

Séminaire ASN

Risques de leucémies et exposition aux rayonnements ionisants

Mardi 9 juin 2015



COMPTE RENDU

Août 2015

S O M M A I R E

Avant-propos	4
Introduction et ouverture du séminaire	5

SESSION I LEUCEMIES ET EXPOSITIONS AUX RAYONNEMENTS IONISANTS

Généralités

Point sur les leucémies en France	7
Les différents types de leucémies de l'adulte et de l'enfant	10

Leucémies et expositions aiguës aux RI

Ionizing Radiation and Leukemia – Among Japanese Atomic Bomb Survivors..	13
Risques de leucémies après radiothérapie	15

Leucémies et expositions chroniques aux RI

Expositions chroniques aux rayonnements ionisants et leucémies chez l'adulte : Bilan des études épidémiologiques	19
---	----

SESSION II LEUCEMIES INFANTILES ET RAYONNEMENTS IONISANTS

Leucémies infantiles et radioactivité naturelle

Etudes françaises (GEOCAP...)	27
Synthèse des études internationales et nouvelle étude suisse	30

Leucémies infantiles et proximité des INB

Leucémies infantiles et proximité des INB : bilan des études nationales et internationales	33
Analysis of cancer risks in populations near nuclear facilities in the U.S.	37
Dosimétrie des rayonnements ionisants et leucémies - Calcul de la dose à la moelle	40
Conclusions du Workshop MELODI 2012.	43

Leucémies infantiles et scanner

Leucémies chez l'enfant et scanners : résultats récents et perspectives	45
---	----

Leucémies infantiles et autres facteurs de risques

Etiologie des leucémies de l'enfant – Présentation des études françaises initiées par l'INSERM	50
Etiologie des leucémies de l'enfant – Présentation des études initiées par BfS ...	54

SYNTHESE DU SEMINAIRE ET CLOTURE DE LA JOURNEE	57
--	----

Avant-propos

Pour préparer ses décisions relatives aux enjeux de sûreté nucléaire ou de radioprotection, l'ASN s'appuie sur des expertises techniques extérieures, étayées le cas échéant par des travaux de recherche, notamment celles de l'Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire (IRSN). L'ASN s'appuie également sur les avis et les recommandations de groupes d'experts provenant d'horizons scientifiques et techniques diversifiés.

Le souci constant d'une amélioration de la sûreté nucléaire et de la radioprotection demande à l'ASN d'être informée des résultats de recherche importants publiés dans les domaines d'activités qui la concernent. Dans cet objectif, l'ASN s'est dotée, en mai 2010, d'un comité scientifique ayant pour activité principale l'examen des orientations proposées par les services de l'ASN, sur les travaux de recherche à mener ou à approfondir dans les domaines de la sûreté nucléaire et de la radioprotection.

En outre, l'ASN est chargée et a la volonté de participer à l'information du public. Dans cet objectif, l'ASN développe divers supports d'information qui lui permettent d'informer de manière ciblée les médias et le grand public, mais également des publics « plus intéressés/concernés » par le domaine du nucléaire. Afin de s'assurer de cette mission, l'ASN a décliné des actions visant à informer le public et les groupes d'experts des résultats des travaux scientifiques menés dans différents domaines : groupes de travail pluralistes, séminaires scientifiques dans des domaines variés (pour exemple : imagerie médicale, post-accident nucléaire, radiosensibilité, coût d'un accident nucléaire).

Dans le prolongement des travaux menés par le groupe pluraliste « installations nucléaires de base et leucémies de l'enfant », l'ASN a organisé en 2015 un séminaire afin de faire le point sur le risque de leucémies lié aux rayonnements ionisants, chez l'enfant et chez l'adulte, en tenant compte des caractéristiques d'exposition, exposition aiguë ou chronique, irradiation externe ou interne, âge à l'exposition ... et également en faisant la synthèse des facteurs de risque autres que les radiations, connus ou suspectés.

Ce séminaire, organisé dans le cadre des Groupes permanents d'experts en radioprotection de l'ASN, a réuni les membres des GPRADE¹ et GPMED², les personnes ayant participé au comité de suivi « leucémies de l'enfant et RI », des représentants des organismes de recherche, de la DGS³, de l'INCa⁴, de l'InVS⁵ et des experts nationaux et internationaux.

¹ GPRADE : Groupe permanent d'experts en radioprotection, pour les applications industrielles et de recherche des rayonnements ionisants, et en environnement

² GPMED : Groupe permanent d'experts en radioprotection pour les applications médicales et médico-légales des rayonnements ionisants

³ DGS : Direction générale de la santé

⁴ INCa : Institut national du cancer

⁵ InVS : Institut de veille sanitaire

Introduction du séminaire

Jean-Christophe Niel

Directeur général de l'ASN

En introduction du séminaire, Jean-Christophe Niel précise l'objectif du séminaire, qui est de faire le point sur les connaissances actuelles sur le risque de leucémies chez l'enfant et l'adulte vis-à-vis des expositions aux rayonnements ionisants et de partager les connaissances entre les chercheurs, les membres du comité scientifique de l'ASN, les membres des GPRADE et GPMED ainsi que des membres d'associations. Cette journée s'inscrit dans le cadre des travaux du GPRADE qui, outre les avis rendus à l'ASN, a vocation également à s'interroger sur des sujets scientifiques et de recherche en lien avec son domaine d'expertise.

Jean-Christophe Niel insiste sur deux points fondamentaux pour l'ASN : l'intérêt porté aux questions de recherche et l'importance accordée à la pluralité des points de vue.

Intérêt de l'ASN pour les questions de recherche

La grande majorité des questions traitées par l'ASN ont un fondement scientifique et technique important. En outre, l'ASN considère qu'elle doit préparer dès à présent son activité des 10 ou 15 ans à venir et à ce titre, elle se doit d'identifier les « tendances » à venir notamment au travers des actions de recherche. Par conséquent, depuis plusieurs années, l'ASN investit les aspects plus scientifiques de son activité (notamment en lien avec la recherche).

C'est dans cette perspective que l'ASN a créé en 2010 un comité scientifique dont l'objectif est de produire des avis sur lesquels l'ASN s'appuie pour orienter des travaux ou programmes de recherche à mener, sans toutefois se substituer aux organismes de recherche. Il convient de noter que la loi relative à la transition énergétique pour la croissance verte introduit une mission pour l'ASN sur ce sujet et dote désormais cette activité de l'ASN d'un fondement législatif.

Importance accordée par l'ASN à la pluralité des points de vue

Jean-Christophe Niel rappelle également l'importance accordée par l'ASN à la valeur « transparence » mise en œuvre notamment au travers de l'implication de différentes parties prenantes dans des groupes pluralistes. Il est en effet indispensable pour l'ASN de disposer de plusieurs points de vue afin de mener à bien ses réflexions et prendre des positions. A ce titre, un certain nombre de travaux réalisés par des groupes pluralistes organisés par l'ASN ou en lien avec l'ASN ont eu lieu ces dernières années, dont certains sont en étroite relation avec le sujet risques de leucémies et rayonnements ionisants.

- 2010 : séminaire organisé par l'ASN sur l'augmentation des doses délivrées aux patients lors des examens d'imagerie médicale. Ce séminaire a permis à l'ASN de prendre des positions très opérationnelles sur l'application des principes de justification et d'optimisation associés à ces examens.
- 2011 : remise du rapport du groupe de travail pluraliste relatif aux installations nucléaires de base (INB) et les leucémies de l'enfant présidé par le Professeur Sommelet. Ce groupe de travail pluraliste (institutions, organismes d'expertise, milieux associatifs) constitué à l'initiative de l'ASN a permis de faire un état des connaissances et d'identifier des axes de

recherche à poursuivre notamment sur le risque de leucémies de l'enfant vivant à proximité des INB.

- 2013 : séminaire organisé par l'ASN portant sur la radiosensibilité individuelle. Ce séminaire a mis en évidence des pistes en termes de recherche.
- 2014 : séminaire organisé par l'ASN sur les méthodes d'évaluation du coût d'un accident nucléaire. Ce séminaire a également souligné les besoins en termes de recherche sur l'estimation du coût du risque nucléaire.

Enfin, Jean-Christophe Niel estime que les informations et débats de la journée amèneront très certainement l'ASN à prendre de nouvelles initiatives sur le sujet leucémies et rayonnements ionisants, en lien avec les activités de son comité scientifique.

Ouverture du séminaire

Jean-Paul Samain

Président du GPRADE

En ouverture du séminaire, Jean-Paul Samain se réjouit de la tenue de cette journée placée sous l'égide du GPRADE et consacrée aux risques de leucémies, notamment chez l'enfant, vis-à-vis de l'exposition aux rayonnements ionisants.

Jean-Paul Samain rappelle que le sujet suscite toujours beaucoup d'inquiétudes chez une partie de la population et amène régulièrement des controverses notamment dans la presse. Cela étant, de ces inquiétudes découlent d'importantes et vraies questions.

Les effets des rayonnements ionisants sur l'homme sont relativement bien connus comparativement à d'autres toxiques dits « CMR¹ », néanmoins tout n'est pas connu. Ce séminaire est ainsi l'occasion d'affiner et de compléter les connaissances et l'information des experts des GPRADE et GPMED dans un domaine très proche de leur domaine d'expertise. La démarche scientifique caractérisant l'expert rend en effet nécessaire de revoir régulièrement les données expérimentales sur lesquelles se basent ses opinions.

Cette journée est ainsi l'occasion de faire le point sur les leucémies telles qu'elles sont connues actuellement, et d'écouter des scientifiques du monde entier pour parler des données les plus récentes sur ce sujet.

Le séminaire reviendra sur les enseignements d'Hiroshima et Nagasaki enrichis malheureusement par d'autres accidents nucléaires qui constituent une des clés pour appréhender le sujet. Le risque de leucémies lié aux applications médicales (radiothérapie, scanner) sera largement abordé ainsi que les leucémies infantiles et les leucémies liées à l'exposition à la radioactivité naturelle.

Enfin, la synthèse élaborée par les deux rapporteurs permettra de tirer les enseignements de la journée.

¹ Certains agents chimiques ont, à moyen ou long terme, des effets cancérigènes, mutagènes ou toxiques pour la reproduction. Ils sont dénommés agents CMR

SESSION I : LEUCEMIES ET EXPOSITIONS AUX RAYONNEMENTS IONISANTS

Modérateur : *Dominique Laurier (IRSN)*

Généralités sur les leucémies

Point sur les leucémies en France

Marc Colonna

*Responsable du Registre du Cancer du département de l'Isère
Représentant de l'association des registres de cancer en France (FRANCIM)*

La présentation a pour objectif de fournir des éléments clé concernant l'épidémiologie descriptive des leucémies en France, en termes d'incidence et de survie, en distinguant différentes entités.

Afin de faire le point sur les leucémies en France, il faut tout d'abord parler des indicateurs épidémiologiques qui vont être utilisés. A partir d'un état sain, sous l'effet de différents facteurs de risque (personnels, génétiques, environnementaux, professionnels...), des personnes peuvent contracter un cancer. Le dénombrement de ces nouveaux cas de cancers permet d'obtenir **l'incidence** de la maladie. Deux autres indicateurs sont utilisés : la survie (personnes survivant au cancer après une période de temps donnée) et la mortalité (personnes décédant de la maladie). Les résultats présentés concerneront majoritairement l'incidence de la maladie et quelques résultats de survie afin de connaître le pronostic des différentes formes de la maladie.

Les données permettant de calculer ces indicateurs proviennent de 2 registres distincts :

- le registre des hémopathies malignes (RHNE) pour les enfants de moins de 15 ans. Ce registre existe depuis 1990 et couvre le territoire national ;
- les registres des cancers départementaux - généraux et spécialisés en hémopathies malignes, toute classe d'âge, (adultes et enfants) qui ont pour objectif de répertorier tous les cas de cancers diagnostiqués chez les habitants d'une zone géographique donnée (résidence au moment du diagnostic) quel que soit leur lieu de prise en charge.

Résultats

En ce qui concerne l'incidence du cancer, sur l'ensemble des classes d'âge, on estime en France à 355 000 nouveaux cas en 2012 tout sexe confondu. 90 % de ces cas concerne des tumeurs solides, 10 % des hémopathies malignes. En ce qui concerne l'incidence du cancer chez l'enfant, le nombre de nouveaux cas en 2012, est estimé à 1650, dont 65 % de tumeurs solides et 35 % hémopathies malignes. Les leucémies représentent 28 % de l'ensemble des nouveaux cas de cancers chez l'enfant contre 2,5 % chez l'adulte.

Les différentes entités utilisées pour décrire les leucémies ont évoluées dans le temps en fonction notamment de la disponibilité d'un niveau de détails dans la nomenclature et de l'évolution d'ordre clinique.

Les résultats sont présentés pour cinq entités de leucémie qui correspondent à la 3^{ème} édition de la classification internationale des maladies pour l'oncologie : leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI), leucémie aiguë myéloïde promyélocytaire, leucémie myéloïde chronique, leucémies aiguës myéloïdes et leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire. Les résultats présentés concernent l'incidence (fréquence des nouveaux cas) et la survie (en termes de survie nette, c'est à dire en termes de survie que l'on observerait si le cancer était la seule cause de décès).

La répartition des cas incidents selon les différentes entités n'est pas identique chez les adultes (83% des cas incidents correspondent à une leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire et à une leucémie aiguë myéloïde) et chez les enfants (83% des cas incidents correspondent à une leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs).

L'incidence des leucémies est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, quelle que soit l'entité de leucémie. L'incidence concerne tous les âges, y compris le « grand âge ». L'incidence de leucémie augmente jusqu'au « grand âge » (85 ans) quel que soit le type d'entité. Si un zoom est effectué sur l'entité leucémie/lymphome lymphoblastique chez les enfants on peut observer un pic d'incidence entre 2 et 4 ans. Ce pic est caractéristique de ce type de leucémie.

La structure de répartition des cas incidents est très différente selon l'entité. On distingue notamment les leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs pour lesquelles l'âge médian au diagnostic est de 17 ans et les leucémies lymphoïdes chroniques/lymphome lymphocytaire pour lesquelles l'âge médian est de 72 ans.

L'incidence a augmenté entre 1980 et 2012 pour les leucémies lymphoïdes chroniques/lymphome lymphocytaire et les leucémies aiguës myéloïdes. Elle est restée stable pour les leucémies/lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs (B, T ou SAI¹) et a baissé pour les leucémies myéloïdes chroniques. Quelle que soit l'entité, l'incidence se stabilise ou baisse entre 2005 et 2012. Chez les enfants, les leucémies aiguës lymphoblastiques ont augmenté chez les filles entre 7 et 14 ans alors que pour les garçons elles restent stables.

Il existe une variation de l'incidence interdépartementale chez les adultes² pour les leucémies lymphoïdes chroniques/lymphome lymphocytaire, les leucémies myéloïdes chroniques et les leucémies aiguës myéloïdes. Ces variations interdépartementales de l'incidence pour les leucémies sont du même ordre de grandeur que pour les autres cancers quelle que soit le type de leucémie.

Les leucémies ne sont globalement pas de bon pronostic, même si la survie s'est améliorée. Elle est très péjorative pour leucémies/lymphome lymphoblastique (survie nette à 5 ans de 35%) et les leucémies aiguës myéloïdes (survie nette à 5 ans de 19%). Le pronostic est meilleur pour les leucémies lymphoïdes chroniques/lymphome lymphocytaire (survie nette à 5 ans de 76%) et les leucémies myéloïdes chroniques (survie nette à 5 ans de 57%). La survie se dégrade avec l'âge. La survie à 5 ans chez les enfants est plus élevée que chez les adultes : la survie (globale) est de 82% pour les leucémies aiguës lymphoïdes et de 58% pour leucémies aiguës myéloïdes. La survie est meilleure chez les enfants

¹ SAI : sans autre indication

² L'analyse de la répartition chez les enfants n'est pas présentée car elle fait l'objet d'une communication spécifique lors du séminaire

de 1 à 9 ans puis décroît tout en restant meilleure que chez les adultes.

Conclusion

Les leucémies ne constituent pas un cancer très fréquent chez les adultes, notamment si on considère les différentes entités. Elles représentent par contre une forte proportion des cancers de l'enfant.

La répartition des cas selon les entités est très différente entre les enfants (Leucémie/lymphome lymphoblastique à cellules précurseurs) et les adultes (leucémie aiguë myéloïde et leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire). Les leucémies concernent tous les âges.

Les leucémies ne constituent pas un cancer de bon pronostic. La survie des leucémies aiguës est basse (survie de 19% pour les LAM à 5 ans). Les facteurs de risque connus pour les leucémies sont peu nombreux. Le poids des leucémies chez les enfants et le pronostic moyen de ce cancer, particulièrement chez les adultes, justifient le développement en termes de recherche étiologique.

