'objet de plusieurs radiographies abdominales en période préconceptionnelle.

La seule étude qui a montré une relation significative entre l'irradiation préconceptionnelle et le risque de cancer est une étude limitée aux rétinoblastomes bilatéraux, une tumeur de l'œil de l'enfant, dont la composante génétique est très importante et qui est due à une perte de la fonctionnalité du gène *RB1* par mutations sur les deux allèles. Les formes bilatérales sont beaucoup plus souvent héréditaires que les formes unilatérales, car une perte des deux allèles fonctionnels a très peu de risque de se produire dans les deux yeux au cours du développement. Ces cas bilatéraux résultent donc beaucoup plus souvent de l'apparition pendant le développement d'une nouvelle mutation dans chaque œil, l'un des parents ayant transmis à l'enfant l'autre mutation. Cette étude a porté sur les très rares cas de rétinoblastomes bilatéraux sporadiques, c'est-à-dire dont aucun des deux parents n'avaient eu de rétinoblastome, et qui avaient donc transmis à leur enfant une mutation nouvelle de *RB1* que l'un des deux parents avaient acquis après sa naissance. L'objectif de l'étude était d'évaluer si l'acquisition de cette nouvelle mutation pouvait être en lien avec une irradiation des gonades des parents à des fins médicales pendant la période préconceptionnelle. Dans cette étude, une dose

d'irradiation préconceptionnelle paternelle de 1 à 49 mGy aux testicules du père était associée à un risque relatif de 1,6 (IC 95 % [0,8-3,0]), le risque relatif étant de 3,9 (IC 95 % [1,2-14,4]), pour une dose supérieure à 50 mGy. Ces chiffres étaient, respectivement de 1,6 (IC 95 % [0,8-3,0]) et 3,0 (IC 95 % [1,4-7,0]) pour une dose préconceptionnelle de 1 à 24 mGy et de 25 mGy ou plus aux ovaires des mères (Bunin et coll., 2011). Les auteurs ont conclu que les résultats obtenus étaient en faveur d'une association de l'apparition d'une nouvelle mutation de *RB1* chez l'enfant avec une exposition parentale aux rayonnements ionisants, bien qu'il ne soit pas exclu que certains biais ou facteurs confondants puissent contribuer à leurs observations.

Malformations congénitales et pathologies génétiques

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Dès 1946, une cohorte des descendants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki⁶⁹ a été mise en place, tous les nouveau-nés faisant l'objet d'un examen clinique et la moitié d'entre eux, tirés au hasard, ont fait l'objet d'un nouvel examen à l'âge de 8 à 10 mois. La 1^{re} publication a porté sur 4 781 naissances (Schull et Neel, 1959).

Un grand nombre d'études ont porté sur les malformations congénitales chez les descendants des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki (Schull et Neel, 1959 ; Schull et coll., 1981 ; Neel, 1995). La principale étude, publiée en 1953 puis en 1956 (Neel et coll., 1953 ; Neel et Schull, 1956), a porté sur 71 280 nouveau-nés entre 1948 et 1954, dont 36 219 considérés comme ayant eu au moins un parent exposé (dose moyenne d'environ 360 mGy). Au moins une malformation congénitale majeure a été observée chez 594 enfants, dont 300 étaient nés d'au moins un parent exposé. Aucune relation n'a été mise en évidence entre la dose de radiation reçue par l'un des parents ou par les deux parents et le risque de malformation congénitale, pris dans son ensemble, ou par type de malformation (Neel et Schull, 1956). Ces résultats ont été confirmés non seulement sur l'ensemble de la population, mais aussi dans une analyse limitée aux sujets nés de parents apparentés (Neel et Schull, 1956).

Travailleurs du nucléaire

Les études sur les descendants des travailleurs des centrales nucléaires et des sites de retraitement des déchets nucléaires sont toutes, elles aussi, arrivées

69. Cohorte de la *Life Span Study*.

à la même conclusion d'absence de risque de malformations congénitales ou de pathologies génétiques. Parmi elles, une étude a porté sur les malformations congénitales chez 27 251 enfants de travailleurs, dont 510 avaient développé au moins une malformation congénitale. Aucune association n'a été mise en évidence entre ces malformations et la dose de radiations ionisantes reçue avant la conception (Doyle et coll., 2000).

Irradiation d'origine médicale

À ce jour, aucune étude n'a mis en évidence d'augmentation de la fréquence des malformations congénitales chez les descendants des survivants d'un cancer, traités par radiothérapie.

Trois études majeures ont été réalisées à ce jour. Une étude a porté sur les pathologies génétiques développées par 2 198 enfants de survivants d'un cancer de l'enfant traités avant 1976, et 4 544 enfants d'apparentés sans cancer. Globalement, il n'y avait aucune différence significative ($p = 0,3$) de proportion d'enfants présentant des syndromes cytogénétiques, des malformations simples ou des anomalies monogéniques, entre les enfants de survivants d'un cancer (3,4 %) et les enfants de témoins (3,1 %), ceci quel que soit le traitement reçu par les parents (Byrne et coll., 1998). Une autre étude a porté sur les malformations congénitales chez 1 037 enfants de survivants d'un cancer de l'enfant ou de l'adolescent traités au Danemark. Cent quarante-neuf malformations ont été observées chez ces enfants, les doses moyennes aux ovaires des mères et aux testicules des pères étant respectivement de 1,16 et 0,41 Gy. Les descendants des sujets qui avaient reçu une radiothérapie présentaient un risque 1,02 (IC 95 % [0,50-1,44]) fois plus élevé de survenue d'une malformation congénitale que les autres. Les descendants des 11 femmes qui avaient reçu une irradiation avaient 2,3 (IC 95 % [0,95-5,56]) fois plus de risque d'avoir une malformation congénitale par rapport aux sujets dont le mères n'avaient pas reçu de radiothérapie (Winther et coll., 2009 et 2012). Enfin, une étude réalisée dans le cadre de la *Childhood Cancer Survivor Study* a porté sur 4 699 enfants de survivants d'un cancer de l'enfant, dont 129 avaient au moins une malformation congénitale majeure. Aucune relation n'a été mise en évidence entre la dose aux ovaires (dose moyenne = 1,19 Gy) ou aux testicules (dose moyenne = 0,48 Gy) et le risque de malformation congénitale. Les risques relatifs étaient de 0,59 (IC 95 % [0,20-1,75]) pour une dose aux ovaires de 2,50 Gy ou plus aux ovaires et de 1,01 (IC 95 % [0,36-2,83]) pour une dose aux testicules de 0,50 Gy ou plus, par rapport à l'absence d'irradiation (Signorello et coll., 2012).

De la même façon, les études menées sur les enfants de patients atteints de cancer de la thyroïde et traités par l'iode-131, n'ont pas trouvé de relation

entre l'administration d'iode-131 et le risque de malformation congénitale dans la descendance (do Rosário et coll., 2006 ; Fard-Esfahani et coll., 2009 ; Garsi et coll., 2008 et 2009).

Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs études menées au niveau national dans plusieurs pays, basées sur des croisements de registres avec des bases médico-administratives. Celles-ci n'ont pas permis d'étudier directement le rôle de la radiothérapie et de la dose de radiation reçues aux ovaires ou aux testicules, mais elles ont montré soit qu'il n'y avait globalement pas d'excès de malformations congénitales chez les descendants de survivants ayant eu un cancer et traités par radiothérapie, soit qu'il n'y avait pas d'élément permettant de lier les excès éventuels à la radiothérapie (Chow et coll., 2009 ; Mueller et coll., 2009 ; Ståhl et coll., 2011 ; Haggard et coll., 2014 ; Seppänen et coll., 2016 ; Momen et coll., 2017 ; Sabeti Rad et coll., 2017a et b ; Ji et coll., 2018 ; van der Kooi et coll., 2018).

Autres pathologies

À ce jour, le rôle de l'irradiation préconceptionnelle sur l'incidence des pathologies autres que les cancers et les malformations congénitales n'a été étudié que chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki.

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

L'étude de Grant et coll. (2015) sur la mortalité des descendants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki n'a pas mis en évidence d'augmentation de pathologies non cancéreuses chez les 40 736 descendants de survivants qui avaient été exposés. Parmi eux, 3 937 étaient décédés d'une pathologie non cancéreuse : le risque relatif à 1 Gy était de 0,97 (IC 95 % [0,85-1,12]) pour les descendants de mères exposées et de 1,10 (IC 95 % [0,98-1,24]) pour les descendants de pères exposés. De même que pour les cancers, les résultats ne dépendaient ni de l'âge des parents, ni de l'intervalle de temps entre l'exposition des parents et l'accouchement.

Cette publication a conforté les résultats des publications antérieures. En particulier, une d'entre elles a porté sur l'examen clinique de 11 951 enfants de survivants d'Hiroshima ou Nagasaki, conçus après l'exposition aux rayonnements ionisants des bombes atomiques et nés entre mai 1946 et décembre 1984. L'âge moyen des sujets était de 49 ans au moment de l'examen. La dose moyenne reçue aux gonades par les pères était estimée à 0,13 Gy et celle reçue par les mères à 0,15 Gy. L'étude a porté sur 6 maladies polygéniques et multifactorielles courantes : hypertension artérielle (n = 3 152),

hypercholestérolémie (n = 4 622), diabète de type 2 (n = 788), angine de poitrine (angor) (n = 91), infarctus du myocarde (n = 46), accident vasculaire cérébral (n = 81) (Fujiwara et coll., 2008). Il n'a été trouvé aucun lien entre la dose de radiation reçue par le père ou la mère, ou la somme des deux doses, et le risque de maladies multifactorielles dans la descendance mâle ou femelle. Aucune des relations dose-effets étudiées n'était significative, après ajustement, sur l'âge, le sexe, le lieu de résidence et les autres facteurs de risque de ces maladies. L'*odds ratio* pour une dose paternelle de 1 Gy était de 0,91 (IC 95 % [0,81-1,01], p = 0,08) et celui pour une dose maternelle de 1 Gy était de 0,98 (IC 95 % [0,86-1,10], p = 0,71). Cependant, une relation inverse non significative (p = 0,1) a été établie entre l'irradiation des pères et le risque de ces pathologies, toutes pathologies confondues. Par rapport aux pères ayant reçu moins de 0,005 Gy aux gonades, le risque relatif était de 0,97 (IC 95 % [0,90-1,05]) pour les doses inférieures à 0,5 Gy et de 0,88 (IC 95 % [0,78-0,99]) pour celles supérieures ou égales à 0,5 Gy (Fujiwara et coll., 2008).

Une étude plus récente publiée en 2013 (Tatsukawa et coll., 2013) confirme l'absence de relation entre l'exposition parentale lors des bombardements et l'apparition de ces mêmes pathologies à l'âge adulte.

Fausses couches et mortinatalité

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

La 1^{re} publication portant sur la cohorte des descendants des bombardements atomiques a porté sur 4 781 naissances issues de couples apparentés du 1^{er} degré entre 1948 et 1953 (Schull et Neel, 1959). Un total de 166 mort-nés a été enregistré, et il n'a pas été possible de mettre en évidence de relation entre la fréquence de la mortinatalité et la distance de chacun des parents par rapport à l'épicentre de la bombe, pondérée ou pas, par la résistance des matériaux de leur habitation.

Travailleurs du nucléaire

Une étude portant sur 245 483 naissances dont au moins un des 2 parents avaient travaillé dans l'industrie nucléaire, dont 10 318 sur le site de Sellafield, a mis en évidence un excès de mortinatalité parmi les descendants des travailleurs ayant été exposés aux rayonnements ionisants (Parker et coll., 1999). La dose médiane de radiation reçue par les travailleurs exposés était de 30 mSv. L'augmentation du risque relatif de mortinatalité était de 1,27 (IC 95 % [1,06-1,50]) pour une dose préconceptionnelle de 100 mSv. Parmi

les 9 208 descendants de travailleurs de Sellafield qui avaient été exposés, 130 mort-nés avaient été répertoriés, contre 21 parmi les 1 110 qui ne l'avaient pas été. Cette relation a été confirmée dans l'analyse cas-témoins nichée dans cette cohorte (Parker et coll., 1999).

Irradiation médicale

Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du risque de fausse couche et d'enfant mort-né après radiothérapie (van der Kooi et coll., 2019). Leur interprétation est cependant délicate car il n'est pas possible dans ces études, de différencier les effets des modifications hormonales et de l'utérus entraînées par la radiothérapie, des effets de l'irradiation des gonades.

Anomalies chromosomiques

Concernant les éventuelles mutations induites par l'instabilité génomique radio-induite, la seule étude de séquençage de l'ADN réalisée à ce jour sur des descendants de sujets irradiés, et comparant l'ADN constitutionnel de trios père, mère, enfant, n'a pas montré d'augmentation du nombre de variants génétiques chez les enfants dont les parents avaient été irradiés, par comparaison aux trios où les parents n'avaient pas été exposés (Horai et coll., 2018).

Irradiation médicale

Une étude a porté sur 14 580 descendants de 8 345 sujets guéris d'un cancer durant leur enfance ou adolescence et diagnostiqués avant l'âge de 35 ans, comparés à 40 859 descendants de 19 536 apparentés (frères et sœurs). Les cas d'anomalies chromosomiques ont été identifiés à partir du *National Danish Cytogenic Registry*, qui inclut le résultat de tous les examens cytogénétiques depuis 1960 (enfants et parents). Les cas héréditaires (mêmes anomalies caryotypiques chez les deux parents et l'enfant) ont été exclus de l'analyse. Seulement 63 parmi les 14 580 enfants étaient enregistrés comme ayant une anomalie chromosomique, dont 13 chez des parents ayant reçu de la radiothérapie. Il n'a pas été mis en évidence d'augmentation du risque d'anomalie chromosomique chez les descendants des individus ayant eu une irradiation des gonades (moyenne de 0,95 Gy pour les pères et 0,91 Gy pour les mères), comparés aux descendants des apparentés : RR = 0,99 (IC 95 % [0,67-1,44]), sans différence entre les deux sexes (Nielsen et coll., 2018).

