

Radiations ionisantes d'origine environnementale et leucémies de l'enfant

Denis Hémon et Jacqueline Clavel

*Centre de Recherche Épidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS-UMR 1153)
Inserm / Université Paris Descartes Paris*

Selon le Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant, les leucémies représentent le premier cancer pédiatrique, avec 450 à 500 nouveaux cas par an en France. Ces pathologies affectent le système sanguin et se traduisent par l'infiltration de cellules tumorales dans la moelle osseuse ainsi que dans le sang. Deux sous-types de leucémies se distinguent selon la lignée de cellules à partir de laquelle elles émergent : les leucémies aiguës lymphoblastiques, qui constituent la forme la plus répandue, et les leucémies aiguës myéloblastiques.

Parmi les facteurs environnementaux, les expositions aux rayonnements ionisants à forte dose ont été établies comme facteur de risque des hémopathies malignes de l'enfant, comme pour d'autres cancers (UNSCEAR, 2000 ; IARC, 2000). D'autres facteurs de risque sont suspectés, tels que les expositions aux champs magnétiques à extrêmement basse fréquence, la pollution atmosphérique générée par le trafic automobile, les expositions aux pesticides à usage domestique ou liés aux activités agricoles.

Dans ce contexte, différentes études épidémiologiques ont été réalisées par l'équipe et se sont intéressées à l'incidence des leucémies de l'enfant à proximité d'un site nucléaire ou en fonction du niveau local d'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle qui constituent des expositions à des doses sensiblement plus faibles.

Proximité des sites nucléaires français

L'étude de White-Koning et coll. (2004) a évalué l'incidence des leucémies chez les enfants âgés de moins de 15 ans résidant au voisinage d'une installation nucléaire, au cours de la période 1990-1998 en France métropolitaine.

Le tableau I rapporte les ratios d'incidence standardisés (SIR) observés et leurs intervalles de confiance (IC) à 95 %. La valeur du SIR quantifie le rapport entre le nombre de cas observés dans une population et le nombre moyen de cas attendus quand cette population présente les même taux d'incidence que la France entière prise comme référence, compte tenu de la structure d'âge de la population étudiée.

Tableau I : Taux d'incidence standardisés (SIR) des leucémies de l'enfant selon la proximité des sites nucléaires civils en France (1990-1998) (d'après White-Koning et coll., 2004)

Proximité du site nucléaire (km)	Leucémies de l'enfant SIR [IC 95 %]
0-5	0,8 [0,7-1,0]
5-10	1,0 [0,8-1,1]
10-15	1,0 [0,9-1,1]
> 15	1,0 [0,9-1,1]
Total	1,0 [0,9-1,0]

Aucune association significative n'a été observée entre le nombre de cas de leucémie recensé et la distance séparant le lieu de résidence et le site nucléaire (0-5 km, 5-10 km, 10-15 km et 15-20 km), que ce soit de manière globale ou en fonction de l'âge des enfants (0-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans), et le nombre attendu au niveau national, y compris en tenant compte des caractéristiques fonctionnelles du site.

La distance d'un point à une installation nucléaire ne prend cependant pas en compte le fait que les rejets peuvent varier quantitativement d'un site à l'autre et ne sont pas nécessairement isotropes, notamment en fonction des vents dominants et de la topographie. Une étude plus approfondie, décrivant la situation sur la période 1990-2001 (Evrard et coll., 2006a), a utilisé une procédure de zonage géographique fondée sur la modélisation par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) de la dose à la moelle due aux rejets gazeux des installations nucléaires. Cette méthode prend en compte la composition moyenne en radionucléides, la puissance des centrales, les conditions météorologiques locales, ainsi que la voie d'exposition. Là encore, les résultats n'ont pas révélé d'augmentation de l'incidence des leucémies chez les enfants aux alentours (20 x 20 km²) des 23 sites nucléaires français sélectionnés (tableau II).