Sources utilisées pour cette présentation

- Base de données des registres du cancer : Calvados, Cote d'Or, Doubs, Gironde, Hérault, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Orne, Bas-Rhin, Haut-Rhin, Somme, Tarn et Vendée.
- Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A-S, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 122 p.
- Monnereau A, Remontet L, Maynadié M, Binder-Foucard F, Belot A, Troussard X, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1980 et 2012. Partie 2 – Hémopathies malignes. Saint-Maurice (Fra) : Institut de veille sanitaire, 2013. 88 p.
- Les cancers en France, Les Données, INCa, janvier 2014. Collection Les Données, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, janvier 2015.
- Dynamique d'évolution des taux de mortalité des principaux cancers en France. Collection Rapports et Synthèses, ouvrage collectif édité par l'INCa, Boulogne-Billancourt, nov 2010.
- Grosclaude P, Remontet L, Belot A, Danzon A, Rasamimanana C, Bossard N. Survie des personnes atteintes de cancer en France, 1989-2007 - Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire ; 2013. 412 p.
- S. Goujon-Bellec, Mollie A, Rudant J, Guyot-Goubin A, Clavel J. Time trends and seasonal variations in the diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia in France. *Cancer Epidemiology* 37 (2013) 255–261.

Classification des leucémies

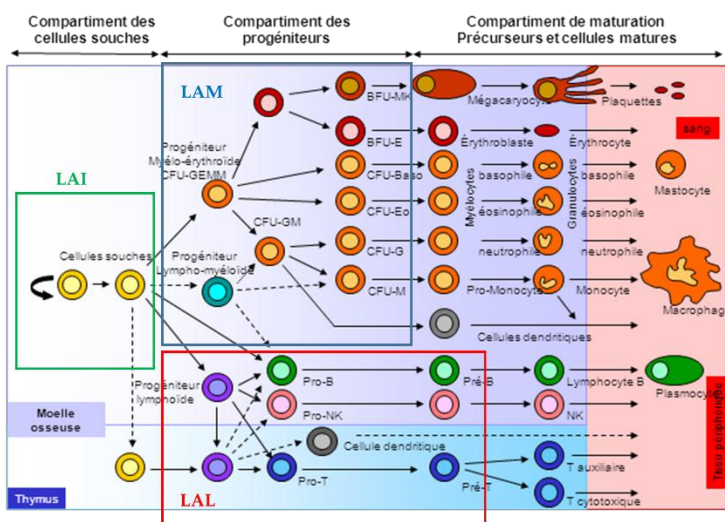
Marc Maynadié

Registre des homéopathies malignes de Côte d'or
EA4184, Université de Bourgogne-Franche-Comté

Les leucémies aiguës sont des affections caractérisées par la présence dans la moelle osseuse et/ou le sang de cellules malignes appelées « blastes ». Il s'agit de proliférations malignes développées à partir des cellules plutôt immatures des lignées lymphoïdes ou myéloïdes. Elles sont connues depuis très longtemps (Le terme de « leucémie » a été créé par Virchow en 1847) mais leur démembrement systématisé ne date que de la fin des années 1970 avec la publication de la classification Franco-Américano-Britannique (FAB) qui décrivait trois formes développées à partir du tissu lymphoïde et 7 puis 8 formes à partir du tissu myéloïde. Cette classification a été très largement utilisée dans le monde jusqu'en 2000. Entre temps, le développement rapide des techniques de cytométrie en flux, de culture de cellules, de cytogénétique et de biologie moléculaire ont permis d'affiner cette classification par le regroupement de certaines entités et l'individualisation de nouvelles entités. L'OMS a ainsi publié une nouvelle classification internationale en 2000, modifiée en 2008. Cette classification relie chaque entité à un stade du développement physiologique des lignées hématopoïétiques puis les individualise en fonction des anomalies cytogénétiques ou moléculaires récurrentes donc d'un mécanisme physiopathologique.

On distingue deux grandes familles de leucémies aiguës : les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et les leucémies aiguës myéloïdes (LAM).

À l'origine du tissu hématopoïétique, une seule cellule souche totipotente qui se divise en deux cellules souches. L'une va donner naissance à tout le tissu myéloïde et l'autre à tout le tissu lymphoïde. Chacune de ces cellules souches va se séparer en différentes lignées (au moins 5 lignées pour le tissu myéloïde et 3 pour le tissu lymphoïde). À partir de ces 2 tissus, il va y avoir développement possible de leucémies aiguës ou chroniques.



Pour remettre en perspective (schéma ci-contre), la cellule souche (compartiment des cellules souches) va être capable de donner une prolifération maligne (leucémie aiguë indifférenciée - LAI) et ensuite dans le compartiment cellulaire des progéniteurs, il y aura prolifération aiguë myéloïde. Après les progéniteurs (stade précurseurs ou cellule mature), il n'y a plus de leucémies aiguës. C'est identique pour le tissu lymphoïde (cellules B, T, NK). En ce qui concerne les leucémies chroniques, la leucémie myéloïde

chronique se développe à partir du progéniteur myéloïde. La leucémie lymphoïde chronique se développe un peu plus tard dans la maturation.

Ces leucémies sont séparées car ce sont des tissus qui ont des fonctions différentes dans l'organisme (Ex. le tissu lymphoïde assure la défense de l'organisme). Les proliférations s'effectuent dans de endroits différents, pour le tissu myéloïde la moelle osseuse et pour le tissu lymphoïde, la moelle, la rate, les ganglions... Ce sont donc 2 pathologies différentes.

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont surtout présentes chez l'enfant. Elles sont de bon pronostic chez l'enfant (survie nette à 5 ans de 90%). Ce sont des proliférations lymphoïdes développées à partir de précurseurs de la lignée B (70%) ou plus rarement de la lignée T dans les pays occidentaux. Les LAL et les lymphomes lymphoblastiques sont les mêmes maladies avec une présentation clinique différente. Parmi les LAL B on distingue 7 formes avec des anomalies cytogénétiques récurrentes i.e. t(9;22)(q34;q11.2) ; t(v;11q23) ; t(12;21)(p13;q22) ; hyperdiploïdie ; hypodiploïdie ; t(5;14)(q31;q32) ou t(1;19)(q23;p13.3) mais également des formes sans anomalie cytogénétique récurrente. La rareté des LAL T fait que l'on est pour l'instant incapable d'identifier précisément des formes distinctes sur le plan physiopathologique ou clinique.

Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) sont surtout des affections de l'adulte plutôt âgé. Elles sont de mauvais pronostic avec une survie nette à 5 ans de 20%. Les LAM sont divisées en quatre grandes catégories avec une hiérarchisation des critères. Il y a tout d'abord celles qui sont associées à des anomalies cytogénétiques récurrentes, puis celles qui se présentent avec des dystrophies cellulaires ou signes de dysmyélopoïèse, celles qui sont secondaires à une exposition à un agent thérapeutique au pouvoir leucémogène (chimio ou radiothérapie) et enfin celles qui sont caractérisées uniquement par la lignée impliquée ou « Autres ». Les LAM à anomalie cytogénétique récurrente sont au nombre de sept mais deux formes supplémentaires associées à une anomalie moléculaire sont proposées. Il s'agit des formes avec t(8;21)(q22;q22) ; avec inv(16) ou t(16;16)(p13;q22) ; avec t(15;17)(q22;q12) ; avec t(6;9)(p23;q34) ; avec inv(3) ou t(3;3)(q21;q26.2) ; avec t(1;22)(p13;q13) ; avec une mutation de NPM1 et enfin avec une mutation de CEPB α . Parmi les formes dites « Autres », on identifie neuf formes selon que les lignées granuleuses, monocytaire, érythrocytaire et mégacaryocytaire sont impliquées. La LAM la mieux connue est la LA promyélocytaire avec t(15;17)(q22;q12). Elle présente un aspect cytologique et un tableau clinique particulier. Un traitement a été mis en place pour cette LAM qui permet la différenciation des cellules matures et leur mort. Ces LA sont de très bon pronostic.

La classification OMS de 2008 individualise également les proliférations malignes myéloïdes survenant chez un enfant atteint d'un syndrome de Down (trisomie 21), les formes sarcomateuses ou tissulaires des LAM, les proliférations des cellules dendritiques plasmocytoïdes et enfin les proliférations dont il est difficile voire impossible d'affirmer la nature de la lignée impliquée.

Les leucémies myéloïdes chroniques (LMC), sont des affections du sujet de la cinquantaine. Elles sont caractérisées par des anomalies moléculaires (t(9;22)(q34;q11) et mutation des gènes BCR-ABL. Ces deux gènes juxtaposés sont fonctionnels et sont responsable de la synthèse d'une néo protéine à activité tyrosine kinase qui est à l'origine de la prolifération des cellules. Un traitement anti tyrosine kinase a transformé le pronostic de cette maladie (80% de survie à 10 ans). Le risque de LMC est augmenté en cas d'exposition aux radiations.

Echanges avec les participants

A la suite de cette première partie portant sur « les généralités sur les leucémies », des précisions ont été apportées en réponse aux questions des participants.

Délai moyen d'apparition d'une leucémie aigüe après exposition aux rayonnements ionisants

Le délai moyen d'apparition d'une leucémie aigüe après exposition aux rayonnements ionisants est de 4 à 5 ans, elle peut même apparaître plus précocement dans certains cas.

Pertinence de la séparation des leucémies de l'enfant (jusqu'à 15 ans), des leucémies du jeune adulte

Vouloir séparer les leucémies de l'enfant (jusqu'à 15 ans) des leucémies du jeune adulte n'est pas forcément pertinent en termes d'âge mais par contre, il est important de ne pas mélanger les leucémies aigües myéloïdes des leucémies aigües lymphoïdes car elles ne répondent pas aux mêmes mécanismes, aux mêmes tissus...

La courbe d'incidence des leucémies aigües lymphoblastiques montre un pic plutôt chez le jeune enfant (2-5 ans), puis un creux notamment vers 15 ans. On peut se demander s'il est donc pertinent d'aller jusqu'à 17 ans pour étudier les leucémies aigües de l'enfant.

La recommandation actuelle consiste à étendre la notion pédiatrique jusqu'à 18 ans voire 20 ans pour des questions de prise en charge (en effet la survie est meilleure à partir du moment où il y a une prise en charge pédiatrique de ces jeunes). Sur le plan des anomalies génétiques ou cytogénétiques, il s'agit bien des mêmes leucémies rencontrées chez l'enfant ou le jeune adulte mais qui deviennent beaucoup plus rares chez le jeune adulte.

Ionizing Radiation and Leukemia Among Japanese Atomic Bomb Survivors

David Richardson

*Department of Epidemiology
University of North Carolina at Chapel Hill – US*

L'objectif de la présentation est de fournir des éléments sur la méthodologie de l'étude sur les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki et de faire le point sur les conclusions qui en ont été tirées. Il est à noter que cette étude sur les risques de leucémies suite à l'exposition aux radiations provenant des bombes atomiques apporte des réponses, mais des questions perdurent.

Des bombes atomiques de faible puissance¹ (16 et 321kt) ont été larguées près du centre de deux villes qui comprenaient entre 250000 (Nagasaki) et 350000 (Hiroshima) habitants.

Deux ans après les bombardements (1947), une commission (Atomic Bomb Casualty Commission) a été créée aux Etats Unis pour étudier les effets des radiations sur les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki.

Les conséquences des bombardements atomiques ont été de deux types : immédiats et différés. On a constaté 70000 morts immédiats pour Nagasaki et entre 110000 et 140000 à Hiroshima dans la zone proche de l'hypocentre (soit > 60 % de la population résidant dans les 1 km).

Les premiers effets retardés ont été observés dans les années suivantes.

Parmi les premières observations, on a noté :

- l'existence d'un excès de leucémies chez les survivants ;
- ces excès de leucémies (leucémies myéloïdes) étaient observés rapidement dans les quelques années suivant les bombardements.

La Life Span Study (LSS), est une étude qui a été réalisée sur les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki. Elle inclut 86611 personnes qui résidaient à Hiroshima et Nagasaki au moment du bombardement et qui étaient toujours vivants lors du recensement de 1950 effectué par les autorités japonaises.

Suite au recensement, une liste de personnes avait été établie. Des interviews des personnes avaient permis de recueillir des informations sur leur position exacte lors du bombardement allant jusqu'à leur position dans les pièces dans les maisons. Des données sur les caractéristiques des maisons (plan, matériaux...) étaient également disponibles.

Avant les bombardements, les Américains avaient cartographié avec précision les villes cibles (niveau quartier et même maisons). De ce fait, une localisation précise des habitants par rapport au point d'impact des bombes pouvait être réalisée et une reconstitution des doses reçues par les habitants

¹ La puissance actuelle des bombes atomiques est de l'ordre de la méga tonne

devenait possible. Chaque survivant pouvait être visualisé sur une carte sur laquelle apparaissait des codes couleur fonction de la dose de radiation estimée allant de 1 Gy et plus à 5 mGy pour les zones les plus éloignées (3km de l'hypocentre). Durant ces années les seules données disponibles étaient celles de la mortalité due aux leucémies.

La première étude a étudié l'association entre la mortalité due aux leucémies et la dose estimée de radiation. Entre les années 1950 et 2000, il a été observé 300 morts par leucémie (un peu moins du tiers sont en excès et dus aux rayonnements ionisants). Les résultats montrent une association très forte entre mortalité et dose reçue. Les ratios observés sont de 1,4 pour 0,1 Gy, de 3,3 pour 0,5 Gy, 6,7 pour 1 Gy et 17,3 pour 2Gy. La relation dose effet était de nature linéaire quadratique.

La fraction de morts par leucémies due aux radiations a été estimée sur la période 1950 à 2002. Cette proportion « excès de mort/total observé » varie avec la dose reçue à la moelle et est de 45 % aux plus faibles doses à 86 % d'excès pour les doses supérieures ou égales à 1 Gy. Pour la dose de 1 Gy, l'excès de risque est très important chez les enfants qui étaient âgés de moins de 10 ans lors du bombardement avec un pic dans les 10 ans suivant l'exposition. Les effets observés diminuent au cours du temps mais après 60 ans et même 70 ans après le bombardement (étude 2000-2010) il existe toujours un risque plus élevé de leucémies chez les survivants d'Hiroshima et Nagasaki.

Une analyse a été réalisée sur les différents types de leucémies myéloïdes (aiguës ou chroniques). Un excès a été montré pour tous les types de leucémies. L'excès apparaît en premier pour les leucémies myéloïdes mais l'incidence des autres leucémies augmente avec le temps (leucémies myéloïdes chronique, leucémies lymphoïdes aiguës).

En résumé, les études sur les survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki ont montré que :

- la mortalité par leucémie est associée à la dose de rayonnements reçue ;
- l'excès de risque relatif de leucémies diminue avec le temps depuis l'exposition ;
- la fraction de leucémies en excès étaient plus prononcés chez les enfants qui avaient été exposés lors des bombardements et diminuait, sans disparaître dans les observations les plus récentes.

Risques de leucémies après radiothérapie (RT)

Pierre Bey

Professeur émérite de Cancérologie-Radiothérapie, Université de Lorraine

Institut Curie, Paris

L'effet leucémogène des radiations ionisantes est reconnu de longue date, le rôle leucémogène de la radiothérapie (RT) utilisée comme traitement d'un cancer est démontré depuis le début des années 1970's dans la maladie de Hodgkin, cancer hautement curable dès cette époque. Quelques exemples existaient après RT pour des affections non cancéreuses.

Néanmoins, ce risque est assez difficile à quantifier, pour plusieurs raisons :

- Une définition variable dans le temps des types leucémiques rapportés, qui comprend le plus souvent les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) et les syndromes myélodysplasiques (SMD)
- Une expression variable du risque (incidence, mortalité, RR, SIR, ERR, ERA, HR, risque actuariel à x ans ...) ne simplifiant pas les comparaisons
- L'inclusion des leucémies radio-induites dans le vaste ensemble des cancers apparaissant après traitement d'un premier cancer, avec des causes très diverses (prédisposition génétique, facteurs environnementaux), parfois intriquées, en particulier pour certaines chimiothérapies (CT) et la rareté des études qui ne concernent que la RT
- L'évolution des techniques de RT avec le temps, entraînant des modifications des volumes et doses au niveau de la moelle osseuse.

Les études publiées, rétrospectives, couvrent souvent plusieurs dizaines d'années et si cela entraîne une certaine variation des résultats bruts, les tendances observées sont cohérentes.

L'augmentation des taux de rémission des cancers et de l'espérance de vie des patients en rémission, leur meilleur suivi après traitement entraîne un intérêt croissant pour les effets tardifs, multipliant les études sur les seconds cancers dont les leucémies représentent au maximum quelques %.

Les leucémies induites résultent de l'action des rayonnements sur les cellules souches de la moelle osseuse, répartie dans l'ensemble des os chez le jeune enfant et plus limitée chez l'adulte. Après RT corporelle totale (irradiation thérapeutique pour greffe de moelle), la dose létale 50 est chez l'homme aux environs de 4 Gy en 1 séance, la mort survenant par l'atteinte de la moelle osseuse (aplasie médullaire). A 10 Gy, la mortalité par aplasie est de 100%. Après irradiation corporelle en un temps court n'entraînant pas le décès, le risque de leucémie est apparu élevé.

Après RT localisée, seul un secteur limité de la moelle osseuse est irradié, variable selon la localisation traitée. La dose reçue par la moelle osseuse est très variable selon la localisation du cancer initial, la dose au volume cible et la technique de RT employée.