Travailleurs du nucléaire

Les taux de mutations dans les minisatellites de la lignée germinale ont été étudiés chez 255 descendants de 162 travailleurs masculins de l'installation nucléaire de Sellafield. La recherche de mutations a porté sur huit loci minisatellites hypervariables (B6.7, CEB1, CEB15, CEB25, CEB36, MS1, MS31, MS32) étudiés par hybridation *Southern*. Aucune différence significative n'a été observée entre le taux de mutations dans les minisatellites d'origine paternelle (5,0 %, 37 mutations pour 736 allèles) chez les 103 descendants des 79 pères considérés comme non exposés et ayant reçu une dose testiculaire préconceptionnelle moyenne de 9 mSv et celui observé chez les 152 descendants des 97 pères exposés à une dose moyenne préconceptionnelle de 194 mSv aux testicules (5,8 %, 66 mutations pour 1 137 allèles). Une analyse en deux groupes de doses reçues par les pères, respectivement 111 mSv et 274 mSv, n'a pas non plus permis de mettre en évidence de différence dans les taux de mutations d'origine paternelle dans les minisatellites, qui étaient respectivement de 6,0 % (32 mutations sur 536 allèles) et 5,7 % (34 mutations sur 601 allèles). Des résultats identiques ont été observés pour le taux de mutations dans les minisatellites d'origine maternelle, qui était de 1,6 % (12 mutations pour 742 allèles) chez les descendants des partenaires des pères témoins et de 1,7 % (19 mutations pour 1 133 allèles) chez les descendants des partenaires des pères exposés. Dans cette étude, l'exposition professionnelle préconceptionnelle aux rayonnements ionisants n'augmentait pas l'instabilité chromosomique chez les descendants, telle que mesurée par le taux de mutations des minisatellites d'origine germinale (Tawn et coll., 2015).

Tchernobyl

Plusieurs études ont conclu à une augmentation des anomalies chromosomiques chez les enfants des sujets irradiés lors de l'accident de Tchernobyl.

Les mutations germinales de huit loci minisatellites ont été étudiées chez 252 familles des zones rurales de la région de Kiev et de Zhitomir en Ukraine, fortement contaminées par l'accident de Tchernobyl (Dubrova et coll., 2002). Après ajustement sur l'origine ethnique, les habitudes tabagiques, l'âge de la mère, le travail des parents, et le sexe, les enfants nés après l'accident de Tchernobyl, et donc exposés, avaient 1,6 ($p = 0,02$) fois plus de mutations sur les loci minisatellites étudiés, que ceux nés avant cet accident, et donc non-exposés. Cette augmentation était limitée aux mutations germinales d'origine paternelle.

D'autres études ont confirmé ces résultats. Les anomalies chromosomiques ont été recherchées chez 39 enfants, 19 garçons et 20 filles, de 31 liquidateurs

de Tchernobyl, et leur fréquence a été comparée à celle de 12 enfants de 9 sujets témoins. Les pères exposés avaient travaillé de 2 à 6 mois dans la zone de la centrale nucléaire, à l'âge de 30 ans en moyenne, et avaient reçu une dose efficace moyenne de 226 mSv (50 mSv à 460 mSv, 30 % de valeurs manquantes), ceci entre 1 mois et 18 ans avant la conception. L'âge des enfants au moment de l'examen variait de 2 à 15 ans. La fréquence des cellules porteuses d'anomalies chromosomiques était plus de 2 fois supérieure chez les enfants des liquidateurs que chez ceux des témoins : 2,67 % ($\pm 0,26$ %) *versus* 1,13 % ($\pm 0,12$ %). Cette augmentation concernait tous les types d'aberrations chromosomiques, stables ou instables (Aghajanyan et coll., 2011). Il faut cependant noter que les auteurs n'ont pas publié de relation dose-effet alors qu'ils avaient pu estimer les doses pour 70 % des sujets (Dubrova et coll., 1996, 1997 et 2002).

Essais nucléaires

Des études ont été menées sur les populations des villages du Kazakhstan hautement contaminés durant la période des essais nucléaires russes. Il a été rapporté une augmentation des anomalies chromosomiques, en particulier des translocations, chez les enfants et les petits-enfants ($n = 115$) des habitants de ces villages. Dans ces études, il n'est cependant pas possible de différencier l'irradiation préconceptionnelle de l'irradiation *in utero* (Chaizhunusova et coll., 2017).

Synthèse sur les effets d'une irradiation préconceptionnelle

Les tableaux 7.I et 7.II résument les principales études précédemment présentées.

Cancers et malformations congénitales

Un grand nombre d'études ont porté sur le risque de cancers et de malformations congénitales chez les enfants de sujets irradiés avant leur conception. Ces études ont principalement été menées sur les enfants des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, de travailleurs de l'industrie nucléaire, et de survivants d'un cancer traités par radiothérapie. Bien que portant sur des milliers de cancers et de malformations observés après irradiation, elles n'ont pas pu mettre en évidence de corrélation entre l'irradiation préconceptionnelle et le risque de survenue de ces pathologies chez les descendants d'individus exposés. Étant donné le nombre de sujets et le niveau des doses, et donc la puissance statistique, ainsi que la diversité du type d'irradiation de ces études, ces résultats peuvent être considérés comme fiables.

Tableau 7.1 : Pathologies après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Neel et coll., 1953 ; Neel et Schull, 1956	Cohorte	Enfants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki 36 219 sujets nés de parents exposés 35 061 sujets nés de parents non exposés	Au moins une malformation congénitale : 300 cas chez les enfants exposés 294 cas chez les enfants non-exposés	Dose moyenne aux gonades chez les parents des enfants exposés : 360 mSv Aucune relation entre la dose de radiation reçue par l'un ou l'autre des deux parents ou par les deux parents et le risque de malformation congénitale, pris dans son ensemble, ou par type de malformation
Gardner et coll., 1990	Cas-témoins	52 cas de leucémie, 22 cas de lymphome malin non hodgkinien et 23 cas de maladie de Hodgkin de l'enfant et de l'adolescent (< 25 ans) diagnostiqués entre 1955 et 1985 dans la région de Sellafield 1 001 témoins appariés sur l'âge et le sexe, de la même région	Lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH), leucémies, tous cancers, de l'enfant	Père ayant travaillé dans l'industrie nucléaire avant la conception : 10 cas, dont 4 ayant reçu 100 Sv ou plus 58 témoins, dont 3 ayant reçu 100 mSv ou plus Relation significative entre la proximité du lieu d'habitation par rapport au site nucléaire de Sellafield (< 5 km) et le risque de leucémie ou de lymphome avant l'âge de 25 ans (RR = 5,88 ; IC 95 % [1,88-20,01]) Relation significative avec la dose de radiation reçue avant la conception : risque relatif de leucémie et LMNH avant âge de 25 ans, chez les enfants des sujets qui avaient reçu 100 mSv d'irradiation préconceptionnelle ou plus : RR = 6,42 (IC 95 % [1,72-26,3]) Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de cancer ou d'hémopathie maligne
McLaughlin et coll., 1993	Cas-témoins	Enfants de mères vivant près d'une centrale nucléaire	Toutes leucémies 112 cas et 890 témoins appariés sur la zone de résidence de la mère au moment de la conception et la date de naissance	Exposition paternelle Les pères de 6 cas et de 53 témoins avaient été professionnellement exposés aux radiations avant la conception ; doses aux gonades : entre 0,1 et 49,9 mSv pour 4 pères et $\geq$ 50 mSv pour 2 pères Pas d'augmentation du risque de leucémie chez les enfants des pères exposés aux rayonnements ionisants avant la conception : RR = 0,87 (IC 95 % [0,32-2,34])
Byrne et coll., 1998	Cohorte	2 918 descendants de sujets guéris d'un cancer de l'enfant et 4 544 sujets nés d'apparentés sans cancers	Maladies génétiques 74 cas de pathologies génétiques chez les enfants des survivants d'un cancer et 142 chez ceux des apparentés	Pas de dosimétrie Pas de différence d'incidence, ni de nature des pathologies génétiques entre les sujets nés de survivants d'un cancer (3,4 %) et les autres (3,1 %). Pas de différence entre les sujets ayant reçu de la radiothérapie et les autres

Tableau 7.1 (suite) : Pathologies après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Parker et coll., 1999	Cohorte	10 318 descendants de travailleurs de Sellafield : 9 208 descendants de travailleurs exposés et 1 110 descendants de travailleurs non exposés	Mort-nés	Dose moyenne aux gonades des 9 208 parents ayant été exposés : 30 mSv Augmentation du taux de mort-nés avec la dose reçue aux gonades avant la conception : risque relatif = 1,27 (IC 95 % [1,06-1,50]) pour une dose de 100 mSv
Doyle et coll., 2000	Cohorte	23 676 descendants d'hommes travailleurs du nucléaire 3 585 descendants de femmes travailleurs du nucléaire	Fausse couche durant le 1 ^{er} trimestre (n = 2 344), le 2 ^e trimestre (n = 604), mort-nés (n = 239), malformations congénitales (n = 611)	Dosimètres des travailleurs Dose médiane : environ 10 mSv Aucune augmentation du risque de fausse couche, du 1 ^{er} (RR = 1,0 ; IC 95 % [0,9-1,1]) ou du 2 ^e trimestre (RR = 0,9 ; IC 95 % [0,7-1,0]) ni de mort-nés (RR = 1,1 ; IC 95 % [0,8-1,4]), chez les femmes des travailleurs qui avaient été exposés avant la conception Par rapport à celles qui ne l'avaient pas été, les femmes qui avaient été exposées avant la conception avaient : – un risque de fausse couche durant le 1 ^{er} trimestre : 1,3 (IC 95 % [1,06-1,6]) fois plus élevé, sans relation dose-effet significative – un risque de fausse couche durant le 2 ^e trimestre : 0,8 (IC 95 % [0,5-1,4]) fois plus élevé – un risque d'avoir un enfant mort-né 2,2 (IC 95 % [1,0-4,6]) fois plus élevé. Risque de malformation congénitale similaire chez les enfants nés de sujets exposés avant la conception et les autres : risque relatif RR = 1,0 (IC 95 % [0,8-1,2]) chez les descendants de travailleurs hommes et 1,4 (IC 95 % [0,9-2,1]) chez ceux de travailleurs femmes
Sorahan et coll., 2003	Cas-témoins	34 510 cas de cancer ou de leucémie de l'enfant diagnostiqués entre 1952 et 1985 en Grande-Bretagne 36 884 témoins de population générale de même âge	Lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH), leucémies, tous cancers, de l'enfant	Père ayant travaillé dans l'industrie nucléaire avant la conception : 73 cas (0,21 %) 73 témoins (0,20 %) Risque relatif de LMNH par 0,1 Sv d'irradiation préconceptionnelle : RR = 0,86 (IC 95 % [0,07-6,57]) Risque relatif de LMNH ou leucémie par 0,1 Sv d'irradiation préconceptionnelle : RR = 0,96 (IC 95 % [0,31-2,93]) Risque relatif de cancer pour 0,1 Sv d'irradiation préconceptionnelle : RR = 1,10 (IC 95 % [0,46-2,68]) Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de cancer ou d'hémopathie maligne

Tableau 7.1 (suite) : Pathologies après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Izumi et coll., 2003	Cohorte	40 487 descendants de survivants d'Hiroshima et Nagasaki, âgés de 40 ans en médiane	Cancers et hémopathies malignes 575 cas de cancer et 68 cas d'hémopathie maligne	Dose moyenne aux gonades : 0,14 Gy pour les pères et 0,13 Gy pour les mères Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de cancer ou d'hémopathie maligne Relation inverse, à la limite de la significativité ($p = 0,07$) entre la dose de radiation reçue aux gonades par les pères et l'incidence des cancers solides : RR pour 0,1 Gy = 0,96 (IC 95 % [0,92-1,00])
Garsi et coll., 2008	Cohorte	389 grossesses après administration d'iode-131 pour un cancer de la thyroïde 1 943 grossesses de femmes qui ont eu un cancer de la thyroïde	Grossesses après iode-131 : Fausses couches ($n = 92$), mort-nés ($n = 6$), malformations congénitales ($n = 11$), pathologies thyroïdiennes ($n = 8$), cancer ($n = 2$) Grossesses avant iode-131 : Fausses couches ($n = 192$), mort-nés ($n = 28$), malformations congénitales ($n = 68$), pathologies thyroïdiennes ($n = 34$), cancer ($n = 6$)	Dose moyenne aux ovaires : 140 mGy Pas d'augmentation du risque de fausse couche, de mort-né, de malformation congénitale, de pathologie thyroïdienne ou de cancer après grossesse conçue après traitement à l'iode-131
Madanat-Harjuoja et coll., 2010	Cohorte	26 331 enfants de 22 465 survivants d'un cancer, dont 9 875 conçus après le diagnostic du cancer de leur parent	Tous cancers 65 cas de cancers, dont 19 tumeurs cérébrales, 11 leucémies, 5 rétinoblastomes, 5 cancers du sein, 4 sarcomes, 4 cancers thyroïdiens	Pas de dosimétrie Pas d'augmentation du risque de cancer chez les descendants des sujets qui avaient reçu de la radiothérapie : RR = 0,91 (IC 95 % [0,51-1,49])

Tableau 7.1 (suite) : Pathologies après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Bailey et coll., 2010	Cas-témoins	Leucémie de l'enfant	389 cas de leucémie de l'enfant et 876 témoins de population générale	Examens radiologiques Au moins un examen radiologique abdominal ou pelvien avant la conception : Pères : 111 cas et 236 témoins Mères : 102 cas et 287 témoins Irradiation préconceptionnelle maternelle : 1-24 mGy : 31 cas et 30 témoins 25 mGy ou plus : 16 cas et 6 témoins Pas d'augmentation significative du risque de leucémie Au moins un examen radiologique préconceptionnel paternel : RR = 1,17 (IC 95 % [0,88-1,55]) Au moins un examen radiologique préconceptionnel maternel : RR = 0,73 (IC 95 % [0,55-0,95])
Bunin et coll., 2011	Cas-témoins	Rétinoblastomes bilatéraux sporadiques aux États-Unis	204 cas de rétinoblastome bilatéral sporadique et 269 témoins	Examens radiologiques Irradiation préconceptionnelle paternelle : 1-49 mGy : 26 cas et 22 témoins 50 mGy ou plus : 10 cas et 4 témoins Irradiation préconceptionnelle maternelle 1-24 mGy : 31 cas et 30 témoins 25 mGy ou plus : 16 cas et 6 témoins Pas d'augmentation du risque de cancer chez les descendants des sujets qui avaient reçu de la radiothérapie : RR = 0,91 (IC 95 % [0,51-1,49])
Winther et coll., 2009 et 2012	Cohorte	1 037 grossesses de survivants d'un cancer de l'enfant et de l'adolescent	Malformations congénitales 149 cas	Dose moyenne aux ovaires des femmes : 1,16 Gy (0,0001 à 40) Dose moyenne aux testicules des hommes : 0,41 Gy (0,0005 à 8) Dose moyenne aux ovaires chez les femmes ayant reçu des fortes doses à l'utérus (n = 11) : 13,5 Gy Globalement, le risque de malformation congénitale était identique chez les descendants des sujets ayant reçu de la radiothérapie et chez ceux n'en ayant pas reçu : RR = 1,02 (IC 95 % [0,50-1,44]). Incidence des malformations congénitales : 2,3 (IC 95 % [0,95-5,56]) fois plus élevée après irradiation à forte dose de l'utérus