Tableau II : Taux d'incidence standardisés (SIR) des leucémies de l'enfant selon l'estimation de la dose à la moelle due aux rejets gazeux des installations nucléaires (1990-2001) (d'après Evrard et coll., 2006a)

Estimation de la dose à la moelle ($\mu\text{Sv}/\text{an}$)	Leucémies de l'enfant SIR [IC 95 %]
$\geq 1,0$	0,6 [0,3-1,3]
0,3-1,0	0,9 [0,6-1,2]
0,07-0,3	1,0 [0,8-1,1]
0,05-0,07	1,0 [0,9-1,1]
$< 0,05$	0,9 [0,8-1,1]

Pour améliorer la précision des études mettant en relation la proximité spatiale de sources d'exposition et l'incidence de cas à l'échelle de l'ensemble de la France métropolitaine, le programme GEOCAP a été mis en place à partir de 2002 avec deux améliorations méthodologiques majeures :

- recueillir et exploiter les informations disponibles sur les coordonnées spatiales (latitude, longitude) des sources d'exposition et des domiciles, plutôt que leurs seules localisations dans des portions du territoire réparti en départements, zones d'emploi ou communes ;
- porter non seulement sur les distances entre sources et domicile mais aussi sur des modélisations quantitatives des variations spatiales du niveau des expositions pour lesquelles les positions géographiques et caractéristiques particulières des sources peuvent jouer un rôle important en plus de celui des distances.

Ce programme a été mis en place pour étudier l'association de divers types d'expositions environnementales avec les risques de cancers pédiatriques, en particulier les leucémies, à partir de systèmes d'information géographique (géocodage). Il cible plus particulièrement :

- la proximité des sites nucléaires ;
- les radiations ionisantes environnementales ;
- l'exposition résidentielle aux UV ;
- la proximité des lignes à très haute tension ;
- la proximité des routes à grande circulation ;
- le voisinage d'activités agricoles.

GEOCAP est une étude cas-témoins qui couvre la France métropolitaine et utilise les informations relatives aux cas de moins de 15 ans enregistrés par le Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant (Clavel et coll., 2004). Cinq mille enfants sont échantillonnés chaque année par l'Insee de

façon aléatoire dans la population pédiatrique métropolitaine avec recueils de leurs âges et adresses, lesquelles sont ensuite traduites en coordonnées spatiales (latitude, longitude). Ces échantillons sont représentatifs de la population générale pédiatrique en termes d'âge, de nombre d'enfants vivant au foyer, de la taille et du degré d'urbanisation de la commune de résidence. La représentativité de l'échantillon est également vérifiée pour certaines variables socio-économiques des communes de résidence : revenu moyen, part d'ouvriers, part de résidents propriétaires, part de bacheliers, etc.

S'agissant de la proximité des centrales nucléaires, la géolocalisation permet de prendre en compte la position et la distance de la résidence des domiciles des sujets par rapport aux 19 centrales nucléaires concernées et les caractéristiques spécifiques des centrales. L'étude réalisée sur la période 2002-2007 a inclus 2 753 cas atteints de leucémie et 30 000 témoins de même profil (Sermage-Faure et coll., 2012). La dose à la moelle due aux rejets gazeux des installations a également été estimée. Le taux d'incidence standardisé (SIR) était de 1,9 lorsque la distance séparant la mairie de la commune à la centrale nucléaire était inférieure à 5 km (tableau III). De même, les résultats de l'étude cas-témoins ont mis en évidence un *odds ratio* (OR) de 1,9 [1,0-3,3] pour les enfants résidant à moins de 5 km de la centrale par comparaison à ceux vivant à 20 km ou au-delà (tableau IV). Les résultats étaient similaires quelle que soit la tranche d'âge des enfants. En particulier, le fait de restreindre l'analyse aux enfants de moins de 5 ans, moins susceptibles d'avoir déménagé depuis leur naissance, n'a pas modifié les résultats.

Contrairement aux observations faites dans l'étude antérieure de White-Koning et coll. (2004), on observe une possible augmentation du risque de leucémie aiguë chez les enfants résidant dans une zone située à moins de 5 km d'une centrale nucléaire. Toutefois, le zonage basé sur la dose à la moelle liée aux rejets gazeux a conduit à nouveau à des OR proches de 1 quelle que soit la dose de rejet gazeux estimée, estimations qui sont au demeurant très faibles (tableau V). De fait, la catégorisation des degrés d'exposition relatifs des sujets est modifiée quand on passe du zonage fondé sur la seule distance en cercles de 5, 10, 15 et 20 km autour de toutes les centrales au zonage basé sur l'estimation de la dose à la moelle liée aux rejets gazeux qui peut différer sensiblement en étendue d'une centrale à l'autre.