On peut étudier les leucémies secondaires après RT de plusieurs façons :

- **à partir de cohortes de leucémies après traitement d'un 1^{er} cancer** : plusieurs études montrent que les « leucémies » secondaires s'observent entre 55 et 60 ans, 3 à 9 ans après le traitement, qu'elles ont plus d'anomalies cytogénétiques que les leucémies *de novo* (les leucémies induites par la seule RT seraient plus proches des leucémies *de novo*), que les cancers initiaux sont divers, que la RT est retrouvée seule à l'origine dans 15 à 30% des cas et associée à la CT dans 30 à 40% des cas. Le pronostic est plus péjoratif avec une survie souvent < à 10%.

- **à partir de l'étude au long cours de différentes localisations cancéreuses**
L'exemple de la maladie de Hodgkin est significatif des complexes interactions avec la CT: après RT étendue + CT (avec alkylants), on observe 5,4% de leucémies secondaires, après CT seule (avec alkylants) : 2,8% et après RT étendue seule : 0,3%.
De même dans le cancer du sein, (très fréquent, survie >85%, RT dans > 80% des cas), on retrouve un risque relatif (RR) de leucémie après CT + RT adjuvantes qui peut atteindre 17, un RR de 3 à 4 après CT seule et d'environ 3 après RT seule.
On retrouve un effet leucémogène modéré de la RT pour différentes autres tumeurs solides : cancers du col et du corps utérin, cancer du testicule. Pour d'autres, comme le cancer de la prostate, ce risque n'est pas évident.
Chez l'enfant, si la RT double globalement le risque de second cancer, cela concerne les tumeurs solides. Le risque de leucémie est faible et n'apparaît, dans la plupart des séries, pas augmenté par la RT. On est donc très loin des estimations faites à partir des données d'Hiroshima et Nagasaki.

- **à partir de l'étude de différentes techniques de RT**
Une étude a montré un RR de leucémie de 1,7 après RT pelvienne, indépendamment du cancer traité.

Si les techniques modernes de RT permettent de mieux conformer la dose dans le volume cible réduisant les doses aux organes à risque de voisinage, certaines (tomothérapie ou modulation d'intensité) peuvent augmenter le volume de tissus sains, dont la moelle osseuse à distance du volume cible, qui reçoivent de faibles ou très faibles doses. Il y a beaucoup de discussions sur le risque de seconds cancers en général et secondes leucémies susceptibles d'être induites par ces faibles doses. Il s'agit pour l'instant essentiellement de modélisations. Au total, les leucémies après RT pour cancer, imputables à la seule RT, seraient une éventualité peu fréquente. Ceci est probablement lié à l'action stérilisante de la RT sur les cellules souches dans le secteur de moelle osseuse irradié à forte dose et par les possibilités de repopulation à partir de cellules souches venant de secteurs non irradiés.

Echanges avec les participants

Dose à la moelle

La plupart des études présentées ont considéré la dose moyenne à la moelle, alors qu'un patient reçoit à la fois des doses fortes et des doses faibles. Qu'en est-il des développements en cours pour la prise en compte de cette variation de gradient de dose ?

Quand on fait de la radiothérapie externe pour un cancer, une partie de la moelle osseuse est irradiée avec des doses fortes, et ensuite on a tout un gradient de doses (gammes de doses) appliqué sur une partie de la moelle osseuse. Comment exprimer la dose reçue par la moelle osseuse dans ces conditions ? Les données disponibles dans la littérature sont très variables et par conséquent les chiffres donnés pour l'estimation de la dose à la moelle osseuse doivent être considérés avec beaucoup de prudence. En outre très peu d'études ont reconstitué très précisément la dose reçue en différents points de la moelle osseuse et fait une estimation ensuite de la dose intégrale reçue, cela reste un phénomène très compliqué. De plus, la moelle osseuse ne fait pas partie des organes à risques pour le radiothérapeute (cela l'a été quand on irradiait de très grands volumes, à cause des effets immédiats observés pendant l'irradiation, tels que leucopénie ou thrombopénie), depuis longtemps on ne se préoccupe plus des effets secondaires immédiats en dehors des associations à la chimiothérapie. Cela reste un problème difficile.

Protonthérapie versus rayons X

Existe-t-il une étude comparative concernant le risque de survenance de cancers secondaires y compris de leucémies entre une protonthérapie (technique beaucoup plus ciblée qu'une technique à rayons X) et une technique à rayons X ?

Le nombre de patients traités par protonthérapie reste relativement modeste (environ 100 000 patients traités), et par conséquent il n'existe pas beaucoup d'études sur le risque de second cancer. Une seule étude réalisée à Boston a montré que globalement le risque de cancers secondaires après protonthérapie est moins élevé.

Pour les leucémies, c'est plus compliqué, car il y a deux façons de produire des protons : façon « classique » avec une production de neutrons variable selon les appareillages, les discussions dans la littérature sur le sujet montrent que cette production de neutrons pourrait amoindrir, voire pourrait annuler le bienfait des protons (on irradie moins de tissus, mais on produit des neutrons), alors que les nouvelles techniques avec balayage de production des protons produisent moins de neutrons, voire pas du tout. Il apparaît donc assez difficile d'avoir des études sur ce sujet tant que l'on n'a pas de techniques comparables.

Etudes sur survivants d'Hiroshima et Nagasaki

Un pic d'incidence de certains types de leucémies a été observé pour les enfants en bas âges (2 à 5 ans). Or, les études sur les effets des bombes de Hiroshima et Nagasaki montrent que les données ont été collectées à partir de 1950, et donc 5 ans après les explosions soit par conséquent une perte d'information importante pour quantifier le risque. Que peut-on en dire ?

Effectivement, un des problèmes de ces études réside dans le fait que celles-ci n'ont débuté de façon systématique que dans les années 1950, et donc qu'un certain nombre d'informations sont manquantes. On peut par conséquent se demander ce qui est arrivé aux enfants qui ont été exposés à de jeunes âges et qui n'ont pas survécus dans les années 50. Le même problème a persisté dans les années suivantes.

Les études sur les survivants des bombardements sont très importantes pour les épidémiologistes qui s'intéressent aux effets des RI mais des questions sur les effets très précoces d'une exposition aux RI ou sur les effets d'une l'exposition à des faibles doses de RI persistent.

A partir de ces études sur les survivants des bombardements, peut-on avoir des éléments sur l'existence d'un seuil (50 mSv pour les enfants et 100 mSv pour les adultes) en dessous duquel on n'observerait pas d'impact ? De plus une exposition à 200 mSv en une fois est-elle équivalente à la même exposition répartie sur 6 semaines ?

Le risque de leucémies a été étudié sur les survivants vivant près de l'impact de la bombe et dans des zones plus éloignées. L'analyse a montré un risque relatif important pour les personnes qui étaient proches de l'impact, ce risque diminuant progressivement avec la distance. Le problème est que la puissance de ce type d'étude diminue quand on exclut les populations les plus exposées. De plus, des facteurs liés aux zones habitées seraient à prendre en compte (niveau socio-économique, éducation, emploi ...).

En ce qui concerne la question sur le fractionnement, aucune réponse ne peut être apportée par ces études. En effet, les études réalisées sur les survivants d'Hiroshima et Nagasaki avaient pour objet d'étudier les effets (rayonnements gamma et neutrons) dus à l'explosion d'une bombe (exposition flash). L'effet des radiations apparues après l'explosion (radiations liées à de la contamination résiduelle par exemple à la contamination des sols), n'était pas l'objet de l'étude.

On constate que le risque de leucémies n'a pas complètement disparu chez les survivants des explosions. Peut-on penser que les expositions médicales de cette population pourraient expliquer le fait que le risque de leucémies n'ait pas complètement disparu ? Il convient de noter que les expositions liées aux examens médicaux sont particulièrement élevées au Japon comparativement à d'autres pays.

A ce jour aucune investigation n'a été faite sur ce point. Il semblerait que l'exposition médicale des différents groupes de population (proches ou éloignés du lieu de l'explosion) serait similaire. Néanmoins le biais potentiel introduit par les examens médicaux tels que les scanners n'a pas été étudié.

Il est intéressant de noter que la majorité des leucémies qui apparaissent après traitement de radiothérapie, apparaissent entre 2 à 10 ans après celle-ci, qu'il persiste toujours un excès de risque de leucémies très tardif qui ne disparaît jamais totalement chez les patients qui survivent à long terme. On sait que ces patients qui ont eu un premier cancer ont une surveillance étroite avec beaucoup d'exams. Une étude sur ce sujet pourrait être intéressante.

Expositions chroniques aux rayonnements ionisants et leucémies chez l'adulte : bilan des études épidémiologiques

Klervi Leuraud

Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire

Les études épidémiologiques sur les survivants des bombardements de 1945 d'Hiroshima et Nagasaki, et notamment la Life Span Study (LSS), ont permis de décrire et de quantifier les risques radio-induits de leucémie dans le contexte d'une exposition aiguë délivrée à un fort débit de dose de rayonnements γ et de neutrons (Richardson et coll. 2009, Hsu et coll. 2013). Ces études ont montré une augmentation significative du risque de leucémie non lymphoïde chronique associée aux rayonnements ionisants (RI) dans la LSS.

L'élaboration des normes de radioprotection pour le public et les travailleurs vis à vis du risque radio-induit de leucémie est aujourd'hui encore basée sur les coefficients de risque issus de la LSS (CIPR 2007). Cependant, le public et les travailleurs sont exposés de façon chronique ou répétée à de faibles doses délivrées à de faibles débits de dose de RI de différentes natures (α , β , γ , X, ou neutrons), selon un schéma d'exposition très différent des expositions reçues par les survivants des bombardements atomiques.

Depuis une vingtaine d'années, des études épidémiologiques se sont mises en place dans des populations directement pertinentes pour étudier les risques radio-induits de cancers associés à des expositions chroniques chez les adultes. Ces études concernent les travailleurs de l'industrie nucléaire dans le cadre d'une exposition professionnelle, les populations riveraines de la rivière Techa dans le cadre d'une exposition environnementale d'origine industrielle et les populations exposées dans des régions de radioactivité naturelle élevée.

Les travailleurs du nucléaire, c'est-à-dire de l'industrie électro-nucléaire (extraction et enrichissement du combustible, production d'énergie nucléaire), des applications militaires ou de la recherche, constituent des populations bien définies qui sont suivies dans le temps de façon précise, parfois depuis les années 40. Ces travailleurs peuvent être exposés à des rayonnements ionisants (RI) de différentes natures selon leur activité professionnelle : exposition externe principalement aux rayonnements X ou γ (travailleurs du cycle), contamination interne par divers radionucléides (plutonium chez les travailleurs de Mayak, descendants du radon et uranium chez les mineurs d'uranium).... Ces travailleurs bénéficient d'une surveillance réglementaire vis-à-vis de leur exposition aux RI. Ces données de surveillance permettent de reconstituer les doses de RI reçues par chaque travailleur au cours de leur carrière.

Une des premières études internationales de grande ampleur ayant pour objectif d'estimer le risque de cancer, dont le risque de leucémies, après une exposition externe chronique à de faibles doses de RI a été réalisée dans les années 2000 (Cardis et al. 2007). Cette étude, coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), a assemblé les données de cohortes de travailleurs de 15 pays en se basant sur un protocole commun et une méthodologie commune pour les calculs des doses, avec notamment une prise en compte des erreurs de mesure. Plus de 407 000 travailleurs

embauchés au moins un an dans l'industrie nucléaire, ayant fait l'objet d'une surveillance dosimétrique individuelle et principalement exposés à des rayonnements X ou γ , ont ainsi été intégrés à la cohorte conjointe. La dose cumulée moyenne était de 19 mSv et 90 % des individus avaient une dose cumulée inférieure à 50 mSv. L'excès de risque relatif par Sievert (ERR/Sv) pour les leucémies non lymphoïdes chroniques était de 2,0 mais non significatif et associé à une large incertitude. En effet, malgré un effectif élevé, l'étude présentait une puissance limitée du fait du faible nombre de décès observés dans une population encore jeune en fin de suivi (46 ans).

Depuis l'étude 15-pays, certaines cohortes ont été mises à jour avec un suivi plus long. En 2009, les résultats de l'étude de plus de 174 000 travailleurs du nucléaire britanniques ont été publiés (Muirhead et coll. 2009). Cette étude de mortalité et d'incidence des cancers a été réalisée sur la période 1946-2001 avec une durée moyenne de suivi de 24 ans, un âge moyen en fin de suivi de 54 ans et une dose cumulée moyenne individuelle de 25 mSv. Une augmentation significative du risque de leucémie non lymphoïde chronique en association avec la dose de RI a été observée, à la fois pour la mortalité (ERR/Sv = 1,7 ; 90%IC : 0,06–4,3) et pour l'incidence. Il a été observé un excès significatif pour les leucémies myéloïde chroniques mais pas d'augmentation significative pour les autres sous types de leucémies, ni pour les leucémies lymphoïdes chroniques.

Récemment, les résultats d'une étude de mortalité portant sur une cohorte de 120 000 travailleurs américains suivis en moyenne 34 ans entre 1943-2005, avec un âge moyen en fin de suivi de 65 ans et une exposition cumulée de 20 mSv sur ensemble de la carrière, ont été publiés (Shubaueur-Berigan et coll, 2015). Le coefficient de risque estimé pour les leucémies non lymphoïdes chroniques était cohérent avec les résultats de l'étude britannique (ERR/Sv = 1,7; 95%IC : -0,22–4,7) même si l'excès de risque n'était pas significatif.

Un nouveau projet international a été mis en place en 2011 qui assemble les données des cohortes française, britannique et américaine, selon un protocole semblable à celui de l'étude « 15-pays ». L'étude INWORKS, coordonnée par le CIRC, inclut 308 297 travailleurs surveillés pour une exposition externe aux RI et vise à étudier les risques de pathologies cancéreuses et non cancéreuses associés à une exposition à de faibles doses et faibles débits de dose de RI. Les premiers résultats concernent le risque de leucémie et seront publiés dans les semaines à venir¹.

La comparaison des résultats des différentes études menées sur les travailleurs du nucléaire montre une cohérence dans les estimations du risque de leucémie non lymphoïde chronique associé à l'exposition externe aux RI, même si ces estimations restent parfois associées à une incertitude encore large. En conclusion, ces études montrent un excès de risque de leucémies même pour des doses faibles. Cet excès de risque est de plus comparable à celui observé dans la cohorte des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki pour les hommes âgés de 20 à 60 ans au moment des bombardements (une population comparable à celle des travailleurs en termes d'âge à l'exposition).

D'autres études ont porté sur des populations de travailleurs spécifiques. C'est le cas des études portant sur **les travailleurs de l'usine de Mayak** en Russie (Shilnikova et coll. 2009). Cette usine dédiée à la fabrication de plutonium pour usage militaire après la Seconde Guerre Mondiale a ensuite été aménagée en usine de traitement du combustible nucléaire usagé. Les travailleurs de Mayak sont surveillés pour une exposition externe aux photons, mais peuvent l'être également pour des contaminations internes potentielles dues notamment à la manipulation de plutonium. Le suivi de plus de 21 000 travailleurs a montré une association entre le risque de leucémie non lymphoïde

¹ Les premiers résultats de l'étude INWORKS ont été publiés dans le journal *Lancet Haematology* le 22 juin 2015. La note d'information de l'IRSN du 23 juin 2015 relative à la publication de cette étude est annexée au résumé de cette présentation.

chronique et les radiations externes. De plus, la prise en compte de l'information sur la contamination interne ne modifiait pas cette relation.

Les **mineurs d'uranium** constituent également une population de travailleurs exposés aux RI. Les premières études menées sur les mineurs se sont principalement intéressées à l'exposition au radon (et ses descendants à vie courte) puis, plus récemment, ont pris en compte les autres expositions radiologiques des mineurs, à savoir les rayonnements γ et les descendants à vie longue de l'uranium. Les études qui se sont intéressées au risque de leucémie chez les mineurs d'uranium donnent des résultats divergents (Tomasek and Malatova 2006, Mohner et coll. 2010, Zablotska et coll. 2014). Il est à noter néanmoins qu'un risque élevé de leucémies a été observé chez les mineurs ayant une durée d'emploi élevée. L'association avec l'exposition cumulée au radon n'est pas confirmée et des interrogations subsistent sur l'effet sur le risque de leucémie des différentes sources de rayonnements contribuant à l'exposition des mineurs (radon, γ , poussières d'uranium).

En population générale, des études de mortalité et d'incidence de leucémie ont été réalisées sur la **population riveraine de la rivière Techa** (Russie). La rivière Techa située dans le sud de l'Oural, en aval de l'usine de Mayak, a été contaminée entre 1949 et 1956 par des déchets radioactifs déversés par l'usine, entraînant une exposition chronique de la population riveraine à des rayons γ et à une contamination interne au césium et au strontium (Sr) (Ostroumova et al. 2006 ; Krestinina et al. 2013). Une cohorte constituée dans les années 60 incluait 30 000 personnes ayant résidé dans un des 41 villages contaminés le long de la rivière Techa entre 1950 et 1960. Une reconstitution dosimétrique basée sur des mesures environnementales réalisées le long de la rivière dans l'eau, les sédiments, la végétation et les aliments, ainsi que sur des mesures in vivo de ^{90}Sr (disponibles pour un tiers de la cohorte) a été effectuée en prenant en compte le lieu et la période de résidence, l'âge et le sexe de chaque individu. Plusieurs analyses de cette cohorte (mortalité ou incidence) ont montré un excès de leucémie non lymphoïde chronique associé à la dose au sein de cette population.