Tableau 7.1 (fin) : Pathologies après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologies étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Signorello et coll., 2012	Cohorte	4 699 enfants d'un survivant d'un cancer de l'enfant Radiothérapie : 2 971 enfants Pas de radiothérapie : 1 728 enfants	Malformations congénitales : 129 sujets avec au moins une malformation congénitale	Dose moyenne aux gonades : 0,48 Gy pour les pères et 1,19 Gy pour les mères Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de malformation congénitale RR = 0,59 (IC 95 % [0,20-1,75]) pour une dose aux ovaires de 2,50 Gy ou plus RR = 1,01 (IC 95 % [0,36-2,83]) pour une dose aux testicules de 0,50 Gy ou plus, par rapport à l'absence d'irradiation
Tatsukawa et coll., 2013	Cohorte, + examen transversal	11 951 descendants de survivants d'Hiroshima et Nagasaki, âgés de 49 ans en médiane	Pathologies chroniques multifactorielles : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète de type 2, angine de poitrine, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral	Dose moyenne aux gonades : 0,13 Gy pour les pères et 0,15 Gy pour les mères Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de pathologie chronique multifactorielle. Aucune influence du délai entre l'exposition et l'accouchement, ni de l'âge des parents Relation inverse non significative (p tendance linéaire = 0,1) entre l'irradiation des pères et le risque, toutes pathologies confondues : RR (par rapport à une dose < 0,0005) : – 0,97 (IC 95 % [0,90-1,05]) pour les doses < 0,5 Gy – 0,88 (IC 95 % [0,78-0,99]) pour celles égales ou supérieures à 0,5 Gy
Grant et coll., 2015	Cohorte	75 327 descendants de survivants d'Hiroshima et Nagasaki, âgés de 53 ans en médiane	Mortalité, toutes causes 5 183 décès, dont 1 246 de cancer, 3 937 d'une autre pathologie, 1 288 d'une cause externe, 96 de cause inconnue	Dose moyenne aux gonades des parents exposés : 264 mSv Aucune relation entre la dose de radiation reçue au niveau des gonades par les parents et le risque de décès par cancer, autre pathologie, ou cause externe. Aucune influence du délai entre l'exposition et l'accouchement, ni de l'âge des parents

Abréviations : RR : Risque relatif ; Gy : Gray ; IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

Tableau 7.II : Principales études cytogénétiques après irradiation préconceptionnelle

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne Conclusions
Nielsen et coll., 2018	Cohorte	14 580 descendants de 8 345 sujets guéris d'un cancer, comparés à 40 859 descendants de 19 536 apparentés	Anomalies chromosomiques non héréditaires 63 sujets porteurs d'anomalies chromosomiques	Dose moyenne aux gonades : 950 mGy pour les pères et 910 mGy pour les mères Pas d'augmentation du risque d'anomalie chromosomique chez les descendants des survivants d'un cancer (RR = 0,99 ; IC 95 % [0,67-1,44]) Pas de relation avec la dose de radiations reçue au niveau de gonades
Tawn et coll., 2015	Étude transversale	152 descendants de 97 travailleurs du site nucléaire de Sellafield ayant été exposés, et 103 descendants de 79 travailleurs du même site n'ayant pas été irradiés	Mutations germinales dans huit loci minisatellites hypervariables (<i>B6.7</i> , <i>CEB1</i> , <i>CEB15</i> , <i>CEB25</i> , <i>CEB36</i> , <i>MS1</i> , <i>MS31</i> , <i>MS32</i>)	Dose moyenne aux gonades des pères : 9 mGy pour les sujets non exposés et 194 mSv pour les sujets exposés Pas d'augmentation du taux de mutations dans les minisatellites d'origine paternels chez les descendants des sujets exposés (5,0 %, 37 mutations pour 736 allèles) par rapport aux sujets non exposés (5,8 %, 66 mutations pour 1 137 allèles) Pas de relation avec la dose de radiations reçue aux testicules
Aghajanyan et coll., 2011	Étude transversale	39 descendants de 31 liquidateurs de Tchernobyl ayant été exposés et 12 descendants de 10 témoins	Anomalies chromosomiques	Dose moyenne aux gonades des pères exposés : 226 mGy Environ 2 fois plus d'anomalies chromosomiques chez les 39 descendants des sujets exposés (2,67 %, $\pm 0,26$ %) par rapport aux sujets non exposés (1,13 %, $\pm 0,12$ %) Les auteurs n'ont pas publié de relation dose-effet.
Dubrova et coll., 1996 et 1997	Étude transversale	Groupe non-exposé : 240 enfants nés de 198 familles, après l'accident Groupe non-exposé : 98 enfants nés de 225 familles avant l'accident	Mutations sur 8 loci minisatellites Groupe exposé : 112 mutations germinales d'origine paternelle et 25 mutations germinales d'origine maternelle Groupe non-exposé : 29 mutations germinales d'origine paternelle et 10 mutations germinales d'origine maternelle	Pas de dosimétrie : Dose moyenne aux gonades des parents : 200 à 400 mGy Taux de mutations sur les minisatellites d'origine paternelle : 1,6 ($p = 0,02$) fois plus élevé chez les sujets nés après l'accident Pas de relation observée pour les minisatellites d'origine paternelle

Abréviations : RR : Risque relatif ; Gy : Gray ; IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

Autres pathologies

Il y a actuellement un manque important d'information concernant les pathologies autres que les cancers et les malformations congénitales. Les seules études portant sur ces pathologies ont été réalisées chez les enfants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Il s'agit d'une étude de mortalité et d'une étude transversale sur environ 11 000 enfants, portant sur 6 maladies polygéniques et multifactorielles courantes : l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète de type 2, l'angine de poitrine, l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral. Ces deux études concluent à une absence totale de relation entre l'irradiation préconceptionnelle et le risque de ces pathologies. Cependant, elles ne portent que sur un type d'irradiation, instantanée et à débit de dose élevé, et doivent être confirmées par d'autres études, en particulier sur l'exposition chronique.

Anomalies chromosomiques

Il existe actuellement une divergence entre les résultats observés dans les études sur l'irradiation environnementale chronique, qui concluent à une augmentation de la fréquence des anomalies chromosomiques, et ceux observés dans les études sur l'irradiation professionnelle chronique ou l'irradiation médicale ou accidentelle instantanée (répétée ou non), qui concluent à l'absence de cette augmentation. À ce jour, il n'y a pas d'explication à cette divergence.

Effets d'une irradiation *in utero*

Cancers et leucémies

Durant l'enfance

- ***Irradiation d'origine médicale***

L'étude la plus importante, qui fait office de référence, sur le risque de tumeur maligne durant l'enfance après irradiation *in utero* à l'occasion d'examens radio-diagnostiques abdominaux et pelviens est l'étude cas-témoins appelée l'étude d'Oxford (*The Oxford Survey of Childhood Cancers*). Cette étude compare les enfants décédés d'un cancer ou d'une leucémie avant l'âge de 15 ans au Royaume-Uni et des témoins appariés individuellement sur le sexe et la date de naissance. Pour chaque enfant décédé et chaque témoin, l'historique d'exposition *in utero* a été déterminé par interview, accès aux dossiers médicaux et questionnaire.

Une première étude a été publiée en 1956 (Stewart et coll., 1956), suivie par un grand nombre d'autres, la principale datant de 1975 (Bithell et Stewart, 1975). Cette dernière a porté sur 8 513 décès par cancer ou leucémie, survenus au Royaume-Uni de 1953 à 1967, et sur 8 513 témoins appariés. Parmi les enfants décédés d'un cancer ou d'une leucémie, 1 180 (soit 13,9 %) avaient fait l'objet d'au moins un examen radiologique *in utero* (2,2 examens en moyenne chez les cas exposés), cette proportion étant de 9,9 % chez les témoins exposés (1,9 examen en moyenne). Avoir fait l'objet d'au moins un examen radio-diagnostique abdominal ou pelvien *in utero* accroissait d'un facteur 1,44 (IC 95 % [1,34-1,62]) le risque de tumeur maligne durant l'enfance. Le risque associé à l'irradiation *in utero* augmentait avec le nombre de clichés : de 1,26 (IC 95 % [1,06-1,50]) à 1,35 (IC 95 % [1,09-1,67]), 1,54 (IC 95 % [1,13-2,11]), 2,18 (IC 95 % [1,13-2,13]), et 2,32 (IC 95 % [1,40-3,40]), pour, respectivement, 1, 2, 3, 4 et 5 (ou plus) clichés radiologiques. Il n'y avait aucune hétérogénéité significative du risque selon le type de cancer ou de leucémie de l'enfant (tous les RRs étaient entre 1,11 [sarcomes osseux] et 1,59 [néphroblastome]), selon le sexe, la catégorie socio-professionnelle, le rang de naissance, ou l'âge de la mère. En revanche, ce risque variait avec la période de la grossesse : il était plus important si l'irradiation avait eu lieu durant le 1^{er} trimestre (RR = 8,95 ; IC 95 % [3,53-22,7]) (2^e et troisième trimestres : RR = 1,25 (IC 95 % [0,86-1,81]) et RR = 1,41 (IC 95 % [1,25-1,58]), respectivement), et il était plus faible chez les sujets décédés après l'âge de 11 ans (RR = 1,08 ; IC 95 % [0,76-1,64]), ainsi que chez les sujets décédés plus récemment.

Dès sa 1^{re} publication, l'étude d'Oxford, de par ses conséquences en santé publique, a fait l'objet de polémique. La principale critique étant l'impossibilité de contrôler le rôle des pathologies ou suspicions de pathologies ayant motivé l'irradiation diagnostique.

Les résultats de cette étude ont cependant été confirmés par toutes les autres études dont la méthodologie était correcte et disposant de la puissance nécessaire (Boice et Miller, 1999 ; Wakeford et Little, 2003). En particulier, une étude nationale similaire réalisée aux Pays-Bas, bien que moins puissante car n'incluant que 517 cas de leucémies aiguës lymphoblastiques et 507 témoins de la population générale, a conclu à une augmentation d'un facteur de 2,2 (IC 95 % [1,2-3,8]) du risque de leucémies aiguës lymphoblastiques chez les enfants ayant été exposés *in utero* à au moins un examen radio-diagnostique (Van Steensel-Moll et coll., 1985). Les principales autres études ont été réalisées à Shanghai (Shu et coll., 1988) et en Finlande (Salonen et Saxén, 1975), et ont abouti à la même conclusion. Il est à noter que, dans toutes ces études, il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de risque pour les leucémies myéloïdes.

- **Accident de Tchernobyl**

Une étude géographique nationale, réalisée en Suède (Ericson et Kallen, 1994), a évalué le devenir des grossesses à la suite de l'accident de Tchernobyl qui s'est produit en avril 1986. Cette étude a montré que l'incidence des leucémies de l'enfant entre 1987 et 1991 était non significativement plus élevée (RR = 2,2 ; IC 95 % [0,94-4,50]) chez les enfants nés entre 1985 et 1989 dans les zones les plus contaminées de Suède (30 kBq/m² ou plus) que chez les enfants nés durant la même période dans les zones moins contaminées (moins de 5 kBq/m²). Cette différence, basée sur 7 cas dans la zone contaminée, n'existait pas pour les enfants nés entre 1980 et 1984, de même pour les zones moins contaminées (5 kBq/m² à 30 kBq/m²). Cette même étude n'a pas mis en évidence de différence pour les cancers et leucémies pris dans leur ensemble.

Une autre étude géographique, réalisée en Grèce (Petridou et coll., 1996), a porté sur l'incidence des leucémies aiguës chez l'ensemble des enfants nés en Grèce entre le 1^{er} juillet 1986 et le 31 décembre 1987, et l'a comparée avec celle observée chez les enfants nés avant ou après cette période. L'étude a concerné 55 cas de leucémies survenues avant l'âge de 5 ans chez les enfants exposés *in utero*, 209 chez ceux nés auparavant et 88 chez ceux nés après. L'incidence des leucémies avant l'âge d'un an était 2,6 fois (p = 0,001) plus élevée chez les enfants exposés *in utero* que chez ceux nés avant ou après, cette différence étant plus faible si la tranche d'âge 0 à 5 ans était considérée.

En écho à l'étude de Petridou et coll. (1996) réalisée en Grèce, une étude géographique nationale similaire mais plus détaillée a été réalisée en Allemagne, avec comparaison des mêmes cohortes de naissance (Steiner et coll., 1998). Cette étude incluait 365 cas de leucémies survenues avant l'âge de 5 ans chez les enfants exposés *in utero*, 1 165 chez ceux nés avant et 769 chez ceux nés après. Elle comprenait une estimation dosimétrique semi-individualisée basée sur des mesures répétées effectuées dans 328 districts géographiques et sur la date de naissance. Les doses moyennes reçues *in utero* du fait des retombées étaient de 0,128 mSv chez les sujets exposés *in utero*, et de 0,055 chez ceux nés après. De même que pour l'étude réalisée en Grèce, l'incidence des leucémies avant l'âge d'un an était beaucoup plus élevée chez les enfants exposés *in utero* que chez ceux nés avant ou après ; cette différence était plus faible si la tranche d'âge 0 à 5 ans était considérée. Les auteurs n'ont cependant pas mis en évidence de relation avec la dose de radiation reçue *in utero* (Steiner et coll., 1998).

À l'âge adulte

• *Survivants d'Hiroshima et Nagasaki*

La dernière publication portant sur les cancers chez les sujets exposés *in utero* durant les bombardements d'Hiroshima et Nagasaki a apporté des informations nouvelles sur le risque de cancer à l'âge adulte dans ces populations (Preston et coll., 2008). En effet, si l'étude d'Oxford (Bithell et Stewart, 1975) a montré que le risque de cancer de l'enfant, mesuré en terme relatif, était plus élevé après exposition *in utero* qu'après la même exposition durant l'enfance, le risque, en terme absolu restait faible, même pour des doses significatives, car le taux d'incidence spontanée des cancers et leucémies de l'enfant est très faible. Il était donc très important de savoir si ces risques relatifs élevés se maintenaient à l'âge adulte, où le taux de cancers spontanés est nettement plus élevé, ce qui aurait entraîné des excès absolus beaucoup plus importants. Or, il n'y avait pas d'étude ayant suivi une cohorte de sujets irradiés *in utero* jusqu'aux âges auxquels l'incidence spontanée des cancers commence à s'élever de manière importante, 50 ans par exemple.