Ces observations suggèrent que l'excès d'incidence observé à proximité des centrales nucléaires (< 5 km) ne serait pas lié à un excès de la dose liée aux rejets gazeux. Ils pourraient s'expliquer par d'autres facteurs (démographiques, liés à la mobilité résidentielle ou au mode de vie) qui restent cependant à identifier et pour lesquels il faudrait pouvoir apprécier s'ils expliquent

Tableau III : Taux d'incidence standardisés (SIR) des leucémies de l'enfant selon la distance séparant la mairie de la commune de résidence d'une centrale nucléaire (2002-2007) (d'après Sermage-Faure et coll., 2012)

Proximité du site nucléaire (km)	Leucémies de l'enfant		
	Cas observés	Cas attendus	SIR [IC 95 %]
< 5	14	7,4	1,9 [1,0-3,2]
5-10	19	20,6	0,9 [0,6-1,4]
10-15	30	25,4	1,2 [0,8-1,7]
15-20	36	42,4	0,9 [0,6-1,2]

Tableau IV : Risque de leucémies de l'enfant selon la distance séparant le lieu de résidence d'une centrale nucléaire (étude cas-témoins) (d'après Sermage-Faure et coll., 2012)

Proximité du site nucléaire (km)	Risque de leucémies de l'enfant		
	Cas	Témoins	OR [IC 95 %]
< 5	14	80	1,9 [1,0-3,3]
5-10	17	213	0,9 [0,5-1,5]
10-15	27	320	0,9 [0,6-1,4]
15-20	41	447	1,0 [0,7-1,4]
≥ 20	2 654	28 940	1,0 Réf.

Tableau V : Risque de leucémies de l'enfant selon l'estimation de la dose à la moelle due aux rejets gazeux d'une centrale nucléaire (étude cas-témoins) (d'après Sermage-Faure et coll., 2012)

Estimation de la dose à la moelle (μSv)	Risque de leucémies de l'enfant		
	Cas	Témoins	OR [IC 95 %]
> 0,72	8	97	1,0 [0,5-2,1]
0,21-0,71	19	213	0,9 [0,5-1,5]
0,094-0,20	29	317	1,0 [0,7-1,5]
≤ 0,093	40	417	1,0 [0,7-1,4]
	2 657	28 956	1,0 Réf.

quantitativement les observations rapportées. Ils posent aussi la question de l'amélioration de l'estimation de l'exposition, notamment liée aux rejets liquides.

Exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle

En France, l'exposition annuelle aux rayonnements ionisants d'origine naturelle est de l'ordre de 2,4 mSv (Rannou et coll., 2006). Elle correspond à la moyenne mondiale. Elle inclut l'exposition au radon et aux rayonnements gamma cosmiques qui proviennent de l'espace et telluriques qui émanent du sol.

Exposition au radon

Le radon-222, gaz radioactif naturel, est produit par la désintégration du radium-226 descendant de l'uranium-238 présent dans les roches et les sols. Il est produit partout sur terre à partir de l'uranium contenu dans les formations géologiques constituant la croûte terrestre. Les facteurs contrôlant la concentration du radon dans l'air intérieur sont multiples et dépendent en particulier des caractéristiques architecturales des constructions mais également de leur ventilation. La désintégration du radon provoque l'émission de particules alpha. Différentes études ont permis des estimations du niveau d'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle, notamment des campagnes de mesure réalisées par l'IRSN sur l'ensemble du territoire français. L'exposition annuelle au radon est de l'ordre de 1,43 mSv (Rannou et coll., 2006).

Depuis la fin des années 1980, une vingtaine d'études de taille et qualité variables ont mis en relation les variations géographiques d'incidence des leucémies infantiles et adultes avec les radiations d'origine naturelle. La plupart concluent à une corrélation positive. Des revues portant spécifiquement sur les leucémies infantiles et la concentration de radon dans l'habitat dressent un constat similaire (Raaschou-Nielsen et coll., 2008 ; Tong et coll., 2012).

Sur la base des modèles de référence donnés par l'UNSCEAR, on a pu estimer qu'en France métropolitaine, 5,4 % (IC 95 % [0,01-11,3]) des cas de leucémie aiguë de la petite enfance pourraient être attribués à l'exposition au radon (Laurent et coll., 2013).