Des études épidémiologiques ont été réalisées dans des **régions soumises à des doses élevées de radioactivité naturelle** (Inde-Kerala, Chine-Guangdong, au Brésil et en Iran). La difficulté dans ces études est d'avoir une dosimétrie individuelle précise. Depuis les années 90, des dizaines de milliers d'individus ont été intégrés dans des cohortes. Des excès de risque non significatifs de leucémie ont été observés (Nair et coll. 2009 ; Tao et coll 2009).

En conclusion, les études sur les travailleurs surveillés pour une exposition externe (doses faibles à faibles débits de dose, répétées) donnent des résultats concordants sur l'existence d'une relation dose-risque pour les leucémies non lymphoïdes chroniques. Néanmoins la puissance de ces études est encore limitée pour étudier l'effet des facteurs modifiant la relation (délai depuis l'exposition). A ce jour, sur la base des données disponibles, il reste des incertitudes sur l'existence d'une relation entre le risque de leucémie et l'exposition au radon, à l'uranium ou au plutonium chez l'adulte. Des résultats récents suggèrent l'existence d'un excès de risque pour les leucémies lymphoïdes chroniques considérées jusqu'à présent comme non induites par l'exposition aux RI, en se basant notamment sur les résultats de la LSS. Des recherches complémentaires sont nécessaires pour affiner les connaissances du risque de leucémie dans un contexte d'exposition environnemental et professionnel.

Références

Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, et al. The 15-country collaborative study of cancer risk among radiation workers in the nuclear industry: estimates of radiation-related cancer risks. *Radiat Res* 2007; **167**(4): 396-416.

Hsu WL, Preston DL, Soda M, et al. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors : 1950-2001. *Radiat Res* 2013; **179**(3):361-82.

International Commission on Radiological Protection. The 2007 recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICPR publication 103. *Ann ICPR* 2007; **37**(2-4):1-332.

Krestinina LY, Davis FG, Schonfeld S, et al. Leukaemia incidence in the Techa River Cohort: 1953–2007. *BJC* 2013; **109**:2886–93.

Mohner M, Gellissen J, Marsh JW et al. Occupational and diagnostic exposure to ionizing radiation and leukemia risk among German uranium miners. *Health Phys* 2010; **99**(3):314-321.

Muirhead CR, O'Hagan JA, Haylock RGE, et al. Mortality in cancer incidence following occupational radiation exposure: Third analysis of the National Registry for Radiation Workers. *BJC* 2009; **100**(1): 206-12.

Nair RRK, Rajan B, Akiba S, et al. Background radiation and cancer incidence in Kerala, India-Karunagappally cohort study. *Health Phys* 2009; **96**(1):55-66.

Ostroumova E, Gagnière B, Laurier D, et al. Risk analysis of leukaemia incidence among people living along the Techa River: a nested case-control study. *J Radiol Prot* 2006; **26**(1):17-32.

Richardson DB, Sugiyama H, Nishi N, et al. Ionizing radiation and leukemia mortality among Japanese atomic bombs survivors, 1950-2000. *Radiat Res* 2009; **172**(3):368-82.

Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, et al. Cancer Mortality Risk among Workers at the Mayak Nuclear Complex. *Radiat Res* 2003; **159**:787–798.

Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Bertke SJ, et al. Cancer mortality through 2005 among a pooled cohort of U.S. nuclear workers exposed to external ionizing radiation. *Radiat Res* 2015; published online May 26. DOI:10.1667.RR13988.1.

Tao Z, Zha Y, Akiba S, et al. Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. *J Radiat Res* 2000; **41** Suppl:31-41

Tomasek L and Malatova I. Leukaemia and lymphoma among Czech uranium miners. *Med Radiol Radiat Safety* 2006; **51**(5):74-79.

Zablotska LB, Lane RS, Frost SE et al. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma mortality (1950-1999) and incidence (1969-1999) in the Eldorado uranium workers cohort. *Environ Res* 2014; **130**:43-50.

Echanges avec les participants

A la suite de cette partie portant sur « les leucémies et expositions chroniques aux rayonnements ionisants », des précisions ont été apportées en réponse aux questions des participants. Des précisions ont également été apportées concernant des études réalisées, en cours ou à venir.

Etude INWORKS¹

Dans cette étude qui rassemble les données obtenues dans trois pays (Etats-Unis, France et Grande-Bretagne) seule la dose efficace externe a été prise en compte et non la dose efficace totale car toutes les informations concernant la contamination interne (notamment les doses calculées) ne sont pas disponibles.

Dans ces 3 pays il existe un suivi post professionnel similaire des travailleurs qui permet de les suivre après leur départ à la retraite et ainsi de poursuivre les études dans le temps.

L'étude INWORKS (étude épidémiologique sur le risque de leucémie et de lymphome chez les travailleurs de l'industrie nucléaire exposés de façon chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants) porte sur des travailleurs qui ont reçu une exposition externe depuis le début de leur activité

¹ L'étude épidémiologique **INWORKS** est coordonnée par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC). Les cohortes françaises, américaines et britanniques ont été constituées respectivement par l'IRSN, le NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health, [/](#)) pour les Etats-Unis, le PHE-CRCE (Public Health England's Centre for Radiation, Chemical and Environmental Hazards,) pour le Royaume-Uni, l'Université de Caroline du Nord (UNC, <http://www.unc.edu/>) et le Center for Research in Environmental Epidemiology (CREAL).

professionnelle. Ce choix de travailleurs a été retenu afin de disposer d'une étude homogène. En effet, certains individus ont pu être contaminés en interne mais la dose n'a pas été quantifiée. Dans l'analyse, l'existence possible d'une contamination interne chez ces individus a été prise en compte.

Cohorte TRACY

La cohorte française des Travailleurs exposés à l'uranium (TRACY) est constituée de travailleurs du cycle du combustible (AREVA, CEA) et potentiellement exposés à l'uranium. Cette étude vise à étudier les effets sanitaires en lien avec une contamination interne (incorporation de radioéléments). L'historique des examens médicaux est récupéré pour reconstituer les doses à la fois externes et internes.

Etude en cours aux Etats-Unis

Aux Etats Unis, une étude portant sur 1 million de travailleurs et intégrant les composantes externe et interne de la dose (malgré toutes les difficultés rencontrées concernant la reconstitution des doses internes) est en train d'être organisée. Cinq catégories de travailleurs sont prises en compte : les travailleurs des centrales nucléaires, les travailleurs du département de l'énergie des USA, les travailleurs du milieu médical, les personnes exposées dans les années 50 aux explosions nucléaires et les travailleurs en radiographie industrielle. L'étude est dans sa phase de collecte de données de dosimétrie. Un groupe de travail a été constitué pour coordonner les travaux afin d'avoir une méthodologie cohérente d'évaluation des doses.

Etudes sur les liquidateurs de Tchernobyl

Des études ont été publiées entre 2008 et 2012 concernant les liquidateurs de Tchernobyl (Ukraine, Biélorussie, Russie, Pays baltes). Les résultats de ces études apparaissent cohérents on observe une estimation d'un coefficient significatif de risque de leucémies en rapport avec des doses dues aux différentes composantes de cette exposition.

Etudes sur les vétérans et la population des îles de Polynésie

Des études concernant les vétérans et la population des îles de Polynésie Française exposés aux essais nucléaires sont en cours. Il n'existait pas de suivi dosimétrique des travailleurs et de la population mais certaines données de surveillance viennent d'être déclassifiées. Il semble donc possible d'établir des zones où ont pu se déposer des radionucléides.

Relations entre exposition chronique au tritium et survenance de leucémies

Des interrogations existent sur les relations entre exposition chronique au tritium et incidence de leucémies. En effet, de rares études ont montré qu'il existe une relation entre la dose reçue et l'exposition chronique au tritium chez les travailleurs du nucléaire notamment. Cependant la difficulté pour reconstituer les doses en tritium est soulevée dans ces études. Des travaux sont-ils envisagés sur ce point ?

En termes d'études épidémiologiques réalisées sur les travailleurs pour lesquels il pourrait y avoir une exposition au tritium, il n'y a pas de résultats qui permettent de calculer la dose due au tritium par rapport à la dose externe. Il existe des projets nationaux (Canada, UK..) et internationaux en cours de discussion sur ce sujet. La difficulté de ces projets réside dans l'identification des individus exposés au tritium et la quantification de la dose due au tritium qui vient s'ajouter à l'exposition externe.

Une étude est en cours au CEA concernant la surveillance de la mortalité sur un groupe de travailleurs exposé au tritium. Au niveau de l'UNSCEAR (rapport en cours sur le tritium), certains pays se posent la question de réaliser des études au niveau international sur le tritium.

Il est nécessaire de poursuivre les travaux concernant le facteur de pondération des rayonnements tritium, car il est empreint de grandes incertitudes.

ANNEXE I : Note d'information de l'IRSN

http://www.irsn.fr/FR/Actualites_presse/Actualites/Documents/IRSN-Note-INWORKS-23062015.pdf



Le 23 juin 2015

Publication des premiers résultats de l'étude épidémiologique INWORKS sur le risque de leucémie et de lymphome chez les travailleurs de l'industrie nucléaire exposés de façon chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants

Qu'est-ce que l'étude INWORKS ?

INWORKS est une étude épidémiologique de mortalité chez les travailleurs de l'industrie nucléaire. L'étude regroupe des cohortes de travailleurs français, américains et britanniques employés dans l'industrie nucléaire (préparation du combustible, recherche, production d'électricité, retraitement des combustibles irradiés) et surveillés pour une exposition externe aux rayonnements ionisants par le port de dosimètres individuels. La population étudiée dans INWORKS inclut plus de 300 000 travailleurs, hommes et femmes employés à partir du milieu des années 40.

La cohorte française incluse dans INWORKS regroupe des travailleurs d'AREVA NC, du CEA et d'EDF. Cette cohorte de plus de 59 000 individus a fait l'objet d'une analyse en 2013 (Metz et al., *Occup Environ Med* 2013).

Quel est l'objectif de l'étude INWORKS ?

INWORKS a pour objectif de vérifier la validité des hypothèses sous-jacentes au système actuel de radioprotection des travailleurs qui repose sur une extrapolation des connaissances des risques radio-induits tirées du suivi épidémiologique des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki. En effet, des questions persistent sur la validité d'utiliser l'information tirée d'études de populations exposées à des doses aiguës de rayonnements ionisants (délivrées en une seule fois avec un fort débit dose), comme l'ont été les survivants des bombardements, pour assurer la protection des populations exposées très majoritairement de façon chronique à de faibles doses et faibles débits de dose comme le sont les travailleurs du nucléaire.

INWORKS est l'étude épidémiologique la plus importante jamais réalisée visant à quantifier les risques sanitaires potentiellement associés à une exposition chronique à des rayonnements ionisants dans un contexte professionnel, réglementairement encadré. La robustesse de cette étude résulte du protocole mis en place, qui repose sur la combinaison des cohortes de travailleurs les plus importantes au monde, la standardisation des critères d'inclusion, la vérification de l'homogénéité et de la qualité des données, l'application de différentes méthodes d'analyse statistique et la vérification de la stabilité des résultats par la réalisation d'analyses de sensibilité. La méthode de reconstitution de l'historique dosimétrique individuel a fait l'objet d'une publication spécifique (Thierry-Chef et al., *Radiat Res* 2015).

Que montre l'étude INWORKS ?

Les premiers résultats d'INWORKS publiés le 22 Juin 2015 dans la revue « Lancet Haematology » concernent le risque de décès par leucémie, lymphome et myélome multiple.

Les 308 297 travailleurs inclus dans INWORKS ont fait l'objet d'un suivi épidémiologique en moyenne pendant 27 ans. La dose moyenne reçue par les travailleurs dans le cadre de leur poste de travail est de 25 mSv¹, cumulés sur la durée de l'activité professionnelle, dont la moyenne est de 15 ans. La dose annuelle moyenne est inférieure à 2 mSv. Plus de 94 % de la population étudiée a cumulé moins de 100 mSv. Au total, plus de 66 600 décès ont été enregistrés dans la cohorte, dont 531 par leucémie (hors leucémie lymphoïde chronique²), 814 par lymphome et 293 par myélome multiple. Les résultats montrent que le risque de leucémie (hors leucémie lymphoïde chronique) est multiplié par un facteur 4 pour une augmentation de la dose reçue à la moelle osseuse de 1 000 mGy³. Cette relation reste statistiquement significative pour les travailleurs ayant reçu une dose à la moelle osseuse en dessous de 300 mGy, ce qui représente 99 % des individus inclus dans l'étude. Il est important de noter que dans la cohorte étudiée, la dose moyenne à la moelle osseuse cumulée par les travailleurs est de 16 mGy.

Traduit en termes de risque au sein de la population étudiée, cette relation indique que la probabilité additionnelle de décès par leucémie attribuable à l'exposition aux rayonnements ionisants est de l'ordre à 1 décès pour 10 000 individus, à comparer à la probabilité globale observée de décès par leucémie qui est d'environ 2 décès pour 1 000 individus.

L'association dose-risque observée dans INWORKS est cohérente avec celles observées dans d'autres études, en particulier chez les survivants des bombardements atomiques de Hiroshima et Nagasaki. Les résultats d'INWORKS montrent que la relation entre le risque de décès par leucémie et une exposition chronique à de faibles doses de rayonnements ionisants est similaire à celle déjà connue pour des doses délivrées à fort débit de dose.

Pour les lymphomes et les myélomes multiples, l'étude ne montre pas d'augmentation statistiquement significative du risque de mortalité avec la dose.

D'autres résultats d'INWORKS sur les autres causes de décès seront publiés prochainement.

Quels sont les enseignements d'INWORKS ?

Les premiers résultats d'INWORKS renforcent la preuve de l'existence d'une relation entre le risque de leucémie et l'exposition aux rayonnements ionisants. Ils montrent notamment que cette relation est observée pour des expositions chroniques à de faibles doses de rayonnements, comme le sont les expositions professionnelles, confortant ainsi l'une des bases du système de radioprotection actuel.

Ces résultats soutiennent la justification d'une protection radiologique des populations exposées aux faibles doses de rayonnements ionisants (travailleurs de l'industrie nucléaire, personnels médicaux, exposition médicale diagnostique...).

L'obtention de ces résultats n'aurait pas été possible sans un travail de constitution des cohortes réalisé depuis plus de 25 ans et la collaboration des exploitants nucléaires. La prolongation du suivi de ces cohortes permettra d'améliorer encore la quantification des risques radio induits aux faibles doses dans le futur.

Leucémies et expositions chroniques aux RI

Leucémies de l'enfant et expositions aux rayonnements ionisants d'origine naturelle : études récentes

Denis Hémon

Equipe de recherche en Epidémiologie des Cancers de l'Enfant et de l'Adolescent, dir. J. Clavel, CRESS, Unité 1153 Inserm – Université Paris V

Contexte

Le sujet a fait l'objet de nombreuses publications dans des revues de la littérature qui ont attiré l'attention sur le fait que l'on trouvait des liens plutôt positifs entre exposition au RI d'origine naturels (RIN) et leucémies de l'enfant.

Les études mettant en relation les expositions aux radiations ionisantes d'origine naturelle et les leucémies de l'enfant (LA) ont été réalisées :

- pour les unes à des échelles écologiques trop larges pour bien cerner les disparités spatiales des expositions ;
- pour les autres à l'échelle individuelle dans le cadre d'études cas-témoins avec mesures dans les domiciles mais ayant des taux de participation souvent fortement limités et donc des résultats de validité incertaine ;
- Pour pallier à ces limitations des études cas-témoins ou de cohorte individuelles « sur enregistrement » et à grande échelle ont été réalisés plus récemment au Danemark, en Grande-Bretagne, en Norvège, en Suisse et en France permettant : une identification et participation exhaustive des cas ; l'identification de populations de référence parfaitement représentatives et ayant aussi une participation exhaustive ; une évaluation objective des expositions aux RIN fondée sur la modélisation d'informations géographiques et météorologiques fines.

En contrepartie ces études « sur enregistrements » ont pour limite de ne pouvoir prendre en compte qu'un nombre limité des facteurs individuels susceptibles de modifier le lien entre RIN et leucémies de l'enfant.

Matériel et Méthodes

C'est dans ce contexte qu'ont été réalisés :

- (1) **L'étude cas-témoins GEOCAP** : comparant les 2 761 cas de leucémies aiguës de l'enfant diagnostiquée de 2002 à 2007 en France métropolitaine et enregistrés par le registre national des hémopathies de l'enfant (RNHE) à un groupe de 30 000 témoins contemporains, représentatif de la population pédiatrique métropolitaine < 15 ans, réalisés en collaboration avec l'INSEE ;
- (2) **Une étude d'incidence** communale des 9 056 cas de LA diagnostiqués en France métropolitaine et enregistrés par le RNHE de 1990 à 2009 (36326 communes métropolitaines) ;
- (3) **Des modélisations permettant d'estimer la valeur moyenne des expositions aux RIN** (radon ou gamma naturels) à l'adresse d'un domicile combinant :

- *des informations géologiques,*
- *des mesures d'exposition* (campagnes nationales de mesure) réalisées dans un grand nombre de locaux par l'IRSN et leur géolocalisation,
- *le cokrigage de ces deux types d'informations.* Cette modélisation a permis d'affecter une exposition à chacun des cas et des témoins des études cas-témoins et d'incidence.