Preston et coll. (2008) ont comparé les taux d'incidence de cancers solides chez des survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki qui ont été exposés soit *in utero* ($n = 2\,452$) soit en période postnatale, avant l'âge de 6 ans ($n = 15\,388$). Un total de 94 cancers a été observé dans le groupe « exposés *in utero* » et 649 dans le groupe « irradiés durant l'enfance ». Les auteurs ont observé une réduction significative du risque relatif avec l'âge atteint, dans les deux groupes. Par ailleurs, ils ont montré que, calculé jusqu'à l'âge de 50 ans, l'excès de risque relatif était de 1,0 par Sv (IC 95 % [0,2-2,3]) dans le 1^{er} groupe, et 1,7 par Sv (IC 95 % [1,1-2,5]) dans le second. La différence était beaucoup plus nette en terme absolu, l'excès absolu de cancer (EAR, *Excess Absolute Rates*) par Sv ne variait pas avec l'âge atteint par les sujets irradiés *in utero*, alors qu'il augmentait fortement chez les sujets dont l'irradiation était postnatale. À l'âge de 50 ans, l'EAR/Sv était de 6,8 (IC 95 % : < 0-49) après irradiation *in utero* et 56 (IC 95 % [36-79]) après irradiation postnatale (Preston et coll., 2008).

Cette étude, bien que basée sur un nombre limité de cas, suggère fortement que les risques relatifs très élevés observés durant l'enfance après irradiation *in utero* ne sont plus observés à l'âge adulte et que le risque absolu de cancer induit est considérablement plus faible que ce que l'on pensait avant, par projection des risques observés durant l'enfance (Preston et coll., 2008).

- **Accident de Tchernobyl**

L'iode-131 (^{131}I), principal composant des retombées nucléaires de l'accident de Tchernobyl, comme des retombées des essais nucléaires, se concentre dans la glande thyroïde et peut présenter des risques pour le développement foetal et ultérieur. Pour évaluer ces risques, une cohorte de 2 582 enfants exposés *in utero* dans le nord de l'Ukraine a été constituée dans les années 2000 ; un 1^{er} screening des pathologies thyroïdiennes a été réalisé entre 2003 et 2006 (Hatch et coll., 2009), et un second entre 2012 et 2015 (Hatch et coll., 2019). Une estimation de la dose de radiation à la thyroïde des fœtus a été réalisée (Likhtarov et coll., 2011), basée sur un modèle de calcul de la dose thyroïdienne reçue *in utero*, les réponses fournies lors des interviews des 2 554 mères des sujets (lieux d'habitation successifs, consommation de lait et de légumes à feuilles et, si tel était le cas, la consommation d'iode stable pour bloquer la thyroïde), ainsi que sur les résultats des mesures effectuées sur la thyroïde des mères ou d'autres femmes vivant dans le même village. Lors du 2^e screening, au moins un nodule thyroïdien bénin a été détecté chez 221 sujets et un cancer de la thyroïde a été dépisté chez 8 sujets. Une relation non significative a été trouvée entre la dose reçue à la thyroïde *in utero* et le risque de cancer de la thyroïde ($\text{EOR}^{70}/\text{Gy} = 3,91$; IC 95 % [-1,49-65,66]) ; en revanche, une relation significative entre la dose reçue à la thyroïde *in utero* a été trouvée et le risque de nodule thyroïdien de taille supérieure ou égale à 10 mm ($\text{EOR}/\text{Gy} = 4,19$; IC 95 % [0,68-11,62] ; $p = 0,009$), la relation n'étant pas significative pour les nodules de taille inférieure à 10 mm (Hatch et coll., 2019).

- **Complexe nucléaire de Mayak**

Un analyse conjointe de deux cohortes de sujets irradiés *in utero* du fait que leur mère travaillait dans le complexe nucléaire de Mayak en Russie ($n = 8\,466$) ou vivait près de la rivière Tetcha contaminée par ce complexe ($n = 11\,070$) a réuni un total de 19 536 sujets nés entre 1950 et 1961. L'analyse a étudié séparément le rôle de la dose reçue *in utero* de celle reçue après la naissance par les sujets. Les doses étaient faibles, 14 mGy en moyenne pour l'irradiation *in utero* et 11 mGy en moyenne pour l'irradiation postnatale. Deux publications principales ont porté sur le risque de cancers solides (Akleyev et coll., 2016) et d'hémopathies malignes (Schüz et coll., 2017). Un total de 369 cas de cancers solides et de 195 décès par cancer solide ont été observés entre 1950 et 2009, dont 91 cancers digestifs, 64 du système respiratoire, et 49 du sein. Durant la même période, 28 cas et 23 décès par leucémies, et 28 cas et 11 décès par lymphomes ont été

comptabilisés. Il n'a pas été observé d'augmentation du risque de cancer solide (ERR/10 mGy = -0,01 ; IC 95 % [-0,04 à 0,01]) ou de décès par cancer solide (ERR/10 mGy = -0,02 ; IC 95 % [-0,06 à 0,01]) associée à la dose de radiation reçue *in utero*, ceci pour l'ensemble des cancers solides ainsi que pour les principaux types de cancers. En revanche, les auteurs ont trouvé que l'irradiation durant l'enfance augmentait significativement le risque de cancer solide (ERR/10 mGy = 0,02 ; IC 95 % [0,00-0,04]). Pour les leucémies, les résultats étaient contradictoires entre l'incidence (augmentation significative : ERR/10 mGy = 0,04 ; IC 95 % [0,01-0,24]) et la mortalité (pas de relation significative : ERR/10 mGy = -0,01 ; IC 95 % [NE-0,13])⁷¹, mais pas incohérents, compte tenu des incertitudes statistiques. Pour les lymphomes, une augmentation non significative a été mise en évidence pour l'incidence (ERR/10 mGy = 0,09 ; IC 95 % [-0,01-0,24]), le nombre de décès étant trop faible pour permettre une analyse. La puissance de cette étude était limitée par le fait que seuls 6 852 des sujets avaient reçu plus de 1 mGy *in utero*, parmi lesquels 174 cancers solides ont été observés, et que 39 % des sujets ont été perdus de vue durant leur suivi, principalement pour avoir émigré. En revanche, l'âge moyen des sujets à la fin du suivi était de 53 ans (Akleyev et coll., 2016).

Pathologies cardiovasculaires

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Afin d'étudier l'effet des rayonnements ionisants reçus *in utero* sur l'incidence de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie et des maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde et AVC) chez des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki, 506 survivants exposés *in utero* ont été comparés à 1 053 survivants exposés durant l'enfance (< 10 ans) (Tatsukawa et coll., 2008). La dose moyenne reçue à l'utérus par la mère des sujets exposés *in utero* durant les bombardements était de 0,12 Gy (0-1,79). Durant la période de suivi par examens cliniques bisannuels, de 1978 à 2003, 155 cas d'hypertension, 233 cas d'hypercholestérolémie, et 9 pathologies cardiovasculaires (dont 3 décès) (infarctus du myocarde ou AVC) ont été répertoriés dans le groupe « exposé *in utero* », ces chiffres étant respectivement de 318, 508 et 48 (dont 11 décès) dans le groupe « exposé durant l'enfance ». Il n'a été observé aucun effet significatif de la dose de rayonnement reçue *in utero* pour chacune de ces pathologies, ceci quelle que soit la période de la grossesse au moment des bombardements. L'ERR/Gy était égal à 0,20 (IC 95 % [-0,39-1,38]) pour l'hypertension, à

71. NE : non estimé.

0,33 (IC 95 % [-0,27-1,43]) pour l'hypercholestérolémie, et à 2,94 (IC 95 % [-0,24-19,3] ; $p = 0,1$) pour l'infarctus du myocarde et l'AVC. La dose de rayonnements reçue durant l'enfance était, en revanche, presque significativement associée au risque d'hypertension (ERR/Gy = 0,15 ; IC 95 % [-0,01-0,34] ; $p = 0,06$), et significativement associée au risque d'infarctus du myocarde et d'AVC (ERR/Gy = 0,76 ; IC 95 % [0,31-1,36] ; $p < 0,001$). Des analyses séparées par cohorte ont été publiées et ont conduit aux mêmes résultats (Schonfeld et coll., 2012 ; Deltour et coll., 2016 ; Tsareva et coll., 2016 ; Krestinina et coll., 2017).

Une autre étude a été focalisée sur la pression artérielle systolique (Nakashima et coll., 2007). Elle a porté sur 1 014 survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki exposés *in utero*, ayant fait l'objet en moyenne de 6,93 mesures par sujet entre 9 et 19 ans. La dosimétrie version 2002 (DS02) (Cullings et coll., 2006) a été utilisée pour définir la dose reçue à l'utérus par les mères, qui était de 0,12 Gy en moyenne (de 0 à 2,37 Gy). Une augmentation significative ($p = 0,02$) de la pression artérielle systolique avec la dose reçue *in utero* (2,09 mmHg par Gy) a été observée, limitée aux sujets irradiés durant le 2^e trimestre de grossesse (4,17 mmHg par Gy), ce qui est cohérent avec la chronologie du développement vasculaire, et du système nerveux et endocrinien. De même, une augmentation significative ($p = 0,01$) du risque d'hypertension systolique (ERR/Gy = 1,23 ; IC 95 % [0,23-3,04]) a été observée, mais sans différence significative entre les trimestres.

Malformations congénitales, croissance et périmètre crânien

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Une étude longitudinale a été réalisée sur 1 473 survivants irradiés *in utero*, suivis entre l'âge de 9 et 19 ans. La dose moyenne reçue à l'utérus, estimée avec le système dosimétrique T65 (Hashizume et coll., 1973) était faible (0,066 Gy), et seulement 19 sujets avaient reçu plus de 1 Gy. Un total de 62 enfants étaient atteints de microcéphalie⁷², la plupart (86 %) ayant été exposés au 1^{er} trimestre (55 %) ou au 2^e trimestre (31 %) de la grossesse. Sur l'ensemble de la cohorte, la relation entre la dose de radiation et le risque de microcéphalie était linéaire sans seuil, le risque atteignant 60 % pour une dose supérieure à 1 Gy (1,35 Gy en moyenne). La sensibilité maximale se situait entre 0 et 7 semaines après l'ovulation ; dans ce groupe, la fréquence des microcéphalies était de 60 % pour une dose allant de 0,5 à 1 Gy et de

72. La microcéphalie est définie comme un périmètre crânien systématiquement inférieur de plus de 2 écarts-types de la moyenne pour un âge et un sexe donnés.

plus de 80 % pour une dose supérieure (Otake et Schull, 1993). Des effets similaires ont été observés pour la taille, la différence entre la radiosensibilité durant le 1^{er} trimestre et les suivants n'étant cependant qu'à la limite de la significativité ($p = 0,1$) (Otake et coll., 1993).

Accident de Tchernobyl

L'étude de Hatch et coll. (2017) a porté sur des paramètres anthropométriques de sujets exposés *in utero* dans le nord de l'Ukraine lors de l'accident de Tchernobyl (cohorte de 2 582 sujets exposés *in utero*, constituée dans les années 2000). Les auteurs ont observé des réductions similaires, statistiquement significatives et proportionnelles à la dose, tant pour le périmètre crânien ($-1,0$ cm/Gy, $p = 0,005$) que pour le périmètre thoracique ($-0,9$ cm/Gy, $p = 0,023$), ainsi qu'une réduction non significative de la taille à la naissance ($-0,6$ cm/Gy, $p = 0,169$). Une augmentation de la durée gestationnelle, de 0,5 semaine par Gy ($p = 0,007$) a aussi été rapportée (Hatch et coll., 2017).

Une autre étude a porté sur la taille et le poids auto-déclarés à l'adolescence ainsi que les pathologies thyroïdiennes dépistées (Neta et coll., 2014). Dans l'ensemble de la cohorte, aucune relation dose-effet significative n'a été observée pour la taille ($p = 0,29$), le poids ($p = 0,14$) ou l'IMC ($p = 0,16$) à l'adolescence. Cependant, chez les personnes sans maladie thyroïdienne ($n = 1\,856$), il a été observé une association significative entre la dose et un poids plus élevé ($2\,100$ g/Gy, $p = 0,02$) à l'adolescence, de même pour l'IMC (700 g/m² par Gy, $p = 0,02$). En revanche, chez les personnes atteintes d'une maladie thyroïdienne ($n = 579$, dont 67,4 % avec un goitre diffus simple), aucune association significative avec l'iode-131 pour le poids ($p = 0,14$) ou l'IMC ($p = 0,14$) à l'adolescence n'a été observée.

L'étude de Stepanova et coll. (2016) a comparé la fréquence de malformations congénitales mineures chez 713 sujets exposés *in utero*, et 431 témoins non exposés ; elle a mis en évidence une fréquence de ces malformations environ 2 fois plus élevée chez les sujets exposés (5,36 en moyenne par sujet) que chez les sujets non exposés (2,95 en moyenne par sujet). La fréquence de malformations congénitales augmentait avec la dose ($p < 0,001$) ; cette augmentation était plus importante pour une irradiation entre la 2^e et la 8^e semaine de grossesse. La publication de cette étude ne comporte cependant pas toutes les informations nécessaires à son interprétation, en particulier elle ne comporte ni la liste des malformations considérées, ni la fréquence de ces malformations par catégorie de doses.

Effets neurocognitifs

Survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Plusieurs études ont été réalisées sur le développement neurocognitif des sujets irradiés *in utero* durant les bombardements d'Hiroshima et Nagasaki.

Environ 1 600 enfants irradiés *in utero* ont été suivis à partir de 1955, quand ils avaient 10 ans. Parmi eux, 11 avaient une déficience intellectuelle sévère définie à partir de tests de quotient intellectuel (QI), comme un QI inférieur à 70 pour 8 d'entre eux ou trop bas pour être testé pour les 3 autres. Le QI moyen était de 63,8 pour les enfants dont le périmètre crânien était anormalement petit et de 68,9 pour les autres, alors qu'il était de 107,8 pour l'ensemble de la cohorte. Il n'a pas été mis en évidence d'effet de l'irradiation sur le QI si l'irradiation avait eu lieu avant la 8^e semaine ou après la 25^e semaine de grossesse. L'effet de l'irradiation était, par ailleurs, plus marqué si l'irradiation avait eu lieu entre la 8^e et la 15^e semaine (comparé à une irradiation entre la 16^e et la 25^e semaine de grossesse). La diminution du QI était de 29 points (IC 95 % [21-37]) par Gy chez les sujets irradiés entre la 8^e et la 15^e semaine de grossesse (Otake et Schull, 1984 ; Schull et Otake, 1986). Des résultats similaires ont été obtenus dans l'étude des performances scolaires, avec les mêmes fenêtres temporelles de radiosensibilité, et une relation linéaire sans seuil.