En France, les études réalisées à l'échelle métropolitaine ont été développées en deux temps différant à la fois :

- par la durée de la période considérée (une dizaine ou une vingtaine d'années) ;
- par la finesse des estimations des expositions : exposition moyenne au sein de 95 départements ou 348 zones d'emploi métropolitaines à partir des

campagnes de mesures réalisées par l'IRSN ou exposition modélisées à l'échelle des 36 626 communes par des méthodes géostatistiques à partir des données de ces campagnes en collaboration entre l'IRSN et le Centre de Géostatistique de l'École des Mines de Paris.

Deux études d'incidence portant sur une période d'une dizaine d'année (1990-1998 et 1990-2001), incluant 5 330 cas et réalisées à l'échelle des 95 départements ou 348 zones d'emploi ont évalué l'association potentielle de l'exposition résidentielle au radon avec la survenue d'une leucémie chez les enfants (Evrard et coll., 2005 ; Evrard et coll., 2006b). Il a été rapporté une association écologique modérée entre la concentration de radon et l'incidence de leucémie aiguë chez l'enfant, association statistiquement significative pour les leucémies myéloblastiques chez les enfants de moins de 10 ans ($P = 0,004$), mais sans association pour les leucémies lymphoblastiques ($P = 0,49$) (Evrard et coll., 2005).

Plus récemment, une étude d'incidence de plus grande envergure et sensiblement plus précise a été réalisée (Demoury et coll., 2017). Elle couvre une période de 20 ans (1990-2009) et porte sur 9 056 cas de leucémies de l'enfant. Elle est fondée sur une modélisation géostatistique des mesures de la concentration en radon, dans les domiciles, réalisées au niveau de finesse des 36 626 communes métropolitaines par l'IRSN en collaboration avec le Centre de Géostatistique de l'École des Mines de Paris. Cette étude ne met en évidence aucune association entre l'estimation de l'exposition résidentielle au radon et le risque de leucémie aiguë, quel que soit le sous-type de la pathologie leucémique et l'âge des enfants, avec des SIR très proches de 1 et nettement non significatifs. Les résultats de l'étude cas-témoins GEOCAP 2002-2007 sur l'association entre l'exposition au radon au domicile des 2 753 cas de leucémie aiguë et 30 000 témoins ne montrent pas non plus d'association de l'exposition au radon au diagnostic avec les leucémies de l'enfant (Demoury et coll., 2017).

Exposition aux rayonnements gamma cosmiques et telluriques

Les rayonnements gamma cosmiques proviennent de l'espace extra-terrestre et en particulier du soleil. L'exposition annuelle moyenne est de l'ordre de 0,28 mSv en France (Rannou et coll., 2006). Présents dans l'écorce terrestre, le thorium-232, l'uranium-235 et l'uranium-238 sont dotés de très longues durées de vie. Avec leurs produits de filiation, ces radionucléides sont responsables du rayonnement tellurique qui varie beaucoup selon la nature du sol et certains types de roches.

Les travaux successifs menés en France (Evrard et coll., 2006b ; Demoury et coll., 2017), couvrant de longues périodes et incluant de nombreux sujets, n'ont pas mis en évidence d'association entre l'exposition chronique aux rayonnements gamma naturels et la survenue d'une forme de leucémie infantile. Dans l'étude la plus récente et précise (Demoury et coll., 2017), les taux d'incidence standardisés (SIR) obtenus sur la période 1990-2009 pour l'ensemble des leucémies aiguës, les leucémies lymphoblastiques et les leucémies myéloblastiques, pour les différents groupes d'âge et en fonction des classes d'exposition aux rayonnements cosmiques et telluriques (nSv/h) dans les différentes municipalités, sont tous proches de l'unité. De même, l'étude cas-témoins GEOCAP sur l'association entre exposition aux rayonnements gamma d'origine cosmique et tellurique chez les 2 512 cas de leucémie aiguë et 27 263 témoins habitant dans une zone d'emploi où l'estimation de l'exposition a pu être calculée, ne montre aucun résultat significatif. Les résultats demeuraient inchangés lorsqu'étaient exclus les cas et témoins résidant à moins de 50 m d'une ligne à très haute tension ou habitant dans un périmètre de 5 km ou 20 km autour d'une centrale nucléaire.