En ce qui concerne le radon, une cartographie du potentiel radon géogénique basée sur classification des formations géologiques en 5 niveaux de potentiel selon leur contenu en uranium et les principaux paramètres influençant la diffusion du radon et de ses descendants au niveau du sol a été effectuée. 10 800 mesures d'activité volumique radon ont été réalisées par l'IRSN lors des campagnes de mesures 1982-2003. Celles-ci ont été corrigées pour saisonnalité. Un cokrigage de ces 2 types de données a été utilisé pour estimer la valeur moyenne de l'activité volumique radon en un point de coordonnées spatiales données. L'exposition au radon est fonction de la maison (sol, étages...) et des habitudes de vie. Pour les études épidémiologiques, la seule information disponible concerne la localisation. Il a été constaté que le pourcentage de variabilité totale de l'exposition au radon pouvant être expliqué par le modèle ne représente que 30 % (30 % expliqué par le lieu 70 % non expliqué fonction du bâti et du mode de vie).

La composante gamma cosmique a été évaluée de manière classique (Altitude : UNSCEAR 2006).

L'exposition aux rayonnements gamma telluriques a été estimée à partir des campagnes de mesure de l'IRSN qui ont été réalisées sur 10 334 sites (14 124 mesures) à ceux-ci se sont ajoutées les données de surveillance TLD (978 sites supplémentaires).

A partir de ces informations une valeur moyenne d'exposition par zone emploi (304 zones définie par l'INSEE) a été estimée. Plus récemment, une reprise des mesures (97 000) de surveillance réalisées par l'IRSN dans 17 400 cabinets dentaires et vétérinaires et des données sur le potentiel uranium des formations géologiques ont permis de calculer (analyse géostatistique) la valeur moyenne locale (communale) de l'exposition aux rayonnements gamma telluriques en un point de coordonnées spatiales données. La modélisation explique 65 % de la variance des expositions au domicile. Grâce à cette méthode l'analyse a pu s'effectuer au niveau des communes et non des zones d'emploi (à noter que les résultats sont similaires à ces 2 niveaux d'analyse).

Les données d'exposition disponibles sont celles correspondant au lieu au moment du diagnostic. Ce qui serait intéressant serait de connaître l'exposition cumulée et l'exposition à la moelle osseuse. Dans les études cas-témoins nationales avec interview et reconstitution résidentielle on constate que 60 % des cas n'ont pas changé de domicile depuis la naissance. Il est constaté également qu'il existe une forte corrélation, entre les estimations des expositions au radon des domiciles à la naissance et au diagnostic : celle-ci sont en effet généralement supérieures ou égales à + 0,80 pour chacune des 15 catégories d'âge au diagnostic de 0 à 14 ans.

Dans les études on parlera d'exposition au diagnostic ou d'exposition cumulée. Dans ce dernier cas, l'hypothèse sera que l'exposition est constante au cours de la période de vie et l'exposition cumulée estimée par l'exposition au diagnostic multiplié par l'âge alors atteint.

En ce qui concerne les estimations de dose à la moelle osseuse, différents facteurs de conversion sont à prendre en compte (période intra utérine, âge, nature des radiations...). Ceux qui seront pris dans les études présentés sont ceux utilisés dans des études antérieures.

L'association entre RNI et LA a été étudiée d'une part en comparant les expositions des cas et des témoins GEOCAP 2002-2007, d'autre part en mettant en corrélation des variations communales des expositions aux RIN et celles des taux des LA de 1990 à 2009.

Résultats

Aucune association n'a été trouvée entre les expositions aux RIN : ni globalement, ni par classe d'âge de l'enfant au diagnostic (0 à 4 ans, 5 à 9 ans, 10 à 14 ans) ou en considérant séparément les leucémies aigües lymphoblastiques (LAL) et myéloblastiques (LAM).

Cette absence d'association était observée aussi bien pour l'exposition au diagnostic (Bq/m^3 pour le Rn et nSv/h pour les gamma telluriques et cosmiques), pour l'exposition cumulée de la naissance à l'âge au diagnostic ($Bq/m^3 \times \text{années}$ et mSv) et pour les estimations de dose à la moelle osseuse (RBM en mSv).

En résumé, ces études, cas-témoins individuelles (2761 cas-30000 témoins) ou étude incidence communale sur 20 ans ne montrent pas d'association entre leucémies de l'enfant et expositions aux RIN.

L'évaluation de la puissance statistique des études a été réalisée par simulation et montré qu'elles avaient une très bonne puissance statistique pour mettre en évidence des augmentations de risque de LA du niveau de celles que prédisent le modèle multiplicatif d'excès de risque relatif de l'UNSCEAR (2006) ou un modèle multiplicatif d'excès de risque relatif correspondant à des niveaux de fraction de risque de LA attribuables aux expositions aux RIN allant de 10 % à 25 %.

Discussion

Ces résultats seront discutés dans le contexte des modèles de risque de référence actuels:

- (1) L'existence ou non d'un risque à de faibles expositions aux RI. En comparaison avec ceux des études analogues réalisées en Grande-Bretagne, au Danemark, en Norvège et en Suisse (cf présentation B Spycher) ;
- (2) Du point de vue de la précision des informations d'exposition utilisées ;
- (3) Du point de vue de l'intérêt de disposer d'informations sur la localisation des domiciles de résidence des enfants à la naissance ;
- (4) Du point de vue de l'existence de variations géographique d'autres facteurs de risque des LA susceptibles de modifier le lien entre exposition aux RIN et LA en France.

Les travaux présentés ont été réalisés en collaboration par des équipes Inserm et IRSN :

- *Equipe de recherche en Epidémiologie des cancers de l'Enfant et de l'Adolescent (EPICEA, dir. J. Clavel (U1153 Inserm Université Paris V) : J. Clavel, C. Demoury, S. Goujon-Bellec, D. Hémon, F. Marquant.*
- *Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant (RNHE, dir. J. Clavel) : J. Clavel, L. Faure.*
- *Laboratoire d'Epidémiologie des Rayonnements Ionisants (lepid) de l'IRSN (dir. D. Laurier) : S. Ancelet, O. Laurent, D. Laurier.*
- *Bureau d'Etude et d'Expertise du Radon et de Modélisation de l'IRSN (Beram ex-BRN, dir. J. Guillevic) : J. Guillevic, G. Ielsch*
- *Service d'Etude et de Surveillance de la Radioactivité de l'Environnement de l'IRSN (DEI/SESURE, dir. C. Debayle) : C. Debayle.*

avec les soutiens financiers de l'InVS, l'ANSES, l'ARC, l'INCa, l'ANR et le Cancéropôle Ile-de-France.

Synthèse des études internationales et nouvelle étude Suisse

Ben Spycher

Université de Berne – ISPM

The objective of this presentation is to present the results of the Swiss study on background RI and childhood cancer and summarize some of the recent international studies.

The following points will be discussed:

- sources of natural radiation. Most of the previous results are focusing on source not important for leukaemia induction;
- limitations of the study design ;
- brief review of studies on childhood leukaemia and radon gas or terrestrial gamma and cosmic ray ;
- and, the Swiss national cohort study.

Three lessons that we know from Hiroshima and Nagasaki:

- high dose of radiation can induce leukaemia ;
- children are particularly susceptible ;
- exposure in childhood is associated with shorter latency.

However, there is still much uncertainty about effects of low dose radiation (<100 mSv). Cumulated over the childhood period, doses to the red bone marrow (RBM) - the relevant dose with respect to leukaemia induction - from natural sources can reach several tens of mSv.

The most important contribution comes from ingested radionuclides (38% for a typical child in the UK) followed by external gamma radiation (28 %), cosmic rays (26 %), and inhalation of radon (7 %). Extrapolating from risk models developed from data on atomic bomb survivors, it has been estimated that 15-20% of childhood leukaemia cases could be attributable to radiation from these sources, however such estimates are subject to much uncertainty. Large studies are required to test whether natural radiation contributes to the risk of leukaemia in childhood.

The average effective dose in the world from natural sources is 2.4 mSv/year (data from UNSCEAR) on whole body. Half of this dose comes from radon and its isotopes. Regarding bone marrow the contribution of radon to the dose is insignificant and more than 50 % is due to cosmic radiation and gamma radiation. In UK the dose received by a “typical” children (15 years old) accumulated 21 mSv due to these doses. Leukaemia is a rare disease and 5000 cases and more will be necessary to verify the association.

Different study design were used to look at this question:

- ecological studies compare regions. There is no individual measurement. Representative sample can be obtained and large sample size can be achieved. Nevertheless the statistical power of these studies is low ;
- case control studies include individual exposure measure at children home. These studies are expensive and tedious to do. A lot of people drop out of the study leading to problems of representativity. The statistical power of this kind of study is good ;

- register-based case-control studies include large sample from population registries (birth). The doses are estimated / predicted through modeling ;
- cohort studies include all the population.

Different ecological studies were conducted to study the association of gamma radiation and childhood leukaemia. These studies are heterogeneous in the type of area they look at, in the sample size...

The results show very little or any consistent evidence of association between gamma radiation and leukaemia even in the biggest studies (France and UK). Doses from ingested radionuclides have largely been ignored due to the difficulty of their assessment.

Despite the relatively small contribution from radon to RBM doses, most previous studies investigating associations between childhood leukaemia and natural ionising radiation have focused on exposure to residential radon. Most ecological studies - these compare leukaemia incidence and radiation levels across different geographic areas using aggregated data - have found positive associations for radon while for gamma radiation and cosmic rays results have been inconsistent. However, these studies are difficult to interpret because of the aggregated nature of the data. Results from studies using individual data, mostly case-control studies, have been mixed. Most studies were small and thus lacked the statistical power needed to detect hypothesised effects of low dose radiation.

The UK Childhood Cancer Study, the largest case-control study that has used individual exposure measurements (900 leukaemia cases), showed a significant negative association with radon exposure and no evidence of association with external gamma radiation. However, the level of participation was low making the study susceptible to selection bias. A register-based case-control study from Denmark including 860 cases of acute lymphoblastic leukaemia found significantly increased risks with higher radon levels.

The largest study to date (Kendall 2013) is a register-based case-control study from the UK with over 9000 leukaemia cases and 11 912 controls. The study use the residence at birth to estimate exposure and a predictive map based on 400 000 measurements for radon. The dose is cumulated up to diagnostic. Gamma ray measurements were done at district level. The study found a significantly positive trend with cumulative RBM doses for gamma radiation but not for radon. The cumulative dose observed for gamma ray was up to 15 mGy. A clear dose response was observed between the relative risk of leukaemia and the cumulative gamma dose (9 % increase per mSv).

However, the spatial resolution of exposure measurements was poor and calculation of cumulative dose ignored residential mobility.

In Switzerland, 2 recent studies on the same data set were published in 2013 and 2015. These cohort studies include all children (<16 years) in Switzerland present in national census in 1990 and 2000 (2.1 million). All children are geolocalised, exposure is estimated at the time of census and followed up until diagnosis or death. Cases of childhood cancer are identified from Swiss Childhood Cancer Registry (SCCR). SCCR has a nationwide coverage (completeness > 91 % since 1985). Finally the cohort includes 1800 cases of cancer with 530 case of leukemia. These studies are not so big but have some advantages such as a very good spatial resolution and a number of confounding variables (ie geography, traffic pollution and other form of radiation are taken into account).

The radon concentration were estimated with a model based on 44000 measurements in home. This model include predictors factors as soil texture, tectonic units, housing type, floor... 20 % of these estimations were taken for validation in situ. The conclusion was that the predictive power of this model is poor (20%) due to geological differences in Switzerland.

The model for gamma radiation is based on large amount of measurements: 10% of the land surface were survey by airborne spectrometry, in situ measurements and laboratory measurements of

rock/soil samples so 1 site / 25 km². A map including gamma and cosmic radiation (altitude – UNSCEAR) was developed.

In two census-based cohort studies in Switzerland, we recently investigated childhood cancer risks in relation to residential radon and to terrestrial gamma and cosmic radiation.

For residential radon (including 283 leukaemia cases) the study found no evidence of an association. For terrestrial gamma and cosmic rays (530 cases) exposure was divided in different categories (<100, 100-150, 150-200, >200 nSv/h). A large proportion of children is exposed under 100 nSv/h. Only a minority (1%) is exposed over 200 nSv/h.

The dose-response obtained is quite flat until the highest category. At the highest exposure 11 cases were observed instead of 5-6 expected. The relative risk is about 2 with a very wide interval of confidence. The results are similar for ALL. A positive trend with cumulative dose since birth was observed (ER 3.6%) with lowest bound close to 1. Calculation of cumulative dose ignored residential mobility. However, in a sub-cohort of children with stable place of residence the association was stronger (4.6 % relative risk is observed - barely failed to reach significant). A strongly significant association was found for brain tumors (4) for cumulative exposure.

In conclusion the evidence from previous research is still inconclusive. However, results from recent studies that avoid some of the limitations of earlier research suggest that natural background radiation does contribute to leukaemia risks in children. Effect estimates are compatible with current risk models. Accurate exposure measurement remains the most important challenge. More large studies with improved exposure measurement will be needed to better estimate childhood leukaemia risks associated with natural ionising radiation.

Echanges avec les participants

A la suite de cette partie portant sur « les leucémies infantiles et rayonnements ionisants », des précisions ont été apportées en réponse aux questions des participants.

En ce qui concerne l'exposition aux rayonnements d'origine naturelle, la contribution de la dose à la moelle osseuse provient de l'ingestion de radionucléides, des rayonnements cosmiques, de l'exposition au rayonnement gamma et au radon. Or les études se focalisent sur l'exposition aux rayonnements gamma et radon et ignorent l'exposition due à l'ingestion. Comment cela s'explique-t-il ?

Dans l'ensemble des études qui ont été regardé, aucune n'a pris en compte l'exposition due à l'ingestion ou a même tenté le faire. Cela est dû à la complexité à estimer pour un grand nombre de personnes les doses dues tout au long de leur vie du fait de leur nutrition.

Le problème de ces études est que les données dosimétriques sont insuffisantes. D'autres problèmes importants sont liés à la mobilité des enfants. La cohorte nationale suisse a été actualisée (2012) et des données sur la mobilité des enfants seront disponibles. En faisant le lien avec les données des registres elles même mises à jour en 2015, une nouvelle analyse pourra être initiée.

L'étude Suisse porte sur la période comprise entre la conception et le diagnostic. Une analyse a été effectuée en se focalisant sur l'exposition autour de la naissance. Une plus forte association a été mise en évidence avec l'exposition à la naissance versus jusqu'au diagnostic.

Le niveau d'association observé dans l'étude suisse est très important (5% d'excès de risque /mSv). Si on le compare avec l'étude « Oxford survey », centrée sur l'exposition in utero, l'excès relatif de risque estimé était de 50%/Gy. Si l'on extrapole les résultats de l'étude suisse on obtient un excès de risque relatif de l'ordre de de 50 % /Gy.

L'étude suisse a pris en compte différents facteurs confondants tels que les facteurs socio-économiques, proximité des lignes à haute tension, des stations de radio ou de TV, autoroutes... La prise en compte de ces facteurs n'a pas changé les résultats de l'analyse.

Pour les enfants entre 0 et 4 ans, on a noté une augmentation significative du risque de leucémie en corrélation avec des débits de dose ambiants supérieurs à 200 nSv/h (forte association avec les rayonnements cosmiques – zones montagneuses).

Leucémies infantiles et proximité des INB

Bilan des études nationales et internationales

Dominique Laurier

Institut de Radioprotection et de Sécurité Nucléaire

La question de l'existence d'un risque accru de leucémies infantiles à proximité des sites nucléaires s'est développée au Royaume-Uni à partir du milieu des années 80. Une communication reportait une fréquence élevée de leucémies infantiles dans le village de Seascale à quelque km de l'usine de Sellafield, usine anglaise de retraitement du combustible.

Une étude épidémiologique publiée en 2008 a relancé la polémique. Cette étude cas-témoin (étude KiKK) étudiait la fréquence de leucémies autour des 16 centrales nucléaires allemandes sur la période 1982-2003. Elle décrivait un risque accru de leucémies (x2) chez les enfants de moins de 5 ans résidant à moins de 5 kilomètres des centrales nucléaires allemandes [Spix 2008] et une diminution du risque avec la distance.

A la suite de cette étude, l'IRSN avait réalisé une revue critique de la littérature disponible sur cette question, regroupant plus d'une centaine de publications [IRSN 2008 ; Laurier 2008]. Depuis, cette revue de la littérature a été mise à jour en 2011 dans le cadre du groupe d'expertise pluraliste présidé par Mme Sommelet [Sommelet 2011], et en 2012 dans le cadre d'un workshop scientifique organisé sous l'égide de l'association Européenne MELODI [Laurier 2014].