Une autre étude a porté sur le retard mental par une évaluation clinique d'un ou de plusieurs pédiatres, plutôt que par des tests de QI (Otake et coll., 1987 ; Otake et Schull, 1998). Le critère utilisé pour la définition de retard mental était que l'enfant se soit avéré « incapable de participer à une conversation simple, d'exécuter des tâches simples pour prendre soin de lui-même ou qu'il était complètement ingérable ou qu'il soit institutionnalisé ». Avec cette définition, 30 cas de retard mental grave avant l'âge de 17 ans ont été diagnostiqués, dont 18 (60 %) présentaient des têtes plus petites (d'au moins 2 écarts-types de la moyenne japonaise au même âge). Parmi ces 18 cas, 15 (soit 83 %) avaient été irradiés entre la 8^e et la 15^e semaine de grossesse. La relation avec la dose de rayonnement reçue *in utero* était linéaire à partir d'un seuil situé entre 0,5 et 1 Gy pour les enfants irradiés entre la 16^e et la 25^e semaine de grossesse, l'existence d'un seuil n'a pas été démontrée chez les enfants irradiés entre la 8^e et la 15^e semaine (Otake et coll., 1987 ; Otake et Schull, 1998). Pour cette dernière catégorie de sujets, le risque était très élevé, de l'ordre de 35 % pour une dose située entre 0,5 et 1 Gy et de 60 % pour une dose de 1 Gy ou plus.

Des résultats similaires ont été observés pour les convulsions sans lien avec un antécédent médical (n = 24), avec les mêmes différences de

radiosensibilité selon les périodes de la grossesse (Dunn et coll., 1990). Dans le groupe des sujets irradiés *in utero* entre la 8^e et la 15^e semaine, le risque relatif de convulsions était de 4,4 (IC 90 % [0,5-40,9]) après une dose de 0,10 à 0,49 Gy, et de 24,9 (IC 90 % [4,1-191,6]) après une dose de 0,50 Gy ou plus, cette relation se maintenant après exclusion des cas de retard mental sévère (respectivement RR = 4,4 (IC 95 % [0,5-40,9]) et 14,5 (IC 95 % [0,4-199,6]) (Dunn et coll., 1990).

Tchernobyl

Une étude a porté sur 138 enfants exposés *in utero*, vivant dans les zones de Biélorussie très contaminées par l'accident de Tchernobyl et 132 enfants biélorusses non exposés (Kolominsky et coll., 1999). Un ensemble de tests permettant d'évaluer le QI et les troubles neurocognitifs a été réalisé sur chaque enfant à l'âge de 6-7 ans et de 10-11 ans. Une estimation individuelle de la dose de radiation reçue à la thyroïde *in utero* a été réalisée (Drozdovitch et coll., 1997). Le QI à 6-7 ans et à 10-11 ans était significativement ($p < 0,05$) plus faible chez les enfants exposés *in utero* (moyenne = 89,0 et 93,7) que chez les enfants non exposés (moyenne = 92,1 et 96,1) ; les enfants exposés *in utero* présentaient davantage de troubles du développement du langage, du développement émotionnel, et de l'insertion sociale. Cependant, aucune relation dose-effet n'a été mise en évidence que ce soit pour chacun des paramètres étudiés ou en fonction de la période de grossesse exposée. Kolominsky et coll. (1999) ont conclu que les différences observées entre les sujets exposés et non exposés étaient dues non pas à l'irradiation, mais au stress consécutif à tous les événements qu'avaient subi les sujets exposés. Dans l'étude de Igumnov et Drozdovitch (2000), réalisée avec la même méthodologie sur davantage de sujets (250 enfants exposés *in utero* / 250 enfants non exposés), les résultats sont très similaires.

Cette conclusion est la même que celle de l'étude de Taormina et coll. (2008) qui a porté sur 3 groupes d'enfants : 265 enfants exposés aux retombées de l'accident de Tchernobyl en Ukraine et évacués (dont 84 exposés *in utero*), 261 enfants exposés mais non évacués (dont 74 *in utero*), et 327 enfants non exposés (dont 123 *in utero* au moment de l'accident de Tchernobyl). La dose moyenne reçue par les enfants exposés était de 33 mGy. Aucune différence entre les exposés et les non exposés n'a été mise en évidence en termes de performances neurocognitives et scolaires. La seule différence concernait la perception par les mères des enfants exposés et évacués qui estimaient que leurs enfants avaient davantage de problèmes neurocognitifs.

L'étude de Heiervang et coll. (2010) a porté sur 84 adolescents considérés comme exposés *in utero* car leur mère vivait dans les régions les plus

contaminées de Norvège, et 94 adolescents non exposés. Les doses moyennes reçues à l'utérus étaient estimées à 0,93 mGy pour les adolescents exposés et à 0,01 mGy pour les adolescents non exposés, seule l'irradiation externe étant prise en compte (Heiervang et coll., 2010). Le QI moyen était de 100,4 (écart-type = 13,1) chez les sujets exposés et de 105,4 (écart-type = 12,1) chez les sujets non exposés ($p = 0,02$). La différence était limitée aux tests mesurant l'expression orale et le vocabulaire. Enfin, les auteurs ont mentionné que cette différence était significative seulement pour les adolescents exposés *in utero* entre la 8^e et la 15^e semaine de grossesse ; seulement 19 sujets avaient été exposés après la 15^e semaine de grossesse, ce qui empêche toute comparaison. Cette étude est à considérer avec précaution en raison de l'absence de dosimétrie individuelle, de l'absence de prise en compte de la contamination interne, de la faiblesse de la différence observée, du caractère extrêmement multifactoriel des tests de QI, et du fait que, mis à part les facteurs démographiques, le seul facteur d'ajustement pris en compte était le niveau d'éducation de la mère.

Synthèse sur les effets d'une irradiation *in utero*

Les tableaux 7.III et 7.IV résument les principales études précédemment présentées.

Cancers

Toutes les études disposant d'une puissance statistique suffisante, ainsi que les méta-analyses publiées sur le sujet, montrent que des doses d'irradiation externe instantanée faibles, de l'ordre d'une dizaine de mGy, reçues *in utero* augmentent le risque de survenue de cancer et de leucémies de l'enfant, d'un facteur de l'ordre de 2 à 4 (Boice et Miller, 1999 ; Wakeford et Little, 2003). Ce facteur de risque correspondrait à un excès de risque relatif par Gy (ERR/Gy) de l'ordre 100 à 300 si la relation était linéaire (ce qu'elle n'est pas) et est nettement plus important que ceux observés pour l'incidence des cancers de l'enfant après irradiation durant l'enfance. Cependant, durant l'enfance, l'incidence spontanée des cancers est très faible, et ce facteur de risque correspond en réalité à un faible nombre de cas en excès durant l'enfance. L'étude des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki montre que ce facteur de risque ne se prolonge pas après l'enfance, et que, au contraire, il diminue très rapidement et très fortement avec l'âge et, sur une période de 50 ans, devient très faible, inférieur à celui observé à l'âge adulte après irradiation durant l'enfance (Preston et coll., 2008).

Tableau 7.III : Cancers et leucémies après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Preston et coll., 2008	Cohorte, survivants d'Hiroshima et Nagasaki	Survivants exposés <i>in utero</i> (n = 2 452), dont 905 avec dose > 0,5 mGy Sujets exposés avant l'âge de 6 ans (n = 15 388), dont 6 839 avec dose > 0,05 mGy	Cancers solides 94 cas chez les survivants exposés <i>in utero</i> , dont 40 après dose > 0,5 mGy 649 cas chez sujets survivants exposés enfants (< 6 ans) dont 331 après dose > 0,5 mGy	Dosimétrie individuelle réalisée en 2002 (Charles, 2002 ; Cullings et coll., 2006 ; Hoshi et coll., 2008 ; Hunter et Imanaka et coll., 2008) Dose médiane : entre 0,1 et 0,2 mGy	Jusqu'à l'âge d'environ 30 ans, l'ERR/Sv de cancer solide est plus important après irradiation <i>in utero</i> qu'après irradiation postnatale, mais la situation s'inverse après. À l'âge de 50 ans, l'ERR/Sv était de 1,0 (IC 95 % [0,2-2,3]) après irradiation <i>in utero</i> et de 1,7 (IC 95 % [1,1-2,5]) après irradiation post natale. À l'âge de 50 ans, l'EAR/Sv était de 6,8 (IC 95 % [0,002-48]) après irradiation <i>in utero</i> et de 56 (IC 95 % [36-79]) après irradiation post-natale.
Stewart et coll., 1956 Bithell et Stewart, 1975	Étude cas-témoins Irradiation diagnostique	Étude nationale, Royaume-Uni, période 1953-1967	Ensemble des décès par cancers de l'enfant (< 15 ans) 8 513 cas et 8 513 témoins appariés sur le sexe et la date de naissance	Irradiation diagnostique Pas de dosimétrie Décompte des examens radio-diagnostiques à partir des dossiers médicaux et de questionnaires 13,9 % des cas exposés (2,2 examens en moyenne chez les exposés) 9,9 % des témoins exposés (1,9 examens en moyenne chez les exposés)	Au moins un examen radio-diagnostique abdominal ou pelvien <i>in utero</i> accroît de 1,44 (IC 95 % [1,34-1,62]) le risque de tumeur maligne durant l'enfance. Augmentation du RR avec le nombre d'examens radio-diagnostiques Aucune hétérogénéité significative selon le type de cancer ou de leucémie de l'enfant : tous les RRs entre 1,11 (sarcomes osseux) et 1,59 (néphroblastome) Pas de variation significative selon le sexe Risque plus important si irradiation durant le 1 ^{er} trimestre Risque plus faible chez les sujets décédés plus récemment
Van Steensel-Moll et coll., 1985	Étude cas-témoins Irradiation diagnostique	Étude nationale, Pays-Bas, période de diagnostic des cas : 1973-1980	Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'enfant : 519 cas et 507 témoins appariés sur le sexe, l'année de naissance et le lieu de résidence	Pas de dosimétrie Décompte des examens radio-diagnostiques à partir de questionnaires 41 cas exposés 19 témoins exposés	Au moins un examen radio-diagnostique <i>in utero</i> accroît de 2,2 (IC 95 % [1,2-3,8]) le risque de LAL durant l'enfance. Augmentation plus importante si irradiation durant le 1 ^{er} trimestre (RR = 7,2 ; IC 95 % [1,2-43,7])

Tableau 7.III (suite) : Cancers et leucémies après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Shu et coll., 1988	Étude cas-témoins Irradiation diagnostique	Shangai, période de diagnostic des cas : 1960-1986	Toutes leucémies de l'enfant 309 cas et 618 témoins	Pas de dosimétrie. Décompte des examens radio-diagnostiques à partir d'interviews 41 cas et 35 témoins exposés	Au moins un examen radio-diagnostique pelvien <i>in utero</i> accroît de 1,9 (IC 95 % [0,7-3,8]) le risque de LAL durant l'enfance. Pas d'association pour les LAM (RR = 0,6 ; IC 95 % [0,1-5,0])
Salonen et Saxén, 1975	Étude cas-témoins Irradiation diagnostique	Finlande, période de diagnostic des cas : 1959-1968	Tous cancers et leucémies de l'enfant (< 15 ans) 972 cas et 972 témoins	Pas de dosimétrie. Décompte des examens radio-diagnostiques pelviens à partir des dossiers médicaux 41 cas et 35 témoins exposés	Risque relatif associé à un antécédent d'examen radio-diagnostique pelvien <i>in utero</i> : - Ensemble des cancers et leucémies : RR = 1,3 (IC 95 % [0,7-2,6]) - Leucémies : RR = 1,9 (IC 95 % [0,6-6,7]) - Cancers solides : RR = 1,1 (IC 95 % [0,3-4,1]) Pas d'association pour les LAM (RR = 0,6 ; IC 95 % [0,1-5,0])
Ericson et Kallen, 1994	Étude géographique nationale	Suède Incidence des cancers et des leucémies pour 2 périodes de naissance, par rapport à l'accident de Tchernobyl : 1 ^{er} janvier 1980 - 31 décembre 1984 1 ^{er} janvier 1985 - 31 décembre 1989	Cancers et leucémies aigües durant l'enfance, entre le 1 ^{er} janvier 1987 et le 31 décembre 1991 1 ^{re} période, zones 2 et 3 : 62 pathologies malignes, dont 16 leucémies aigües 2 ^e période, zones 2 et 3 : 70 pathologies malignes, dont 20 leucémies aigües	Comparaison de 3 zones géographiques, définies par les dépôts surfaciques durant l'accident : moins de 5 kBq (catégorie de référence), 5 à 30 kBq/m ² et plus de 30 kBq/m ²	Pas de différence d'incidence de l'ensemble des cancers et leucémies entre les deux périodes calendaires, ni entre les 3 zones géographiques Incidence des leucémies aigües lymphoblastiques de l'enfant non significativement plus élevée (RR = 2,2 ; IC 95 % [0,94-4,50]) dans la zone 3, la plus contaminée (30 kBq/m ² ou +) durant la deuxième période que dans la zone de référence Pas de différence pour la zone 2.