Conclusion

Alors que l'exposition aux rayonnements ionisants à forte dose voire à dose modérée (au-dessus de 100 mSv) est reconnue comme étant un facteur de risque de survenue d'une leucémie aiguë chez l'enfant (Buffler et coll., 2005), la question demeure incertaine concernant les faibles doses, telles que l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle ou industrielle. Différentes études épidémiologiques ont analysé l'incidence des leucémies de l'enfant autour des sites nucléaires et quelques excès ont été trouvés, notamment sur le territoire britannique (Sharp et coll., 1996) et en Allemagne (Hoffmann et coll., 2007). Aucune hypothèse n'a été identifiée pour expliquer pleinement les associations observées. Parmi les études réalisées en France, celle de Sermage-Faure et coll. (2012) serait en faveur d'une possible augmentation du risque de leucémie aiguë chez les enfants résidant dans une zone proche d'une centrale nucléaire. Selon les auteurs, de telles observations pourraient être en lien avec des facteurs locaux spécifiques, mais la nature précise de ces facteurs et la réalité de leur influence sur les observations restent à établir.

S'agissant de l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle, les résultats des études réalisées en France ne semblent pas en faveur d'un rôle des expositions au radon ou aux rayonnements gamma cosmiques et telluriques dans les variations géographiques des taux d'incidence des leucémies de l'enfant.

Afin d'améliorer l'état des connaissances et affiner les conclusions, les résultats obtenus en France suggèrent, dans leur ensemble, de renforcer l'estimation des expositions de la population concernée, de rechercher des facteurs locaux pouvant expliquer l'augmentation d'incidence (facteurs démographiques dont la mobilité résidentielle, mode de vie, environnement, virus) et enfin de conduire des études collaboratives internationales à grande échelle.

RÉFÉRENCES

Buffler PA, Kwan ML, Reynolds P, Urayama KY. Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence. *Cancer Invest* 2005 ; 23 : 60-75.

Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, *et al.* Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National registry of childhood leukaemia and lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 2004 ; 13 : 97-103.

Demoury C, Marquant F, Ielsch G, *et al.* Residential exposure to natural background radiation and risk of childhood acute leukemia in France, 1990-2009. *Environ Health Perspect* 2017 ; 125 : 714-20.

Evrard AS, Hémon D, Billon S, *et al.* Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev* 2005 ; 14 : 147-57.

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* 2006a ; 94 : 1342-47.

Evrard AS, Hémon D, Billon S, *et al.* Childhood leukemia incidence and exposure to indoor radon, terrestrial and cosmic gamma radiation. *Health Phys* 2006b ; 90 : 569-79.

Hoffmann W, Terschueren C, Richardson DB. Childhood leukemia in the vicinity of the Geesthacht nuclear establishments near Hamburg, Germany. *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 947-52.

IARC. *Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans international agency for research on Cancer World Health Organization. Ionizing radiation, part 1: x- and gamma (γ)-radiation, and neutrons.* IARC, 2000.

Laurent O, Ancelet S, Richardson DB, *et al.* Potential impacts of radon, terrestrial gamma and cosmic rays on childhood leukemia in France: a quantitative risk assessment. *Radiat Environ Biophys* 2013 ; 52 : 195-209.

Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP, *et al.* Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology* 2008 ; 19 : 536-43.

Rannou A, Aubert B, Scanff P. *Exposition de la population française aux rayonnements ionisants*. Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire, 2006.

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.

Sharp L, Black RJ, Harkness EF, McKinney PA. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in the vicinity of nuclear sites in Scotland, 1968-93. *Occup Environ Med* 1996 ; 53 : 823-31.

Tong J, Qin LQ, Cao Y, *et al.* Environmental radon exposure and childhood leukemia. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2012 ; 15 : 332-47.

UNSCEAR. *Sources and effects of ionizing radiation: UNSCEAR 2000 report to the general assembly, with scientific annex*. Bernan Assoc, 2000.

White-Koning ML, Hémon D, Laurier D, *et al.* Incidence of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear sites in France, 1990-1998. *Br J Cancer* 2004 ; 91 : 916-22.