Durant ces dernières années, plusieurs études sur l'incidence des leucémies infantiles à proximité des installations nucléaires ont été réalisées en Europe (Finlande, Angleterre, Espagne, Suisse, Belgique et France) et en Amérique du Nord (Canada et USA-étude en cours).

La présentation fait le bilan des résultats publiés depuis 2012, en Belgique [Bollaerts 2012 ; Vandenhove 2013], en Suisse [Kuehni 2014], en Grande-Bretagne [Bithell 2013; Bunch 2014 ; Wakeford R 2014], au Canada [Lane 2013], en détaillant en particulier les résultats obtenus en France [Sermage-Faure 2012 ; Collignon 2012].

En France, une mise à jour de l'étude sur l'incidence des leucémies dans le **Nord-Cotentin** a été publiée en 2012 dans la revue d'épidémiologie et de santé publique. Cette étude faisait le bilan de l'incidence des leucémies chez les 0-24 ans sur la période 1997-2005 (110 cas de LAL) non seulement dans le canton de Beaumont la Hague mais également sur l'ensemble de la région. Les ratios standardisés d'incidence (fréquence de leucémies) observés dans le canton de Beaumont La Hague ne montraient pas de sur-incidence par rapport à la moyenne régionale. La mise à jour des résultats (6 cas sur la période 1978-2005) montre un ratio cas observés/cas attendus légèrement supérieur à 1 et non significatif [Collignon 2012].

En Grande-Bretagne, une étude publiée en 2014 a permis la mise à jour de l'incidence des cancers à proximité de **Sellafield et de Dounreay** (2 usines anglaises de retraitement du combustible). Deux approches ont été utilisées dans cette étude.

- La première approche consistait en une étude transversale qui a regardé l'incidence des leucémies chez les 0-24 ans résident en Cumbria (Sellafield) et Cathness (Dounreay) de 1963-2006 avec l'inclusion de la période 1991-2006. Le nombre de cas observés dans cette étude est faible et le ratio cas observés/attendus est plus faible dans la période 1991-2006 que celui observé dans les périodes 1963-1983 et 1984-1990. Un retour à la normale est même observé dans les paroisses de Thurso-Reay (Caithness). En ce qui concerne Sellafield sur la période 1963-2006, un excès significatif de leucémies est toujours observé.

- La seconde approche consistait en une étude sur des cohortes de naissance et qui s'est intéressée notamment à l'incidence des leucémies chez les enfants nés autour de Sellafield dans le période 1950-2006. 2 cas ont été observés pour 1,2 attendus avec un ratio de 1,7 non significatif. Dans le reste du Cumbria le ratio observé a été de 0,9. Les auteurs ont conclu que l'analyse des résultats récents suggère que les enfants, adolescents et jeunes adultes vivant près de Sellafield et Dounreay ne montrent pas de risque accru de développer un cancer (tous organes confondus). Pour la leucémie, le ratio (observés/attendus) reste proche de 3 mais il est observé une diminution du ratio sur la période récente [Bunch 2014].

En Suisse, l'étude multisites **CANUPIS** a analysé l'incidence des cancers infantiles à proximité (20km) des installations nucléaires pendant la période 1985-2009. Deux types de cohortes ont été utilisés : naissance et résidence. L'étude ne montre pas d'augmentation significative de la fréquence des leucémies chez les enfants de 0-4 ans ou de 0-14 ans dans la zone des 0 à 5 km autour des 5 centrales nucléaires suisses (comparaison avec les zones éloignées de plus de 15 km). Ces résultats sont similaires quelle que soit la cohorte étudiée [Kuehni 2014].

L'étude belge NUCABEL a regardé l'incidence des leucémies infantiles et des cancers de la thyroïde à proximité (20 km) des sites nucléaires de Doel, Tihange, Mol-Dessel, Fleurus et Chooz (France). Elle s'est intéressée à 3 indicateurs : la distance, la direction des vents dominants et une modélisation des rejets dans l'environnement. La conclusion est qu'il n'a pas été observé d'excès de leucémies infantiles à proximité des sites de Tihange, Doel, Chooz et Fleurus. Par contre un léger excès non significatif, basé sur un faible nombre de cas et dû essentiellement à une ville, a été observé autour de Mol-Dessel dans la zone des 0-5 km [Bollaerts 2012].

L'étude française « GEOCAP » publiée en 2012 s'est intéressée aux risques de leucémies infantiles (0-14 ans) autour des 19 centrales nucléaires françaises sur la période de 2002 à 2007. Deux approches ont été utilisées : une étude d'incidence au niveau des communes et une étude cas témoin au niveau des résidences (2753 cas et 30000 témoins). Les résultats ont montré pour l'ensemble des enfants de 0-14 ans un risque normal de leucémies dans la zone des 5-10, 10-15 km autour des installations nucléaires. En revanche dans la zone des 0-5 km, il a été observé un ratio de 1,9 (14 cas de leucémies contre 7 attendus) statistiquement significatif, que ce soit à partir de l'analyse de l'incidence ou de celle des cas-témoins. Dans une analyse complémentaire, un découpage réalisé à partir de courbes iso doses construites par modélisation des rejets atmosphériques des centrales dans l'environnement a été utilisé. L'ordre de grandeur des doses attribuables à ces rejets sont de quelques μSv à quelques dizaines de μSv . Les résultats obtenus ne montrent pas d'augmentation du risque de leucémies dans les zones étudiées quelle que soit leur classification en fonction des rejets [Sermage-Faure 2012].

L'étude canadienne RADICON publiée en 2013 a regardé l'incidence des cancers à proximité des installations nucléaires en Ontario. L'incidence des cancers, tous âges, entre 1990 et 2008 a été étudiée dans la zone des 25 km autour des 3 centrales nucléaires. En parallèle une estimation des doses dues aux rejets a été faite. Ces estimations n'ont pas été prises en compte dans les études d'incidence. Il n'a pas été observé d'augmentation du risque de leucémies chez les enfants quelle que soit la classe d'âge étudiée (0-4 ou 0-14 ans). Les doses estimées aux groupes critiques étaient inférieures à 0,05 mSv/an [Lane 2013].

Enfin, une étude cas-témoin, réalisée en **Angleterre**, avec un protocole similaire à l'étude allemande de 2008 a été publiée en 2013. Cette étude s'est intéressée à l'incidence des leucémies et des lymphomes non-Hodgkiniens autour des 13 centrales nucléaires anglaises, chez les enfants de 0 à 14 ans en se focalisant sur la tranche d'âge 0-4 ans, sur la période 1962-2007. L'étude a été menée sur 2 cohortes (adresse à la naissance ou au diagnostic) avec un nombre de cas très élevé (18200 à 20100 cas selon la cohorte). Les résultats obtenus ont montré que le risque de leucémies chez les enfants de 0 à 4 ans dans la zone des 0-5 km autour des centrales n'était pas plus élevé que dans les autres classes d'âge. De plus, aucune diminution du risque en fonction de la distance n'a été observée. Les auteurs ont conclu que les estimations de risque observées dans cette étude n'étaient donc pas compatibles avec celles publiées par les allemands en 2008 [Bithell 2013].

En conclusion, des excès de leucémie de l'enfant ont été observés à proximité de certains sites nucléaires : Sellafield (UK), Dounreay (Ecosse), Krümmel (Allemagne). Les résultats des études récentes sont cohérents avec ceux obtenus antérieurement. Il n'apparaît pas globalement d'augmentation du risque de leucémies infantiles dans le voisinage des installations nucléaires, mais une attention particulière doit être portée aux enfants de 0-4 ans.

Sur les dernières études, il a été observé des améliorations : caractérisation de l'exposition, considération du lieu de naissance et du lieu de résidence..., mais il persiste néanmoins une grande variabilité méthodologique.

Il est important de continuer l'enregistrement de l'incidence des leucémies infantiles, pour vérifier la persistance (ou non) d'un excès dans le temps. Il est primordial également de maintenir une veille scientifique, de développer des collaborations internationales permettant d'améliorer la cohérence des études et si possible de développer des études conjointes.

Références

Bithell JF, Murphy MF, Stiller CA, Toumpakari E, Vincent T, Wakeford R. Leukaemia in young children in the vicinity of British nuclear power plants: a case-control study. *Br J Cancer*. 2013; 109(11):2880-5.

Bollaerts K, Fierens S, Simons K, Francart J, Poffinij A, Sonck M, Van Bladel L, Geraets D, Gosselin P, Van Oyen H, Van Eycken L, Van Nieuwenhuysse A. Monitoring of Possible Health Effects of Living in the Vicinity of Nuclear Sites in Belgium. Institut Scientifique de Santé Publique WIV-ISP: report n° 2012/001, Brussels, April 2012.

Bunch KJ, Vincent TJ, Black RJ, Pearce MS, McNally RJ, McKinney PA, Parker L, Craft AW, Murphy MF. Updated investigations of cancer excesses in individuals born or resident in the vicinity of Sellafield and Dounreay. *Br J Cancer*. 2014;111(9):1814-23.

Collignon A, Duchenet V, Mouchel D, Malet M, Cornet E, Troussard X. Epidémiologie des hémopathies malignes en Basse-Normandie : incidence et caractéristiques cliniques et biologiques chez l'enfant et l'adulte jeune de moins de 25 ans (1997–2005). *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2012;60(5):343-53.

IRSN. Les études épidémiologiques des leucémies autour des installations nucléaires chez l'enfant et le jeune adulte: Revue critique. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Report DRPH/SRBE 2008–01, Fontenay-aux-Roses, 2008.

Kuehni C, Spycher BD. Nuclear power plants and childhood leukaemia: lessons from the past and future directions. *Swiss Med Wkly*. 2014; 144:w13912.

Lane R, Dagher E, Burt J, Thompson PA. Radiation Exposure and Cancer Incidence (1990 to 2008) around Nuclear Power Plants in Ontario, Canada. *J Environ Prot* 2013; 4: 888-913.

Laurier D, Grosche B, Auvinen A, Clavel J, Cobaleda C, Dehos A, Hornhardt S, Jacob S, Kaatsch P, Kosti O, Kuehni C, Lightfoot T, Spycher B, van Nieuwenhuysen A, Wakeford R, Ziegelberger G. Childhood leukaemia risks: from unexplained findings near nuclear installations to recommendations for future research. *J Radiol Prot* 2014; 34(3): R53–R68.

Laurier D, Jacob S, Bernier MO, Leuraud K, Metz C, Samson E, Laloi P. Epidemiological studies of leukaemia in children and young adults around nuclear facilities: a critical review. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008; 132 (2):182-90.

Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S, Chartier M, Guyot-Goubin A, Rudant J, Hémon D, Clavel J. Childhood leukemia around French nuclear power plants--the Geocap study, 2002-2007. *Int J Cancer*. 2012;131(5):E769-80.

Sommelet D, Barbey P, Baruchel A, Bey P, Catelinois O, Chartier M, Chenal C, Clavel J, Gagnière B, Grosche B, Faure C, Jacob S, Laurier D, Marignac Y, Perel Y, Unwin Ph, Vacquier B, Vernez D. Installations nucléaires de base et leucémies de l'enfant. Rapport du Groupe de Travail Pluraliste présidé par Mme Sommelet. ASN-DGS-DGPR, Avril 2011.

Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P, Schulze-Rath R, Blettner M. Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003. *Eur J Cancer*. 2008; 44(2):275-84.

Vandenhove H, Sweeck L, Vives i Batlle J, Wannijn J, Van Hees M, Camps J, Olyslaegers G, Miliche C, Lance B. Predicting the environmental risks of radioactive discharges from Belgian nuclear power plants. *J Environ Radioactivity* 2013; 126: 61-76.

Wakeford R. Childhood leukaemia and nuclear installations: the long and winding road. *Br J Cancer*. 2014 28; 111(9):1681-3.

Analysis of cancer risks in populations near nuclear facilities in the United States

Ourania Kosti

U.S. National Academy of Sciences

The US National Academy consists of 4 institutes: National Academy of Sciences (NAS), National Academy of Engineering (NAE), Institute of Medicine (soon National Academy of Medicine) and National Research Council (NRC). These institutes give advices to US government on issues relative to sciences, engineering, medicine...

U.S. Nuclear Regulatory Commission (NRC) regulates 100 reactors operating at 61 sites in 31 states. Approximately 1 million people live within 8 km of operating nuclear power plant (NPP) and 46 million people live within 50 km. There is a lot of complicated issues to consider for the epidemiological studies:

- exposed population from a NPP crosses in state boundaries. For example, in order to study the effect of NPP Vermont Yankee release it is necessary to consult the cancer registry of 3 states (Vermont, New Hampshire and Massachusetts) ;
- population overlap among NPP.

The average radiation exposure of the US population is about 6.2 mSv total effective dose annually. On average, 3mSv comes from background radiation and 3 mSv from medical diagnostic procedures. A very small fraction of overall exposure in US is due to industry (< 0.1mSv).

The USNRC, equivalent of ASN, approached the academies to update the 1990 National Cancer Institute study. This study compared rates of cancer deaths in counties with or without nuclear facilities (facilities that were operational as of 1982). The USNRC has requested the characterization of cancer risks near the nuclear facilities that it regulates for use in communicating with the public about health risks around these facilities. This requested characterization is being carried out in three National Academy of Sciences studies:

1. The Phase 1 study (2010-2012) identified appropriate study designs to carry out an analysis of cancer risks near nuclear facilities in the United States. The Phase 1 report recommended two study designs appropriate for assessing cancer risks near nuclear facilities, which are described below. It also recommended a pilot study of seven nuclear facilities to assess the technical feasibility of the recommended study designs. Several challenges were identified for carrying out the studies in particular lack of centralized cancer registry, of source of population mobility and of good data about habits of the population. The effluent releases reports submitted by licensees to regulator are considered suitable to do dose reconstruction.

2. The Phase 2 pilot planning study (2013-2014) assessed the availability of data to support the studies recommended in the Phase 1 report. The Phase 2 pilot planning report provides advice on general methodological considerations for carrying out the pilot study.
3. A Phase 2 pilot execution study (currently unfunded) would evaluate the technical feasibility of implementing the two study designs recommended in the Phase 1 report by performing the proposed pilot study of cancer risks in populations near seven USNRC-licensed nuclear facilities.

The methods developed and tested in the pilot study, if found to be feasible, could be used to conduct a nationwide study of cancer risks in populations near USNRC-regulated nuclear facilities.

This pilot study would examine the feasibility of two epidemiologic study designs:

1. A population-level or ecologic study of cancer incidence and mortality in populations living in census tracts within approximately 50 kilometers of the nuclear facilities. This examination would include all relatively common cancer types at all ages in populations potentially exposed to radiation from nuclear facility operations (all years) as early as 1957. Seven NPP were included in the pilot study and exposure was estimated on basis of the geographic centroid of the census tract ;
2. A linkage-based case-control study that would assess whether children younger than 15 years of age born close to nuclear facilities are at higher risk of developing cancer compared to those who were born farther away but within a 50 kilometers radius of the facilities. This study would attempt to provide a more focused assessment of the association between pediatric cancers and early life exposure to radiation. The study focus on pediatric cancers and include in utero exposure. Exposure is based on address where mother lived at the time of delivery. The study include children born in the area and diagnosed for cancer in the same state. 6 NPP and one fuel cycle facility in 6 states with different characteristics were chosen (boiling reactor, pressure water reactor, different time of operation, quality of the data on registry...).

These study designs were recommended in the Phase 1 report based on scientific merit, a preliminary analysis of their technical feasibility, and their suitability for addressing public concerns about cancer risks near nuclear facilities.

The pilot study would use existing health and effluent release data. No new data (e.g., from interviews, environmental radiation measurements) would be collected. The pilot study would likely reveal the difficulties with accessing the information needed to perform a nationwide study of cancer risks in populations near USNRC-regulated nuclear facilities.

The key messages from the first step of this pilot study called phase 2 pilot planning emphasized :

- need for transparency and ongoing communication with stakeholders ;
- need for comprehensive discussion of assumptions and uncertainties ;
- need for independent validation of dosimetry data ;
- need caution with presenting risk estimates from the pilot study (7 sites), if such a decision is made ;
- feasibility of ecologic study may be compromised. (death certificates not computerized) ;
- the ecologic study should not have as detailed dosimetry as the case-control study.

The committee also emphasizes that it is possible that even if feasible, the nationwide study will have low statistical power to detect any excess cancer risks in populations near nuclear facilities, if they exist. In that case the recommendation to proceed with the nationwide study will require weighting the potential for false positive associations together with the value of communicating with the public that the best information available, even if limited, is being used to answer its questions about cancer risks near nuclear facilities.

A request for funding to carry out the pilot study was submitted to the USNRC in January 2015. The total estimated cost for the pilot execution is about 8 million dollars for 39 months. A decision about whether to proceed with the study is expected later this year.

Dosimétrie des rayonnements ionisants et leucémies

Calcul de la dose à la moelle

André Bouville

U. S. National Cancer Institute

La présentation comporte deux parties : (1) un résumé des méthodes utilisées pour estimer les doses à la moelle osseuse dues à des scénarios d'irradiation externe et interne et (2) l'application de ces méthodes à l'étude autour des sites nucléaires proposée par l'Académie des Sciences des Etats Unis.