Tableau 7.III (suite) : Cancers et leucémies après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Petridou et coll., 1996	Étude géographique nationale	Grèce Incidence des leucémies pour 3 périodes de naissance, par rapport à l'accident de Tchernobyl 1 ^{er} janvier 1980 - 31 décembre 1985 1 ^{er} juillet 1986 - 31 décembre 1987 1 ^{er} janvier 1988 - 31 décembre 1990	Leucémies aiguës durant la jeune enfance (< 5 ans) 1 ^{re} période : 209 cas 2 ^e période : 55 cas 3 ^e période : 88 cas	Pas de dosimétrie	Incidence des leucémies durant la 1 ^{re} année de vie 2,6 fois plus importante chez les enfants nés durant la 2 ^e période, et donc irradiés <i>in utero</i> (73,5 cas par million de naissance), que chez ceux nés avant l'accident de Tchernobyl (1 ^{re} période) (27,5 cas par million de naissance), ou après (3 ^e période) (28,6 cas par million de naissance) Ces différences s'estompaient si la tranche d'âge allant de 0 à 5 ans était considérée, les chiffres étant, respectivement, de 67,3, 52,1 et 56,5 cas par million de naissance pour ces mêmes périodes.
Steiner et coll., 1998	Étude géographique nationale	Allemagne Incidence des leucémies pour 3 périodes de naissance, par rapport à l'accident de Tchernobyl 1 ^{er} janvier 1980 - 31 décembre 1985 1 ^{er} juillet 1986 - 31 décembre 1987 1 ^{er} janvier 1988 - 31 décembre 1990	Leucémies aiguës durant la jeune enfance (< 5 ans) 1 ^{re} période : 1 165 cas 2 ^e période : 365 cas 3 ^e période : 769 cas	Dosimétrie basée sur des mesures répétées effectuées dans 328 districts et sur la date de naissance Dose moyenne due aux retombées : 1 ^{re} période : 0 mSv 2 ^e période : 0,128 mSv 3 ^e période : 0,55 mSv	Incidence des leucémies durant la 1 ^{re} année de vie plus importante chez les enfants nés durant la 2 ^e période, et donc irradiés <i>in utero</i> (37,7 cas par million de naissance), que chez ceux nés avant l'accident de Tchernobyl (1 ^{re} période) (23,0 cas par million de naissance), ou après (3 ^e période) (29,6 cas par million de naissance) Ces différences s'estompaient si la tranche d'âge allant de 0 à 5 ans était considérée, les chiffres étant, respectivement, de 70,0, 64,7 et 75,8 par million de naissance pour ces mêmes périodes. Pas de relation avec la dose de radiation reçue <i>in utero</i>

Tableau 7.III (fin) : Cancers et leucémies après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Akleyev et coll., 2016 Schüz et coll., 2017	Pool de 2 études de cohortes	Russie 1 ^{re} étude : 8 466 enfants nés entre 1950 et 1960 des travailleuses du complexe nucléaire de Mayak (Akleyev et coll., 2016) 2 ^e étude : 11 070 enfants nés entre 1950 et 1961 des femmes vivant dans les villages contaminés par le complexe nucléaire de Mayak, le long de la rivière Techa (Schüz et coll., 2017)	Tous cancers solides : 369 cas et 195 décès 91 cancers digestifs, 64 cancers du système respiratoire, 49 cancers du sein (Akleyev et coll., 2016) Leucémies : 28 cas et 23 décès. Lymphomes : 28 cas et 11 décès (Schüz et coll., 2017)	Dosimétrie individuelle basée sur les films dosimétriques des travailleuses (Khokhryakov et coll., 2013) et sur la date de naissance, le sexe et l'historique des lieux d'habitation des femmes vivant dans les villages contaminés (Degteva et coll., 2007) Dose moyenne reçue <i>in utero</i> : 11,4 mGy (médiane = 0,3 mGy, <i>range</i> de 0 à 995 mGy) Dose moyenne irradiation postnatale : 14 mGy (médiane = 0,4 mGy, <i>range</i> de 0 à 552 mGy)	Pas d'augmentation du risque de cancer solide (ERR/10 mGy = -0,01 ; IC 95 % [-0,04-0,01]) ou de décès par cancer (ERR/10 mGy = -0,02 ; IC 95 % [-0,06 à 0,01]) associée à la dose de radiation reçue <i>in utero</i> . Même résultat pour les principaux types de cancers solides Augmentation significative du risque de leucémie pour l'incidence (ERR/10 mGy = 0,04 ; IC 95 % [0,01-0,24]), mais pas pour la mortalité (ERR/10 mGy = -0,01 ; IC 95 % [NE-0,13]) Augmentation du risque de lymphome pour l'incidence (ERR/10 mGy = 0,09 ; IC 95 % [-0,01-0,24]), nombre trop faible pour la mortalité
Hatch et coll., 2009 Hatch et coll., 2019	Cohorte – <i>Screening</i> pathologies thyroïdiennes	2 582 sujets exposés <i>in utero</i> durant l'accident de Tchernobyl, <i>screening</i> : 2003-2006 et 2012-2015	Pathologies thyroïdiennes Second <i>screening</i> , 221 nodules thyroïdiens bénins et 8 cancers thyroïdiens	Estimation individuelle de la dose reçue à la thyroïde (Likhtarov et coll., 2011) : moyenne 0,072 Gy (0,001 à 3,2 Gy)	Augmentation non significative du risque de cancer thyroïdien (EOR/Gy = 3,9 ; IC 95 % [-1,5-65,7]), et significative du risque de nodule thyroïdien ≥ 10 mm (ERR/Gy = 4,2 ; IC 95 % [0,7-11,6] ; p = 0,009), mais pas pour les nodules de taille inférieure à 10 mm (Hatch et coll., 2019)

Abréviations : NE : Non estimé ; RR : Risque relatif ; Gy : Gray ; IC 95 % : Intervalle de confiance à 95 %.

Tableau 7.IV : Pathologies non cancéreuses après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Tatsukawa et coll., 2008	Cohorte	506 Survivants d'Hiroshima et Nagasaki exposés <i>in utero</i>	155 cas d'hypertension 233 cas d'hypercholestérolémie 9 pathologies cardiovasculaires	Dosimétrie individuelle, version DS02 (Cullings et coll., 2006) Dose moyenne à l'utérus : 0,12 Gy (0-1,79 Gy)	Pas de relation significative entre la dose reçue <i>in utero</i> et le risque d'hypertension, d'hypercholestérolémie, ni de pathologies cardiovasculaires
Nakashima et coll., 2007	Cohorte	10 144 survivants d'Hiroshima et Nagasaki exposés <i>in utero</i>	Pression artérielle systolique : 6,93 mesures par sujet Hypertension systolique : 94 cas	Dosimétrie individuelle, version DS02 (Cullings et coll., 2006) Dose moyenne à l'utérus : 0,12 Gy (0-2,37 Gy)	Augmentation significative ($p = 0,02$) de la pression artérielle systolique avec la dose reçue <i>in utero</i> : 2,09 mmHg par Gy, limitée aux sujets irradiés durant le 2 ^e trimestre (4,17 mmHg par Gy) Augmentation significative ($p = 0,01$) du risque d'hypertension systolique : ERR/Gy = 1,23 (IC 95 % [0,23-3,04]), pas de différence significative entre les trimestres
Hatch et coll., 2017 Neta et coll., 2014	Cohorte	2 582 sujets exposés <i>in utero</i> durant l'accident de Tchernobyl	Paramètres anthropométriques à la naissance (Hatch et coll., 2017) et durant l'enfance (Neta et coll., 2014)	Estimation individuelle de la dose reçue à la thyroïde à la naissance (Likhtarov et coll., 2011) : moyenne 0,072 Gy (0,001-3,2 Gy)	Réduction du périmètre crânien (-1,0 cm/Gy, $P = 0,005$), du périmètre thoracique (-0,9 cm/Gy, $P = 0,023$) Augmentation de la durée gestationnelle (+ 0,5 semaine/Gy, $p = 0,007$) (Hatch et coll., 2017) Ensemble de la cohorte : à l'adolescence, pas de relation entre la dose et la taille ($P = 0,29$), le poids ($P = 0,14$) ou l'IMC ($P = 0,16$) Sujets sans maladie thyroïdienne ($n = 1\ 856$), augmentation du poids (+ 2 100 g/Gy, $P = 0,02$), et de l'IMC (700 g/m ² par Gy, $p = 0,02$) avec la dose à la thyroïde (Neta et coll., 2014)

Tableau 7.IV (suite) : Pathologies non cancéreuses après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Otake et Schull, 1993 Otake et coll., 1993 Otake et coll., 1996 Otake et Schull, 1998 Dunn et coll., 1990	Cohorte suivie longitudinalement jusqu'à l'âge adulte	De 1 000 à 1 500 survivants d'Hiroshima et Nagasaki exposés <i>in utero</i> selon les paramètres étudiés, dont environ 500 ayant reçu plus de 1 mGy <i>in utero</i>	Croissance, microcéphalie, QI, retard mental, convulsions, niveau scolaire	Dosimétrie individuelle, version T65 (Hashizume et coll., 1973) Dose moyenne à l'utérus : 0,066 Gy (0-1,99 Gy)	Effet significatif de la dose de radiation reçue <i>in utero</i> pour tous les paramètres étudiés Risque de petite taille et de microcéphalie plus important si irradiation entre la 1 ^{re} et la 7 ^e semaine, mais présent pour les deux premiers trimestres Risque neurocognitif plus important si irradiation entre la 8 ^e et la 15 ^e semaine, et faible ou inexistant ou faible si irradiation avant la 8 ^e ou après la 25 ^e semaine de grossesse Pas de tendance pour non linéarité ou l'existence d'un seuil pour tous les paramètres, sauf les paramètres neurocognitifs après irradiation entre la 16 ^e et la 25 ^e semaine Risques élevés si irradiation durant les périodes radiosensibles : 60 % ou plus pour tous les critères de jugement
Stepanova et coll., 2016	Cohorte	713 sujets exposés <i>in utero</i> durant l'accident de Tchernobyl, et 431 sujets non-exposés	Malformations congénitales mineures	Pas de dosimétrie individuelle publiée. Doses comprises entre 10 et 370 mGy	Fréquence des malformations congénitales mineures égale à 2,95 en moyenne par sujet dans le groupe non exposé, et à 5,36 dans le groupe exposé ($p < 0,05$). Différence plus importante pour les malformations de l'appareil locomoteur (0,64 <i>versus</i> 1,35 en moyenne) Augmentation de la fréquence de malformations congénitales avec la dose ($p < 0,001$) Augmentation plus importante si irradiation entre la 2 ^e et la 8 ^e semaine de grossesse
Heiervang et coll., 2010	Exposés / non exposés, Norvège	84 adolescents exposés <i>in utero</i> , car vivant dans les zones de Norvège contaminées par les retombées de Tchernobyl 94 adolescents non exposés	Développement neurocognitif à l'adolescence : ensemble de tests. Un seul temps de mesure	Pas de dosimétrie individuelle Zones exposées : 0,93 mGy Zones non-exposées : 0,01 mGy	QI significativement plus faible chez les adolescents exposés (moyenne = 100,4 ; écart-type = 13,1) que chez les adolescents non exposés (moyenne = 105,4 ; écart-type = 12,1) Différence limitée aux tests mesurant l'expression orale et le vocabulaire Différence significative seulement pour les adolescents exposés <i>in utero</i> entre la 8 ^e et la 15 ^e semaine de grossesse, mais seulement 19 sujets exposés après la 15 ^e semaine de grossesse

Tableau 7.IV (fin) : Pathologies non cancéreuses après irradiation *in utero*

Référence	Type d'étude	Population	Pathologie étudiées et nombre de cas	Dosimétrie ; dose moyenne	Conclusions
Kolominsky et coll., 1999	Exposés / non exposés Biélorussie	138 enfants exposés <i>in utero</i> , car vivant dans les zones de Biélorussie hautement contaminées par les retombées de Tchernobyl 132 enfants non exposés	Développement neurocognitif : ensemble de tests à l'âge de 6-7 ans et de 10-11 ans	Estimation individuelle de la dose de radiation reçue à la thyroïde <i>in utero</i> (Drozdovitch et coll., 1997) : 0 à 0,3 Gy : 66 sujets 0,3 à 1,0 Gy : 62 sujets 1,0 Gy ou plus : 10 sujets	QI à 6-7 ans et à 10-11 ans significativement plus faible chez les enfants exposés <i>in utero</i> (moyenne : 89,0 et 93,7) que chez les enfants non exposés (moyenne : 92,1 et 96,1) Plus de troubles du développement du langage, du développement émotionnel et de l'insertion sociale dans le groupe exposé Aucune relation dose-effet pour chacun des paramètres étudiés, ni en fonction de la période gestationnelle d'exposition
Igumnov et Drozdovitch, 2000	Exposés / non exposés Biélorussie	250 enfants exposés <i>in utero</i> , car vivant dans les zones de Biélorussie hautement contaminées par les retombées de Tchernobyl 250 enfants non exposés	Développement neurocognitif : ensemble de tests à l'âge de 6-7 ans et de 10-11 ans	Estimation individuelle de la dose de radiation reçue à la thyroïde <i>in utero</i> (Drozdovitch et coll., 1997) : 0 à 0,3 Gy : 135 sujets 0,3 à 1,0 Gy : 95 sujets 1,0 Gy ou plus : 20 sujets	QI à 6-7 ans et à 10-11 ans significativement plus faible chez les enfants exposés <i>in utero</i> (moyenne : 89,6 et 94,3) que chez les enfants non exposés (moyenne : 92,1 et 95,8) Plus de troubles du développement émotionnel et de troubles multiples dans le groupe exposé Aucune relation dose-effet pour chacun des paramètres étudiés, ni en fonction de la période gestationnelle d'exposition
Taormina et coll., 2008	Exposés / non exposés Ukraine	265 enfants exposés et évacués, dont 84 <i>in utero</i> 261 enfants exposés et évacués, dont 74 <i>in utero</i> 327 enfants non exposés, dont 123 <i>in utero</i> au moment de l'accident de Tchernobyl	Développement neurocognitif : ensemble de tests Niveau scolaire	Pas de dosimétrie individuelle Dose moyenne reçue par les enfants exposés : 33 mGy	Pas de différence entre exposés et non exposés, pour aucun des critères étudiés Les mères des enfants exposés et évacués avaient rapporté plus de problèmes neurocognitifs chez leurs enfants que les mères des autres

En revanche, les effets des faibles doses d'irradiation chronique sont moins bien connus et plus contradictoires. Il n'existe pas d'étude ayant une puissance suffisante pour aborder le risque de cancer de l'enfant après irradiation *in utero*. Une puissance suffisante ne pourrait être atteinte que par des études cas-témoins nationales similaires à l'étude d'Oxford sur l'irradiation radio-diagnostique, mais portant sur l'irradiation chronique significative, qui puisse être caractérisée pour chaque cas et témoins, ce qui est difficilement réalisable. Les seules études disponibles portent sur les enfants des personnes ayant travaillé dans le complexe nucléaire de Mayak dans l'Oural ou vivant dans les villages proches de la rivière Techa contaminée par ce complexe (Akleyev et coll., 2016 ; Schüz et coll., 2017). Ces études qui portent au total sur environ 20 000 sujets potentiellement irradiés *in utero* n'ont pas la puissance nécessaire pour analyser l'effet de l'irradiation chronique *in utero* sur le risque de cancer de l'enfant, mais seulement sur celui de cancer à l'âge adulte. Les résultats de ces études, à savoir l'absence d'augmentation de risque pour les cancers solides et la faible augmentation du risque pour les leucémies et lymphomes, sont compatibles avec les résultats de l'étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki et concluent à des risques très faibles à l'âge adulte.

Les études portant sur l'incidence des leucémies en Suède (Ericson et Kallen, 1994), Grèce (Petridou et coll., 1996) et Allemagne (Steiner et coll., 1998) chez les enfants qui étaient *in utero* au moment de l'accident de Tchernobyl sont difficiles à interpréter, car elles portent sur des niveaux de doses très faibles, proches voire inférieures à l'irradiation naturelle, et du fait que leurs résultats ne sont pas cohérents car elles concluent à des différences entre les exposés et les non exposés, mais à l'absence de relation dose-effet chez ces premiers. Elles tendent cependant à montrer que ces expositions ont pu contribuer à avancer l'âge d'apparition de certaines leucémies de l'enfant.

Pathologies cardiovasculaires

Les seules études sur l'incidence des pathologies cardiovasculaires après irradiation *in utero* ont été réalisées sur les enfants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki (Nakashima et coll., 2007 ; Tatsukawa et coll., 2008). Hormis pour l'étude de l'hypertension, de l'hypercholestérolémie, ou d'autres biomarqueurs, la puissance de ces études est cependant très faible, car seulement quelques dizaines de pathologies sont apparues à ce jour chez les survivants irradiés *in utero*. Les résultats de ces études, bien que non significatifs pour la première (Tatsukawa et coll., 2008), conduisent à des facteurs de risque compatibles avec ceux observés après irradiation durant l'enfance.

Il n'existe pas à ce jour d'étude sur les pathologies cardiovasculaires chez les sujets ayant subi une irradiation chronique *in utero*.

Autres pathologies

L'étude des survivants d'Hiroshima et Nagasaki montre que l'irradiation *in utero*, même à dose modérée, induit des pathologies du développement, des troubles de la croissance, du développement cérébral, du langage, et des déficits neurocognitifs sévères. Les études réalisées à ce jour portent cependant sur de faibles nombres de sujets (moins de 1 000), et ne permettent pas de conclure pour les effets des doses faibles, inférieures à 50 mGy (Otake et coll., 1993).

L'effet de l'irradiation chronique *in utero* sur ces mêmes troubles a été étudié dans plusieurs études portant sur les sujets vivant dans les zones contaminées par l'accident de Tchernobyl. Les études réalisées dans les zones fortement contaminées de Biélorussie ont rapporté des résultats similaires à ceux observés chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki pour les troubles neurocognitifs, dans une comparaison exposés-non exposés, mais sans relation avec la dose de radiation reçue *in utero* (Kolominsky et coll., 1999 ; Igumnov et Drozdovitch, 2000). Une autre étude, réalisée en Ukraine, n'a observé aucun effet (Taormina et coll., 2008).

Limites des données disponibles

La principale incertitude actuelle concerne l'incidence des cancers à l'âge adulte. Les résultats obtenus sur les survivants d'Hiroshima et Nagasaki, qui montrent une incidence des cancers à l'âge adulte plus faible après irradiation *in utero* qu'après irradiation durant l'enfance sont basés sur peu de cas et doivent être confirmés dans une analyse ultérieure, lorsque les survivants auront dépassé l'âge de 70 ans. Cette nouvelle analyse sera possible dans moins de 10 ans, et elle sera nettement plus puissante.

Bien que portant sur de faibles effectifs, les études concernant les paramètres neurocognitifs chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki montrent clairement que des doses faibles de radiation reçue *in utero*, de l'ordre d'une centaine de mGy, augmentent fortement le risque de retard mental sévère et que ce risque augmente linéairement avec la dose de radiation pour atteindre des taux très importants, 60 % ou plus pour des doses d'un Gy ou plus. Cependant, une incertitude existe à propos de l'effet des doses très faibles car les études ne portent que sur environ 500 sujets ayant reçu plus de 1 mGy, dont 292 ayant reçu entre 1 et 9 mGy et 169 entre 10 et 49 mGy. Ces nombres sont trop faibles pour pouvoir aborder l'effet des doses inférieures à 50 mGy. Une interpolation linéaire à partir des incidences observées pour les doses supérieures amène à estimer que l'augmentation du risque de déficit mental sévère serait de l'ordre de 0,04 % par mGy, soit 0,4 % pour une dose

de 10 mGy. Il n'existe actuellement pas de données permettant d'infirmes ou de confirmer le type de relation dose-effet pour les faibles doses. Les autres études, portant sur l'irradiation chronique *in utero*, sont trop imprécises pour apporter une information supplémentaire.

Conclusion

Effets d'une irradiation préconceptionnelle

Les connaissances concernant les effets de l'irradiation préconceptionnelle sont récentes. À l'heure actuelle, les données provenant d'études dont la dosimétrie est de bonne qualité sont rassurantes et ne montrent pas de risque sanitaire chez les descendants d'individus exposés à une irradiation préconceptionnelle. Cette conclusion est bien documentée pour les cancers et leucémies, mais insuffisamment pour les autres pathologies, notamment les pathologies chroniques, qui, à ce jour, n'ont pas été assez étudiées. De plus, cette conclusion ne concerne que l'irradiation instantanée, répétée ou non. Très peu d'information existe actuellement sur les effets de l'irradiation préconceptionnelle chronique. Il est nécessaire de réaliser des études dans ce domaine car les effets de l'irradiation chronique pourraient être différents de ceux de l'irradiation instantanée.

Effets d'une irradiation *in utero*

Les faibles doses de rayonnements ionisants, de l'ordre de quelques dizaines de mGy, reçues *in utero* augmentent fortement le risque de développer, durant l'enfance, un cancer ou une leucémie, ainsi que le risque de troubles du développement et de troubles neurocognitifs sévères.

S'agissant de la survenue des cancers et leucémies durant l'enfance, le risque est d'un facteur 2 pour une dose de l'ordre d'une dizaine de mGy reçue instantanément en une ou quelques fois durant le 1^{er} trimestre de grossesse, soit un risque beaucoup plus important qu'après une irradiation au cours de l'enfance. Heureusement, les cancers de l'enfant sont rares, et ce facteur de risque additionnel correspondrait, sur l'ensemble de l'enfance (0 à 15 ans), à environ 1 à 2 cas pour 1 000 enfants ayant reçu *in utero* une dose d'une dizaine ou de quelques dizaines de mGy. En revanche, les risques à l'âge adulte sont plus faibles que suggéré il y a quelques décennies par projection des risques relatifs observés dans l'enfance. En particulier, le risque de développer un cancer ou une leucémie à l'âge adulte est, si les résultats obtenus

chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki sont confirmés dans des analyses ultérieures, plus faible qu'après irradiation dans l'enfance.

Les risques de cancer et de leucémie dans l'enfance après irradiation chronique à faible dose *in utero* sont moins bien documentés. D'un côté, les études portant sur l'incidence des leucémies dans les zones d'Europe faiblement contaminées chez les enfants qui étaient *in utero* au moment de l'accident de Tchernobyl concernent des niveaux de doses très faibles, proches ou inférieures à l'irradiation naturelle, et leurs résultats ne sont pas cohérents, notamment car elles concluent à des différences entre les exposés et les non exposés, mais à l'absence de relation dose-effet chez ces premiers. D'un autre côté, les études portant sur des doses significatives d'irradiation chronique, réalisées chez les enfants des travailleuses du complexe nucléaire de Mayak ou des femmes vivant dans les villages contaminés par ce complexe, portent sur des populations trop faibles pour étudier l'incidence des cancers de l'enfant. En revanche, ces dernières études ont la puissance suffisante pour étudier l'incidence des cancers à l'âge adulte, et leurs résultats vont dans le sens de ceux obtenus chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki irradiés *in utero*, à savoir un risque égal ou inférieur à celui observé après irradiation dans l'enfance.

La puissance des études ayant porté sur les pathologies cardiovasculaires après irradiation *in utero* est faible. Les résultats obtenus chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki montrent cependant que les facteurs de risque ne sont très probablement pas supérieurs à ceux observés après irradiation durant l'enfance. Il n'existe pas à ce jour d'étude sur les pathologies cardiovasculaires chez les sujets ayant subi une irradiation chronique *in utero*.

Bien qu'ils n'aient pas pu être étudiés sur des populations de taille suffisante, les effets sur la croissance corporelle et les risques neurocognitifs de l'irradiation instantanée aux faibles doses sont très probablement le principal problème de santé publique induit par cette irradiation : l'interpolation aux faibles doses de la relation dose-effet pour les retards mentaux sévères observés chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki irradiés *in utero* conduit à estimer un nombre de cas de l'ordre de 10 à 30 pour 1 000 enfants ayant reçu *in utero* une dose d'une dizaine ou de quelques dizaines de mGy entre la 8^e et la 15^e semaine de grossesse, période la plus sensible. Il n'existe cependant pas à ce jour d'étude permettant de confirmer ou d'infirmer ces estimations.

RÉFÉRENCES

- Aghajanyan A, Kuzmina N, Sipyagyna A, *et al.* Analysis of genomic instability in the offspring of fathers exposed to low doses of ionizing radiation. *Environ Mol Mutagen* 2011 ; 52 : 538-46.
- Akleyev A, Deltour I, Krestinina L, *et al.* Incidence and mortality of solid cancers in people exposed in utero to ionizing radiation: pooled analyses of two cohorts from the Southern Urals, Russia. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0160372.
- Andersson M, Juel K, Ishikawa Y, Storm HH. Effects of preconceptional irradiation on mortality and cancer incidence in the offspring of patients given injections of Thorotrast. *J Natl Cancer Inst* 1994 ; 86 : 1866-7.
- Bailey HD, Armstrong BK, de Klerk NH, *et al.* Exposure to diagnostic radiological procedures and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010 ; 19 : 2897-909.
- Bithell JF, Stewart AM. Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford survey. *Br J Cancer* 1975 ; 31 : 271-87.
- Boice JD, Miller RW. Childhood and adult cancer after intrauterine exposure to ionizing radiation. *Teratology* 1999 ; 59 : 227-33.
- Bollaerts K, Simons K, Van Bladel L, *et al.* Childhood leukaemia near nuclear sites in Belgium, 2002-2008. *Eur J Cancer Prev* 2018 ; 27 : 184-91.
- Bunch KJ, Vincent TJ, Black RJ, *et al.* Updated investigations of cancer excesses in individuals born or resident in the vicinity of Sellafield and Dounreay. *Br J Cancer* 2014 ; 111 : 1814-23.
- Bunin GR, Felice MA, Davidson W, *et al.* Medical radiation exposure and risk of retinoblastoma resulting from new germline RB1 mutation. *Int J Cancer* 2011 ; 128 : 2393-404.
- Byrne J, Rasmussen SA, Steinhorn SC, *et al.* Genetic disease in offspring of long-term survivors of childhood and adolescent cancer. *Am J Hum Genet* 1998 ; 62 : 45-52.
- Chaizhunusova N, Madiyeva M, Tanaka K, *et al.* Cytogenetic abnormalities of the descendants of permanent residents of heavily contaminated East Kazakhstan. *Radiat Environ Biophys* 2017 ; 56 : 337-43.
- Chow EJ, Kamineni A, Daling JR, *et al.* Reproductive outcomes in male childhood cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 ; 163 : 887-94.
- Cullings HM, Fujita S, Funamoto S, *et al.* Dose estimation for atomic bomb survivor studies: its evolution and present status. *Radiat Res* 2006 ; 166 : 219-54.
- Degteva MO, Shagina NB, Tolstykh EI, *et al.* An approach to reduction of uncertainties in internal doses reconstructed for the Techa River population. *Radiat Prot Dosimetry* 2007 ; 127 : 480-5.

Deltour I, Tsareva Y, Schonfeld SJ, *et al.* Risk of hematologic malignancies in the offspring of female workers of the Mayak nuclear facility in the Southern Urals, Russian Federation. *Radiat Res* 2016 ; 186 : 415-21.

Dickinson HO, Parker L. Quantifying the effect of population mixing on childhood leukaemia risk: the Seascale cluster. *Br J Cancer* 1999 ; 81 : 144-51.

Dickinson HO, Parker L. Leukaemias and non-Hodgkin's lymphoma in children of Sellafield male radiation workers. *Int J Cancer* 2002a ; 99 : 437-44.

Dickinson HO, Parker L. Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children of Sellafield male radiation workers. *Int J Cancer* 2002b ; 101 : 100.

do Rosário PW, Barroso AL, Rezende LL, *et al.* Malformations in the offspring of women with thyroid cancer treated with radioiodine for the ablation of thyroid remnants. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2006 ; 50 : 930-3.

Doyle P, Maconochie N, Roman E, *et al.* Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. *Lancet* 2000 ; 356 : 1293-9.

Draper GJ, Little MP, Sorahan T, *et al.* Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ* 1997 ; 315 : 1181-8.

Drozdovitch VV, Goulko GM, Minenko VF, *et al.* Thyroid dose reconstruction for the population of Belarus after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 1997 ; 36 : 17-23.

Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, *et al.* Human minisatellite mutation rate after the Chernobyl accident. *Nature* 1996 ; 380 : 683-6.

Dubrova YE, Nesterov VN, Krouchinsky NG, *et al.* Further evidence for elevated human minisatellite mutation rate in Belarus eight years after the Chernobyl accident. *Mutat Res-Fund Mol M* 1997 ; 381 : 267-78.

Dubrova YE, Grant G, Chumak AA, *et al.* Elevated minisatellite mutation rate in the post-chernobyl families from Ukraine. *Am J Hum Genet* 2002 ; 71 : 801-9.

Dunn K, Yoshimaru H, Otake M, *et al.* Prenatal exposure to ionizing radiation and subsequent development of seizures. *Am J Epidemiol* 1990 ; 131 : 114-23.

Ericson A, Kallen B. Pregnancy outcome in Sweden after the Chernobyl accident. *Environ Res* 1994 ; 67 : 149-59.

Evrard AS, Hémon D, Morin A, *et al.* Childhood leukaemia incidence around French nuclear installations using geographic zoning based on gaseous discharge dose estimates. *Br J Cancer* 2006 ; 94 : 1342-7.

Fard-Esfahani A, Hadifar M, Fallahi B, *et al.* Radioiodine treatment complications to the mother and child in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Hell J Nucl Med* 2009 ; 12 : 37-40.

Fujiwara S, Suyama A, Cologne JB, *et al.* Prevalence of adult-onset multifactorial disease among offspring of atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2008 ; 170 : 451-7.

Gardner MJ, Hall AJ, Snee MP, *et al.* Methods and basic data of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990 ; 17 : 429-34.

Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, *et al.* Therapeutic administration of ¹³¹I for differentiated thyroid cancer: radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. *J Nucl Med* 2008 ; 49 : 845-52.

Garsi JP, Schlumberger M, Ricard M, *et al.* Health outcomes of children fathered by patients treated with radioiodine for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 ; 71 : 880-3.