Les rejets de matériaux radioactifs dans l'environnement conduisent à des doses d'irradiation externe et interne pour les populations vivant à proximité des installations responsables de ces rejets. Dans le cas des rejets des réacteurs nucléaires, la dose d'irradiation externe est uniforme (doses similaires à la moelle et aux différents organes) et est délivrée pendant l'exposition. En ce qui concerne l'exposition interne par inhalation ou ingestion, la dose peut ne pas être uniforme (exemple du strontium qui se fixe dans l'os) et contrairement à l'irradiation externe, les doses dues à l'irradiation interne continuent d'être délivrées en l'absence de source, car les radionucléides présents dans les divers organes peuvent y séjourner relativement longtemps.

En ce qui concerne les doses d'irradiation externe, leur contribution majeure est généralement due aux photons émis lors de la désintégration des radionucléides déposés au sol (^{60}Co , ^{137}Cs). Des contributions mineures sont liées à l'irradiation directe en provenance de certains types de réacteur (^{16}N) et à l'immersion dans le nuage radioactif (^{133}Xe).

Les doses d'irradiation interne résultent en général de l'inhalation d'air contaminé (^{131}I) et de l'ingestion d'eau de boisson ou de produits alimentaires contaminés (^{14}C , ^3H , ^{131}I). De même que pour l'irradiation externe, le mode d'exposition prédominant est lié au dépôt au sol d'une partie de la radioactivité contenue dans les rejets, qui conduit à l'ingestion de produits alimentaires contaminés.

Le calcul des doses (irradiation externe ou contamination interne) dues au dépôt radioactif au sol passe par 4 étapes :

$$D=(A_x T_x E_x DF)_{u,v}$$

- (1) A : activité rejetée dans l'environnement,
- (2) T : à partir du rejet, l'utilisation d'un modèle de transport dans l'environnement permettant le calcul des concentrations dans l'air, les sols, l'eau et les aliments,
- (3) E : les facteurs d'exposition, permettant le calcul des doses à l'air et les activités inhalées et ingérées (ex. plein air ou protection à l'intérieur des habitations, quantité d'aliment consommé, provenance des aliments...),
- (4) DF : les facteurs de conversion à la dose au tissu ou à l'organe.

u,v : incertitudes et validation. Pour chacune des étapes il convient de tenir comptes des incertitudes.

Lors de rejets accidentels, les principales contributions à la dose à la moelle proviennent, pour l'exposition externe du dépôt au sol d'émetteurs gamma (^{51}Cr , ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{131}I ...). En première approximation, la dose à la moelle osseuse est égale à celle de tout autre organe ou tissu et est indépendante de l'âge de la personne considérée. En ce qui concerne la contamination interne provenant d'ingestion d'aliments contaminés, seuls sont à considérer les isotopes du ^{89}Sr et ^{90}Sr .

Application aux deux études proposées par l'Académie des Sciences américaine

Six réacteurs sont inclus dans l'étude pilote. Les données disponibles fournies par les opérateurs sont de 4 catégories :

- *Les rejets atmosphériques et liquides.*
Les rejets atmosphériques sont de 3 types : les rejets continus pour lesquels une information détaillée à l'échelle trimestrielle et annuelle est disponible depuis les années 1980, les « batch » pour lesquels les activités sont connues mais pas les temps de rejets et les rejets épisodiques pour lesquels une reconstruction doit être effectuée (fonction des conditions de rejets). En 30 ans les rejets atmosphériques ont considérablement diminués pour tous les radionucléides. Le seul qui reste stable est le ^{14}C . Jusqu'à 2010, les opérateurs n'étaient pas tenus d'estimer les rejets de ^{14}C et les doses dues à ce radionucléide;
Les rejets liquides qui sont du même type que les atmosphériques. Depuis les années 80, les rejets ont considérablement diminués pour tous les radionucléides sauf pour le ^3H .
- *Les données météorologiques* (direction et vitesse du vent, stabilité de l'atmosphère et précipitation) *et hydrologiques ;*
- *Les mesures dans l'environnement*
Pour les mesures de l'irradiation externe, des dosimètres TLD sont utilisés (3 à la limite du site, 1 dans la commune la plus proche, 1 à 15-30 km de la centrale dans la direction opposée à celle des vents les plus favorables qui sert de mesure du bruit de fond. Les mesures dans l'air, les sols, les végétaux et les animaux sont généralement inférieures au niveau de détection. Les seules mesures utiles pour la reconstitution des doses sont celles provenant des dosimètres placés à la limite du site.
- *L'estimation des doses à l'individu critique*
Les doses annuelles dues aux rejets atmosphériques et liquides sont estimées pour le corps entier et les organes critiques chez un individu cible (exposition maximale). Des calculs de dose collective dans un rayon de 80 km sont également effectués.
Ces calculs ont pour but de s'assurer que les doses restent inférieures aux limites réglementaires (USA : 150 $\mu\text{Sv}/\text{an}$ pour tout organe). Ils sont basés sur la CIPR2 de 1959 et les modèles utilisés sont ancien (1970). Selon les modèles et hypothèses choisies les estimations peuvent varier d'un facteur de 10 à 100.

Deux études épidémiologiques (détaillées dans la présentation précédente) sont proposées :

(1) une **étude écologique** de l'incidence et de la mortalité de tous les types communs de cancer dans les groupes de population résidant dans un rayon de 50 km autour des installations nucléaires considérées. Les doses seraient calculées pour tous les types de cancer, pour tout âge, et pour toutes les années d'opération (de 1959 à nos jours) de la centrale nucléaire à l'emplacement (census tract) de décès ou de diagnostic du cancer.

(2) une **étude cas-témoins**, sur la période de 1975 à nos jours, dont le but serait d'évaluer si les enfants de moins de 15 ans nés à proximité d'installations nucléaires auraient un risque plus élevé de

développer un cancer que ceux nés plus loin des installations mais toujours dans un rayon de 50 km. Les doses seraient calculées pour tous les cas récents de cancer pédiatrique, à l'adresse où la mère vivait à la date de naissance de l'enfant.

Dans ces deux études, il est probable que la leucémie serait un des cancers les plus étudiés, ce qui nécessitera une estimation de la moelle osseuse. L'estimation des doses serait effectuée de manière plus détaillée dans l'étude cas-témoins que dans l'étude écologique.

En conclusion, l'étude de faisabilité a montré que des données relativement détaillées sur les rejets atmosphériques et liquides sont disponibles. Sont également disponibles des données météorologiques (direction et vitesse du vent, stabilité de l'atmosphère) et une méthode de calcul des doses aux groupes critiques. Moins connues sont les données hydrologiques et les données permettant d'évaluer les doses à des distances relativement éloignées des installations nucléaires. Le contrôle de l'environnement n'est pas adapté aux études qui sont envisagées.

L'estimation des doses serait entachée d'importantes incertitudes parmi lesquelles figurent celles dues à la paucité d'information sur les sujets (qui ne seraient pas soumis à des interviews) et au peu de données susceptibles d'être utilisées pour valider les résultats.

Conclusions du Workshop MELODI 2012

“Childhood leukaemia risks: Towards a better understanding of unexplained results”

Dominique Laurier

Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire

Dominique Laurier (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, France)
Bernd Grosche (Bundesamt für Strahlenschutz, Allemagne)

Les résultats d'études récentes sur l'incidence des leucémies infantiles au sein des populations vivant à proximité d'installations nucléaires (ou exposés à des champs électromagnétiques 50 Hz) ont soulevé des questions auxquelles ni les connaissances actuelles sur les rayonnements ionisants, ni celles sur d'autres facteurs de risques, ne permettent de répondre. Plusieurs comités ont été sollicités ces dernières années et des rapports de synthèse ont été effectués en Europe.

L'idée a alors émergé de rassembler les principaux acteurs scientifiques sur ce sujet au niveau international. Un workshop a été organisé en juin 2012 par le Bundesamt für Strahlenschutz (BfS) allemand et l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) français, sous les auspices de l'association européenne MELODI. Ce workshop a rassemblé 42 scientifiques, d'origine (14 pays) et de discipline (épidémiologie, hématologie, génétique, biologie, dosimétrie, statistiques) diverses.

Le premier objectif de ce workshop était de réaliser une revue critique des résultats et de la méthodologie des études épidémiologiques sur l'incidence des leucémies infantiles à proximité des installations nucléaires. Un consensus a été obtenu sur différents points : existence de clusters à proximité de sites spécifiques, pas d'excès de leucémies infantiles près des installations nucléaires en général mais des interrogations sur un risque élevé chez les enfants de 0-4 ans à moins de 5 km des installations.

Cette analyse a conclu à l'importance d'une continuation de la surveillance de l'incidence des leucémies infantiles à proximité des installations nucléaires de la façon la plus standardisée possible dans les différents pays, avec une attention particulière pour la tranche d'âge 0-4 ans, et à la nécessité d'une meilleure caractérisation de la population locale (connaissance du mode de vie, de l'exposition...). La création d'un groupe de travail collaboratif a été préconisé afin d'améliorer la cohérence méthodologique des études et de permettre la réalisation d'analyses conjointes dans le futur.

Le second objectif du workshop était d'identifier les pistes d'amélioration de la compréhension des causes des leucémies infantiles. Le premier constat a pointé la connaissance limitée des facteurs de risque des leucémies infantiles. Les principaux champs de recherche étiologique ont été discutés (facteurs de risque environnementaux, génétique, infection, immunité, cellules souches, recherche expérimentale), démontrant la nécessité d'une intégration multidisciplinaire dans le développement des projets de recherche. Il a été mis l'accent sur la nécessité de considérer les différents sous-types de leucémies dans la recherche des causes de la maladie, de réaliser un séquençage fin des cas de leucémies, en particulier des cas connus autour des installations nucléaires, et l'intérêt d'une

réévaluation des matériels biologiques existants (études GWAS) au vu des nouvelles hypothèses (ex. comparaison de zones urbaines/rurales).

La détermination de la prévalence de facteurs de prédisposition (clones pré-leucémiques) et l'investigation de l'hypothèse d'une étiologie infectieuse des leucémies infantiles sont apparues comme des pistes prometteuses. De même, l'intérêt des approches génétiques/épigénétiques et des modèles expérimentaux animaux a été souligné.

Enfin, il a été souligné l'importance d'accroître les interactions avec les programmes de recherche en cours (I4C, CLIC...).

Les conclusions de ce workshop ont été publiées dans le Journal of Radiological Protection.

Laurier D, Grosche B, Auvinen A, Clavel J, Cobaleda C, Dehos A, Hornhardt S, Jacob S, Kaatsch P, Kostı O, Kuehni C, Lightfoot T, Spycher B, van Nieuwenhuysen A, Wakeford R, Ziegelberger G. Childhood leukaemia risks: from unexplained findings near nuclear installations to recommendations for future research. **J Radiol Prot** 2014; 34(3): R53–R68. doi:10.1088/0952-4746/34/3/R53.

Echanges avec les participants

A la suite de cette partie portant sur «leucémies infantiles et proximité des INB », des précisions ont été apportées en réponse aux questions des participants.

Etude sur le canton de Beaumont-Hague

Sur la dernière période d'analyse de l'étude des leucémies chez les 0-24 ans dans le canton de Beaumont-Hague, les auteurs ne détectent pas d'excès de risques de leucémies infantiles (que ce soit pour la tranche d'âges 0-24 ans mais également pour les tranches d'âges 0-14 ans ou 0-4 ans).

Classification des leucémies

La classification des leucémies basée sur des notions de biologie moléculaire (génomique/translocation), aboutit à un classement en sous-type de leucémies. On peut s'interroger sur l'intérêt de la finesse de ce classement en sous-type pour les études épidémiologiques.

Sur les études rétrospectives (études suivies depuis longtemps), ce détail de classement n'est pas possible par contre il est envisageable d'essayer des classifications qui soient légèrement différentes et qui correspondent plus avec la vision des hématologues. Il est important de connaître ces nouvelles classifications pour voir si on ne pourrait pas revoir certaines classifications du passé et en tenir compte pour le futur.

Il convient en outre de faire une distinction entre les aspects cliniques et étiologiques des classifications (aspect encore mal connu).

Aujourd'hui on n'a pas les moyens, même au niveau international, d'aller explorer tous les sous-types de leucémies, par contre il y en a toutefois quelques-uns qu'il est possible d'utiliser (ex : LAL à précurseur B hyperdiploïdes ou avec certaines translocations, des translocations fréquentes impliquant MLL...). En effet, mieux prendre en compte l'hétérogénéité des leucémies c'est augmenter la spécificité et augmenter la possibilité de voir des choses.

Leucémies chez l'enfant et scanners Résultats récents et perspectives

Ausrele Kesminiene

Centre International de Recherche sur le Cancer, Lyon, France

Depuis la découverte des rayons X et de la radioactivité, les rayons ont été largement utilisés en médecine. Le développement en imagerie médicale, en particulier dans la tomographie assistée par ordinateur (TDM) et ses combinaisons avec les autres techniques d'imagerie, a conduit à des augmentations substantielles d'examen radiographiques par rayons X à forte dose(1,2). Ces procédures ont augmenté le bénéfice clinique des patients mais ont également conduit à une exposition aux rayonnements plus élevée par rapport à l'exposition radiographique standard. La tomographie assistée par ordinateur est une technique d'imagerie indispensable pour le diagnostic et le suivi de certains problèmes médicaux. Cependant, des interrogations ont été exprimées sur les risques de cancer liés à l'exposition aux rayonnements ionisants des scanners, en particulier chez les enfants. Le risque de développer une tumeur maligne radio-induite tend à augmenter en raison de l'allongement de leur espérance de vie. Les enfants, du fait de leur faible masse corporelle, ont tendance à recevoir des doses aux organes plus importantes que celles des adultes. Par le passé, si le protocole des scanners n'était pas ajusté à leur petite taille, cela conduisait à des expositions anormalement élevées(3). Il est également connu que l'exposition dans l'enfance conduit à un risque plus élevé de cancer comparée à une exposition similaire à l'âge adulte.

Suite aux préoccupations soulevées par les premières études d'interpolation, plusieurs études épidémiologiques ont été mises en place au début des années 2000 afin d'évaluer le risque de cancer lié à des examens d'imagerie médicale effectués sur les enfants, dont les premiers résultats ont été publiés récemment (4-8).

L'étude britannique (Pearce (4) publiée en 2012 inclut des enfants ayant eu des CT scan sur la période 1985-2002 (178 000 personnes exposées). La période de suivi va de 1985 à 2008. La dose absorbée à la moelle est estimée à partir de doses moyennes pour chaque type d'examen scanner (de 0 à 9 mGy/scan). Ces estimations ont été faites à partir de réglages machine type provenant de données recueillies entre 1989 et 2003. A noter que les estimations effectuées avant 2001 étaient de 2 à 3 fois supérieures à celles réalisées après cette date.

L'étude australienne de Mathews (5), a été effectuée sur une période similaire à celle de l'étude britannique (680 000 enfants exposés et 10 millions non exposés – suivi sur la période 1985-2007). Les estimations dosimétriques sont plus limitées et utilisent des moyennes de dose efficace par scan par site, année de scan et âge obtenues à partir de la littérature. Ces moyennes sont ensuite converties en dose à la moelle.

L'étude réalisée à Taiwan (2014) (6) portait sur une période plus courte (1998-2006) et inclut 24 000 enfants exposés avec un seul type de scan (scanner de la tête). Aucune estimation dosimétrique n'a été réalisée (comparaison enfants exposés et non exposés).

Deux des études (Pearce (4) et Mathews(5)) ont montré un accroissement des risques de leucémie associés à l'exposition aux scanners.

L'étude britannique a permis de mettre en évidence, pour 74 cas de leucémie observés, un excès de risque relatif (ERR) de 36 (IC à 95%, 5 - 120) par Gy de dose absorbée dans la moelle osseuse. Il est important de noter que ces leucémies incluaient des syndromes myélodysplasiques (SMD) dont le risque relatif est extrêmement élevé. Sans ces SMD, le risque estimé était toujours élevé mais plus statistiquement significatif. L'étude britannique a estimé que pour 10 000 examens TDM de la tête chez l'enfant de moins de 10 ans, un cas supplémentaire de leucémie aura lieu dans les 10 ans qui suivent. Sur ce nombre limité de cas, aucune influence de l'âge au moment de l'exposition, le temps depuis l'exposition et le sexe de l'enfant n'a été observée.

L'étude de Mathews (5) comparant l'incidence du cancer entre 680 000 personnes exposées et 10 millions d'Australiens non exposés, a trouvé un excès de plus de 48 cas de leucémies y compris les SMD avec un ratio d'incidence rapproché (RIR) de 1,23 (IC à 95%, 1,08 - 1,42). L'ERR était de 39 (95 % CI, 14 - 70) par 1 Gy de dose absorbée à la moelle osseuse. Aucune influence du temps depuis exposition, du sexe de l'enfant et du statut socio-économique n'a été observée. Contrairement aux observations épidémiologiques précédentes, l'étude australienne montre que le RIR augmente en fonction de l'âge au moment de l'exposition (P=0.06 pour la tendance). Cette dernière étude a eu recours à des méthodes dosimétriques très limitées (la dose efficace moyenne ainsi que les doses à la moelle osseuse pour chaque type de TDM proviennent des revues de littérature) ce qui conduit potentiellement à une classification erronée de l'exposition.