Grant EJ, Furukawa K, Sakata R, *et al.* Risk of death among children of atomic bomb survivors after 62 years of follow-up : a cohort study. *Lancet Oncol* 2015 ; 16 : 1316-23.

Haggar FA, Pereira G, Preen D, *et al.* Adverse obstetric and perinatal outcomes following treatment of adolescent and young adult cancer: a population-based cohort study. *PLoS One* 2014 ; 9 : e113292.

Hashizume T, Maruyama T, Nishizawa K, *et al.* Dose estimation of human fetus exposed in utero to radiations from atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki. *J Radiat Res* 1973 ; 14 : 346-62.

Hatch M, Brenner A, Bogdanova T, *et al.* A screening study of thyroid cancer and other thyroid diseases among individuals exposed in utero to iodine-131 from Chernobyl fallout. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 ; 94 : 899-906.

Hatch M, Little MP, Brenner AV, *et al.* Neonatal outcomes following exposure in utero to fallout from Chernobyl. *Eur J Epidemiol* 2017 ; 32 : 1075-88.

Hatch M, Brenner AV, Cahoon EK, *et al.* Thyroid cancer and benign nodules after exposure in utero to fallout from Chernobyl. *J Clin Endocrinol Metab* 2019 ; 104 : 41-8.

Hawkins MM, Draper GJ, Winter DL. Cancer in the offspring of survivors of childhood leukaemia and non-Hodgkin lymphomas. *Br J Cancer* 1995 ; 71 : 1335-9.

Heiervang KS, Mednick S, Sundet K, *et al.* Effect of low dose ionizing radiation exposure in utero on cognitive function in adolescence: effect of low dose ionizing radiation exposure. *Scand J Psychol* 2010 ; 51 : 210-5.

Heinävaara S, Toikkanen S, Pasanen K, *et al.* Cancer incidence in the vicinity of Finnish nuclear power plants: an emphasis on childhood leukemia. *Cancer Causes Control* 2010 ; 21 : 587-95.

Horai M, Mishima H, Hayashida C, *et al.* Detection of de novo single nucleotide variants in offspring of atomic-bomb survivors close to the hypocenter by whole-genome sequencing. *J Hum Genet* 2018 ; 63 : 357-63.

Hoshi M, Endo S, Tanaka K, *et al.* Intercomparison study on (¹⁵²)Eu gamma ray and (³⁶)Cl AMS measurements for development of the new Hiroshima-Nagasaki atomic bomb dosimetry system 2002 (DS02). *Radiat Environ Biophys* 2008 ; 47 : 313-22.

Hunter N, Charles MW. An update on the discrepancy between calculated and measured neutron-induced radioactivity levels in Hiroshima. *J Radiol Prot* 2002 ; 22 : 345-56.

Igumnov S, Drozdovitch V. The intellectual development, mental and behavioural disorders in children from Belarus exposed in utero following the chernobyl accident. *Eur Psychiatry* 2000 ; 15 : 244-53.

Imanaka T, Endo S, Tanaka K, *et al.* Gamma-ray exposure from neutron-induced radionuclides in soil in Hiroshima and Nagasaki based on DS02 calculations. *Radiat Environ Biophys* 2008 ; 47 : 331-6.

Izumi S, Koyama K, Soda M, *et al.* Cancer incidence in children and young adults did not increase relative to parental exposure to atomic bombs. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 1709-13.

Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Congenital malformation in offspring of female cancer survivors: a national cohort study. *Eur J Cancer Prev* 2018 ; 27 : 274-8.

Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R, *et al.* Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. *Int J Cancer* 2008 ; 122 : 721-6.

Khokhryakov VV, Khokhryakov VF, Suslova KG, *et al.* Mayak worker dosimetry system 2008 (MWDS-2008): assessment of internal dose from measurement results of plutonium activity in urine. *Health Phys* 2013 ; 104 : 366-78.

Kinlen L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 1988 ; 2 : 1323-7.

Kinlen LJ. An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *Br J Cancer* 2012 ; 107 : 1163-8.

Kolominsky Y, Igumnov S, Drozdovitch V. The psychological development of children from Belarus exposed in the prenatal period to radiation from the Chernobyl atomic power plant. *J Child Psychol Psychiatry* 1999 ; 40 : 299-305.

Krestinina LY, Kharyuzov YE, Epiphanova SB, *et al.* Cancer incidence after in utero exposure to ionizing radiation in Techa river residents. *Radiat Res* 2017 ; 188 : 314-24.

Laurier D, Grosche B, Auvinen A, *et al.* Childhood leukaemia risks: from unexplained findings near nuclear installations to recommendations for future research. *J Radiol Prot* 2014 ; 34 : R53-68.

Likhtarov I, Kovgan L, Chepurny M, *et al.* Estimation of the thyroid doses for Ukrainian children exposed in utero after the chernobyl accident. *Health Phys* 2011 ; 100 : 583-93.

Madanat-Harjuoja LM, Malila N, Lähteenmäki P, *et al.* Risk of cancer among children of cancer patients – a nationwide study in Finland. *Int J Cancer* 2010 ; 126 : 1196-205.

Marradi P, Schaison G, Alby N, *et al.* Children born of leukemic parents. A propos of 23 children. *Nouv Rev Fr Hematol* 1982 ; 24 : 75-80.

McLaughlin JR, King WD, Anderson TW, *et al.* Paternal radiation exposure and leukaemia in offspring: the Ontario case-control study. *BMJ* 1993 ; 307 : 959-66.

Momen NC, Ernst A, Arendt LH, *et al.* Maternal cancer and congenital anomalies in children – a Danish nationwide cohort study. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0173355.

Mueller BA, Chow EJ, Kaminen A, *et al.* Pregnancy outcomes in female childhood and adolescent cancer survivors: a linked cancer-birth registry analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009 ; 163 : 879-86.

Mulvihill JJ, McKeen EA, Rosner F, Zarrabi MH. Pregnancy outcome in cancer patients. Experience in a large cooperative group. *Cancer* 1987 ; 60 : 1143-50.

Nakashima E, Akahoshi M, Neriishi K, *et al.* Systolic blood pressure and systolic hypertension in adolescence of atomic bomb survivors exposed in utero. *Radiat Res* 2007 ; 168 : 593-9.

Neel JV, Schull WJ, McDonald DJ, *et al.* The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki : preliminary report. *Science* 1953 ; 118 : 537-41.

Neel JV, Schull WJ. *The effect of exposure to the atomic bombs on pregnancy termination in Hiroshima and Nagasaki.* Washington (DC) : National Academies Press (US), 1956.

Neel JV. New approaches to evaluating the genetic effects of the atomic bombs (Invited Editorial). *Am J Hum Genet* 1995 ; 57 : 1263-66.

Neta G, Hatch M, Kitahara CM, *et al.* In utero exposure to iodine-131 from Chernobyl fallout and anthropometric characteristics in adolescence. *Radiat Res* 2014 ; 181 : 293-301.

Nielsen BF, Schmidt AA, Mulvihill JJ, *et al.* Chromosomal abnormalities in offspring of young cancer survivors: a population-based cohort study in Denmark. *J Natl Cancer Inst* 2018 ; 110 : 534-8.

Nygaard R, Clausen N, Siimes MA, *et al.* Reproduction following treatment for childhood leukemia: a population-based prospective cohort study of fertility and offspring. *Med Pediatr Oncol* 1991 ; 19 : 459-66.

Otake M, Schull WJ. In utero exposure to A-bomb radiation and mental retardation; a reassessment. *Br J Radiol* 1984 ; 57 : 409-14.

Otake M, Schull WJ. Radiation-related small head sizes among prenatally exposed A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1993 ; 63 : 255-70.

Otake M, Schull WJ. Radiation-related brain damage and growth retardation among the prenatally exposed atomic bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 1998 ; 74 : 159-71.

Otake M, Yoshimaru H, Schull. *Severe mental retardation among the prenatally exposed survivors of atomic bombing of Hiroshima and Nagasaki: a comparison of the T65DR and DS86 dosimetry systems.* RERF Technical Report n° 16-87. Hiroshima Radiation Effects Research Foundation, 1987.

Otake M, Fujikoshi Y, Schull WJ, *et al.* A longitudinal study of growth and development of stature among prenatally exposed atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1993 ; 134 : 94-101.

Otake M, Schull WJ, Lee S. Threshold for radiation-related severe mental retardation in prenatally exposed A-bomb survivors : a re-analysis. *Int J Radiat Biol* 1996 ; 70 : 755-63.

Parker L, Pearce MS, Dickinson HO, *et al.* Stillbirths among offspring of male radiation workers at Sellafield nuclear reprocessing plant. *Lancet* 1999 ; 354 : 1407-14.

Petridou E, Trichopoulos D, Dessypris N, *et al.* Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 1996 ; 382 : 352.

Preston DL, Cullings H, Suyama A, *et al.* Solid cancer incidence in atomic bomb survivors exposed in utero or as young children. *J Natl Cancer Inst* 2008 ; 100 : 428-36.

Rokicka-Milewska R, Derulska D, Armata J, *et al.* Children cured of acute lymphoid leukemia. Long-term follow-up studies, including progeny. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1986 ; 8 : 208-12.

Sabeti Rad Z, Friberg B, Henic E, *et al.* Congenital malformations in offspring of women with a history of malignancy. *Birth Defects Res* 2017a ; 109 : 224-33.

Sabeti Rad Z, Friberg B, Henic E, *et al.* Prematurity and neonatal outcome including congenital malformations after maternal malignancy within six months prior to or during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2017b ; 96 : 1357-64.

Salonen T, Saxén L. Risk indicators in childhood malignancies. *Int J Cancer* 1975 ; 15 : 941-6.

Schonfeld SJ, Tsareva YV, Preston DL, *et al.* Cancer mortality following in utero exposure among offspring of female Mayak worker cohort members. *Radiat Res* 2012 ; 178 : 160-5.

Schull WJ, Neel JV. Atomic bomb exposure and the pregnancies of biologically related parents. A prospective study of the genetic effects of ionizing radiation in man. *Am J Public Health Nations Health* 1959 ; 49 : 1621-9.

Schull WJ, Otake M. Learning disabilities in individuals exposed prenatally to ionizing radiation: the Hiroshima and Nagasaki experiences. *Adv Space Res* 1986 ; 6 : 223-32.

Schull WJ, Otake M, Neel JV. Genetic effects of the atomic bombs: a reappraisal. *Science* 1981 ; 213 : 1220-7.

Schüz J, Deltour I, Krestinina LY, *et al.* In utero exposure to radiation and haematological malignancies : pooled analysis of Southern Urals cohorts. *Br J Cancer* 2017 ; 116 : 126-33.

Seppänen VI, Artama MS, Malila NK, *et al.* Risk for congenital anomalies in offspring of childhood, adolescent and young adult cancer survivors. *Int J Cancer* 2016 ; 139 : 1721-30.

Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S, *et al.* Childhood leukemia around French nuclear power plants: the Geocap study, 2002-2007. *Int J Cancer* 2012 ; 131 : E769-80.

Shu XO, Gao YT, Brinton LA, *et al.* A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* 1988 ; 62 : 635-44.

Signorello LB, Mulvihill JJ, Green DM, *et al.* Congenital anomalies in the children of cancer survivors: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 239-45.

Sorahan T, Haylock RG, Muirhead CR, *et al.* Cancer in the offspring of radiation workers: an investigation of employment timing and a reanalysis using updated dose information. *Br J Cancer* 2003 ; 89 : 1215-20.

Spycher BD, Feller M, Zwahlen M, *et al.* Childhood cancer and nuclear power plants in Switzerland: a census-based cohort study. *Int J Epidemiol* 2011 ; 40 : 1247-60.

Ståhl O, Boyd HA, Giwercman A, *et al.* Risk of birth abnormalities in the offspring of men with a history of cancer: a cohort study using Danish and Swedish national registries. *J Natl Cancer Inst* 2011 ; 103 : 398-406.

Steiner M, Burkart W, Grosche B, *et al.* Trends in infant leukaemia in West Germany in relation to in utero exposure due to Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 1998 ; 37 : 87-93.

Stepanova YI, Vdovenko VY, Misharina ZA, *et al.* Genetic effects in children exposed in prenatal period to ionizing radiation after the Chornobyl nuclear power plant accident. *Exp Oncol* 2016 ; 38 : 272-5.

Stewart A, Webb J, Giles D, *et al.* Malignant disease in childhood and diagnostic irradiation in utero. *The Lancet* 1956 ; 268 : 447.

Taormina DP, Rozenblatt S, Guey LT, *et al.* The Chornobyl accident and cognitive functioning: a follow-up study of infant evacuees at age 19 years. *Psychol Med* 2008 ; 38 : 489-97.

Tatsukawa Y, Nakashima E, Yamada M, *et al.* Cardiovascular disease risk among atomic bomb survivors exposed in utero, 1978-2003. *Radiat Res* 2008 ; 170 : 269-74.

Tatsukawa Y, Cologne JB, Hsu WL, *et al.* Radiation risk of individual multifactorial diseases in offspring of the atomic-bomb survivors: a clinical health study. *J Radiol Prot* 2013 ; 33 : 281-93.

Tawn EJ, Curwen GB, Rees GS, Jonas P. Germline minisatellite mutations in workers occupationally exposed to radiation at the Sellafield nuclear facility. *J Radiol Prot* 2015 ; 35 : 21-36.

Tsareva Y, Deltour I, Sokolnikov M, *et al.* Risk of solid cancer in the offspring of female workers of the Mayak nuclear facility in the Southern Urals, Russian Federation. *Radiat Environ Biophys* 2016 ; 55 : 291-7.

van der Kooi ALF, Brewster DH, Wood R, *et al.* Perinatal risks in female cancer survivors: a population-based analysis. *PLoS One* 2018 ; 13 : e0202805.

van der Kooi ALF, Kelsey TW, van den Heuvel-Eibrink MM, *et al.* Perinatal complications in female survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2019 ; 111 : 126-37.

van Steensel-Moll HA, Valkenburg HA, Vandenbroucke JP, *et al.* Are maternal fertility problems related to childhood leukaemia? *Int J Epidemiol* 1985 ; 14 : 555-9.

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

Winther JF, Boice JD, Jr., Frederiksen K, *et al.* Radiotherapy for childhood cancer and risk for congenital malformations in offspring: a population-based cohort study. *Clin Genet* 2009 ; 75 : 50-6.

Winther JF, Olsen JH, Wu H, *et al.* Genetic disease in the children of Danish survivors of childhood and adolescent cancer. *J Clin Oncol* 2012 ; 30 : 27-33.