L'étude réalisée à Taiwan porte sur 17 cas de leucémies observés chez les enfants exposés avec un HR de 1.9. Les résultats sont très difficiles à interpréter du fait de l'absence d'estimation dosimétrique, de la courte période de suivi et du fait qu'elle n'inclut qu'un type de scan.

Malgré des résultats cohérents, ces deux premières études ont été critiquées pour plusieurs types d'erreurs potentielles en particulier le manque d'information sur les indications ayant amené à effectuer l'examen scanner et d'éventuelles erreurs de dose aux organes (protocoles types utilisés dans l'étude britannique). Alors que les informations sur les raisons des examens TDM étaient indisponibles dans les deux études, une causalité inverse a été avancée comme une explication probable des associations observées, à savoir que les tumeurs malignes étaient causées par les problèmes de santé à l'origine de l'examen TDM lui-même plutôt que par la dose de TDM, bien que le TDM ne soit pas la principale procédure diagnostique conduisant à un diagnostic de leucémie.

Une autre limitation est l'éventuelle inclusion de patients atteints de syndromes de prédisposition au cancer (tels que le syndrome de Down ou les neurofibromatoses de type 1) et de conditions bénignes avec un potentiel de transformation maligne.

Il est important de noter que deux récentes études nationales de moindre envergure de près de 70 000 enfants en France (7) et près de 45 000 enfants en Allemagne (8) ont tenté d'ajuster leurs données en fonction des indications médicales qui motivent l'examen par scanner ou d'autres facteurs de prédisposition connus pour être associés à un risque accru de cancer et de leucémie.

Dans l'étude allemande (44 584 enfants ayant eu des scanners entre 1980 et 2010 avec un suivi moyen de 4,1 ans), le ratio d'incidence standardisé (RIS) pour les lymphomes (11 cas) a considérablement diminué lorsque les sujets ayant des problèmes médicaux liés à un risque accru de cancer ont été exclus des analyses alors que le RIS pour la leucémie ne changeait que légèrement.

Dans l'étude française (68 000 enfants exposés au CT avant l'âge de 10 ans ; suivi moyen de 4 ans) la dose à la moelle a été estimée selon le protocole de scanner utilisé (87 % des protocoles ont pu être collectés au niveau des hôpitaux). 1,7 % des enfants avaient des conditions prédisposant à la leucémie. Bien que le nombre de cas dans l'ensemble de la cohorte soit faible (25 leucémies et 21 lymphomes),

les résultats de cette étude suggèrent un possible risque accru de leucémie et de lymphomes lié à l'augmentation de la dose des TDM. Il est intéressant de noter que pour les leucémies, l'estimation du risque parmi les sujets sans facteurs de prédisposition était supérieure à celle de l'ensemble de la cohorte.

Les ERR observés par dose de rayonnement sont difficiles à interpréter en raison des incertitudes importantes dans les doses aux organes associées au type de scanners, type de procédures, changement de scanner et de technique au cours de l'année civile et aux examens manqués. Une dosimétrie précise (9) et une évaluation approfondie des incertitudes apparentées et des biais éventuels sont donc nécessaires pour garantir la validité des estimations des risques qui en découlent.

L'étude européenne EPI-CT a constitué une cohorte de plus d'un million d'enfants exposés à des examens scanners dans 9 pays sur la période 2011-2016. Elle a pour objectif d'évaluer le risque de cancer et de leucémies lié à l'exposition aux rayonnements. Cette étude utilise des estimations de la dose individuelle reçue par les organes. Elle a également pour objectifs de développer des méthodes pour caractériser la qualité des images de scan en relation avec la dose de l'examen et de tester des marqueurs biologiques des effets de l'irradiation par les CT.

Les informations sur les patients utilisées dans cette étude proviennent de 2 sources : RIS (système d'information radiologique) et le PACS (réseau d'images) introduit dans la majorité des pays depuis 2000. En ce qui concerne la dosimétrie, les informations provenant du RIS concernent le type de scan. Avec le PACS, en utilisant le logiciel PerMOS, les données machine utilisées pour chaque scan peuvent être utilisées. A ce jour toutes les données concernant la cohorte ont été recueillies. Des logiciels de simulation (Monte-Carlo simulation software) sont utilisés pour estimer la dose à différents organes.

Les incertitudes sur les estimations dosimétriques peuvent influencer les estimations de risque. Il est donc important d'évaluer ces incertitudes. En effet de nombreux patients partagent les mêmes caractéristiques (même machine utilisée dans le même hôpital, même âge, même type d'examen...). Des méthodes alternatives (2DMC simulation method) sont utilisées pour prendre en compte ces problèmes. D'autres sources potentielles de biais et incertitudes peuvent exister néanmoins l'étude EPI-CT apportera des avancées majeures par rapport aux études plus anciennes. Les potentielles sources d'erreur pourront être étudiées grâce à des études complémentaires et des simulations permettant d'en évaluer l'impact potentiel.

Cette cohorte EPI-CT permettra un suivi long terme des cancers et potentiellement, dans certains pays, des effets non cancérogènes (cataracte, effets cardio-vasculaires...).

Des informations complémentaires peuvent être obtenues sur le site <http://epi-ct.iarc.fr>

Références

1. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). Sources and effects of ionizing radiation. Volume 1. Annex A - Medical Radiation Exposures. Vienna: United Nations; 2008.
2. UNSCEAR (United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation). Summary of low-dose radiation effects on health. Report 2010.
3. Paterson A, Frush DP, Donnelly LF. Helical CT of the body: are settings adjusted for pediatric patients? AJR Am J Roentgenol 2001; 176(2):297-301.

4. Pearce MS, Salotti JA, Little MP, McHugh K, Lee C, Kim KP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet* 2012; 380(9840):499-505.
5. Mathews JD, Forsythe AV, Brady Z, Butler MW, Goergen SK, Byrnes GB, et al. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 2013; 346:f2360.
6. Huang WY, Muo CH, Lin CY, Jen YM, Yang MH, Lin JC, et al. Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study. *Br J Cancer* 2014; 110(9):2354-60.
7. Journy N, Rehel JL, Ducou Le PH, Lee C, Brisse H, Chateil JF, et al. Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France. *Br J Cancer* 2015; 112(1):185-93.
8. Krille L, Dreger S, Schindel R, Albrecht T, Asmussen M, Barkhausen J, et al. Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. *Radiat Environ Biophys* 2015; 54(1):1-12.
9. Thierry-Chef I, Dabin J, Friberg EG, Hermen J, Istad TS, Jahnen A, et al. Assessing organ doses from paediatric CT scans--a novel approach for an epidemiology study (the EPI-CT study). *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10(2):717-28.

Echanges avec les participants

A la suite de cette partie portant sur «leucémies infantiles et scanner », des précisions ont été apportées en réponse aux questions des participants.

Prise en compte des scanners réalisés après 18 ans

Si on suit les patients dans le temps au-delà de l'âge de 18 ans, on peut s'interroger sur la prise en compte des scanners qui peuvent être réalisés après 18 ans, car la cohorte EPI-CT se focalise sur les scanners reçus pendant l'enfance. En effet, cela n'a pas encore été pris en compte dans les études (le suivi n'est fait que sur 5 voire 6 ans). Cela devra être pris en compte dans les futures études sinon certaines informations d'exposition seront manquantes. Niveau moyen d'exposition ou dose moyenne délivrée

Dans l'étude britannique, la dose délivrée à la moelle osseuse par scanner peut atteindre 10 mGy, si les examens se répètent, la dose délivrée peut donc être de plusieurs dizaines de milligray. Cela étant, beaucoup d'efforts ont été réalisés dans les services pédiatriques en termes de radioprotection des patients, et les doses ont ainsi été réduites dans les dernières années.

Volume de moelle exposé

En complément de la dose à la moelle, le volume de moelle exposé est un élément important. En effet les volumes se développent en fonction de l'âge. D'ailleurs, les modèles prennent en compte l'âge et le changement de volumes.

Enfants nés prématurément

Une étude de faisabilité a été faite sur les enfants nés prématurément et qui peuvent être exposés à des doses conséquentes (via des scanners notamment). Cette étude a montré que le suivi de ces enfants est très compliqué d'un point de vue épidémiologique. La relation dose/degré de prématurité reste très compliquée.

Par conséquent, il est indispensable de disposer d'une cohorte importante pour pouvoir espérer voir quelque chose.

Etude IRSN sur les prématurés : l'évaluation de la dose liée à chaque acte d'exposition aux radiations avait permis d'estimer la dose reçue par les prématurés à quelques mSv, dans le cas où les prématurés restaient plusieurs semaines dans le service médical, il faut par conséquent disposer d'une grande cohorte pour espérer voir quelque chose.

Une cohorte de prématurés avait été lancée en France (étude INSERM). Une publication explique l'étude de faisabilité et pourquoi cela a été abandonné. Cette étude de faisabilité avait montré qu'il est difficile de faire la part des choses entre le degré de prématurité qui joue beaucoup sur les pathologies et la dose délivrée qui est également directement liée à cette prématurité. Il convient de pouvoir séparer ce qui provient de la dose de l'effet de prématurité, ce qui est très compliqué.

Autres points abordés

En résumé, même avec 3 études importantes de cohorte, il reste encore beaucoup d'incertitudes et il faut donc attendre d'autres résultats avant de conclure.

Il faut cependant noter l'effort qui a été mis en œuvre afin que les études puissent être mises en commun, discutées en amont, ce qui permet de disposer d'un protocole plus similaire que si les études avaient été menées séparément. Ce protocole combiné entre différents pays pourra amener de la stabilité dans les résultats et ainsi apporter des réponses aux questions posées. Il est important que ces études soient mises en place, de regarder si les résultats sont cohérents, même si les réponses aux questions n'apparaîtront que d'ici quelques années (dans 10 ans peut-être) ; la stabilité de l'étude dans le temps est nécessaire. Combiner des études entre différents pays dans le temps permettra d'apporter à terme des réponses aux questions posées.

Il est également important de travailler avec les professionnels sur le respect du principe de justification (n'exposer les enfants que s'il n'y a pas d'autres solutions possibles), et également sur le principe d'optimisation de la dose. Pour cela il faut renforcer l'information des professionnels (médecin de famille/radiologue) et travailler sur l'optimisation des doses pour l'enfant.

Etiologie des leucémies de l'enfant

Présentation des études françaises initiées par l'INSERM

Jacqueline Clavel

*UMRS1153 INSERM, université Paris-Descartes
Centre de recherche en épidémiologie et statistique – Sorbonne Paris Cité
Registre National des Cancers de l'Enfant*

L'équipe d'Epidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent de l'INSERM conduit des travaux de recherche étiologique sur les leucémies de l'enfant.

Le registre des hémopathies malignes de l'enfant (RHNE) existe depuis 1990 et couvre le territoire national. Depuis 2000, il contient également les données relatives à tous les cancers de l'enfant. Depuis 2011, des informations sur les cancers de l'adolescent sont également disponibles. Le registre permet d'étudier la distribution spatiotemporelle, le clustering, les caractéristiques sociodémographiques (mais difficulté de trouver des indicateurs pertinents). Des études écologiques sont également menées.

A partir du registre, l'équipe de l'INSERM a initié des études qui cherchent à mettre en évidence le rôle de différents éléments qui pourraient être des facteurs de risque pour les leucémies:

- Les expositions environnementales (RI, champs magnétiques, expositions au benzène, aux pesticides...);
- Les caractéristiques périnatales (poids de naissance élevé, méthodes d'aide à la procréation, supplémentation en acide folique...);
- Les stimulations immunitaires précoces (infections banales répétées, allaitement, garde en collectivité...);
- Des agents infectieux;
- Des interactions gène-environnement (polymorphismes liés au LA ou aux expositions);
- Des facteurs de risque génétique (antécédent familiaux de cancers, pathologie du développement).

Des études spécifiques ont été menées sur ces différents facteurs de risque. La présentation passe en revue les travaux récents de l'équipe INSERM réalisés à partir :

- de l'enquête cas-témoins GEOCAP, qui inclut tous les cas depuis 2002 et 5000 témoins représentatifs de la population de moins de 15 ans également géolocalisés (proximité des lignes HT [1] et des routes à grand trafic [2])
- des enquêtes cas-témoins ESCALE et ESTELLE, chacune d'environ 700 cas de leucémie et 1500 témoins, avec interviews individuelles des mères et un recueil d'ADN des cas et des témoins (facteurs périnataux [3,4], stimulations immunitaires précoces [5], facteurs génétiques [6-8])
- du consortium international CLIC sur les leucémies de l'enfant (facteurs périnataux [9-10], stimulations immunitaires précoces [11], environnement général [12])

L'étude cas-témoins GEOCAP

L'étude (données entre 2002 et 2007) intègre 3000 cas (registre) et 30000 témoins (échantillon aléatoire constitué par l'INSEE – information indépendante de toute sélection individuelle).

Différents facteurs de risque ont été étudiés :

- *Leucémies de l'enfant près des centrales nucléaires (cf présentation D. Laurier)*
L'étude a été menée en prenant en compte soit la distance au site soit l'exposition due aux rejets aériens. Le même type de démarche a été utilisé pour les autres risques ;
- *Leucémies de l'enfant près des lignes haute tension*
La très haute tension ou les champs à extrêmement basse fréquence sont souvent associés au risque de leucémies sans qu'il y ait toutefois des arguments biologiques. L'étude a montré un risque accru de leucémies chez les enfants vivant entre 0-49 m de lignes à très haute tension (225-400 kV). Aucune association n'a été mise en évidence pour des lignes à haute tension < 225 kV.
L'étude se poursuit en intégrant des données plus précises concernant l'exposition pour tous les sujets situés à une distance de moins de 600m (distance moyenne au pylône, courant moyen annuel dans la ligne, hauteur du pylône, dénivelés ...) ;
- *Leucémies de l'enfant et trafic routier*
La proximité de voies routières est source d'exposition au benzène qui est leucémogène chez l'adulte. L'étude a montré une augmentation modérée (30%) du risque de leucémies aiguës myéloïdes associée à la proximité de plus de 150 m de voie à grande circulation (autoroute, périphérique, grosses nationales).
L'étude montre également un risque plus élevé de LAM pour des expositions au benzène au-delà de $1,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$. (Données Airparif). En collaboration avec l'InVS la même approche (estimation de l'exposition au benzène et au NO₂) sera utilisée au niveau national. Une étude analogue sera également menée au voisinage des stations-services ;
- *L'étude GEOCAP-PAST*
Pour cette étude, les données de la résidence à la naissance seront utilisées. Ces informations seront recueillies pour tous les cas de leucémies et de tumeurs solides.

Les études ESCALE et ESTELLE

- *Effet des stimulations immunitaires précoces*
Ces études ont été réalisées sur la période 2003-2004 (ESCALE) et 2010-2011 (ESTELLE). Elles sont basées sur des interviews téléphoniques standardisées et pour plus de 90 % des cas avec un prélèvement ADN. Ce prélèvement a été réalisé pour 60 % des témoins.
L'effet des stimulations immunitaires précoces a été abordé dans les deux études. L'hypothèse testée est une diminution du risque de leucémies associée à des stimulations immunitaires précoces.
L'étude ESCALE (infections banales répétées, enfant en collectivité, allaitement > 6 mois) a montré une diminution du risque de leucémies chez ces enfants.
L'étude ESTELLE a intégré des critères complémentaires tels que la durée de présence en collectivité, la chirurgie ORL et l'hospitalisation. Seuls les enfants ayant été hospitalisés ont un risque plus élevé de leucémies.
Une étude internationale (CLIC) qui explore les mêmes facteurs est en cours. Elle va rassembler les résultats obtenus dans 13 pays.
La mise en commun des résultats des études (CLIC, ESCALE, ESTELLE) sur l'influence des séjours en crèche sur le risque de leucémies. Ces études montrent une diminution du risque

de leucémies chez les enfants ayant été gardés en crèche et une discrète diminution avec l'âge de début de mise à la crèche.

Une étude internationale (I4C) va rassembler plusieurs cohortes de naissance (700000 naissances) sur plus de 4 décennies. Les difficultés associées à cette étude sont liées au recueil d'informations hétérogènes et de qualité des données. De plus, 700000 enfants c'est le nombre minimum à observer pour avoir assez de cas.

- *Effet de la supplémentation en acide folique*

L'hypothèse de l'effet protecteur pour le risque de LAM et LAL de la supplémentation en acide folique a été testée. Les études ont montré un effet protecteur de la supplémentation en acide folique. Les cancers peuvent commencer in utero et certaines suppléments pourraient réduire les risques de cancer.

- *Effet des polymorphismes génétiques*

Le but de ces études est de comparer le génome des malades à celui de la population témoin. Les résultats ont mis en évidence le polymorphisme de 2 gènes très associés au risque de leucémie lymphoblastique et plus spécifiquement celles à précurseur B. Ces gènes sont importants dans la différenciation.

Les études ESCALE/ESTELLE s'intéressent aux interactions gène-environnement (tabac, benzène, alcool...). Elles ont pour but de voir si les gènes peuvent moduler la réponse aux expositions environnementales en utilisant des polymorphismes liés aux LA déjà génotypés. Cette voie n'est pas encore complètement explorée et nécessite des études complémentaires.

Références

1. Sermage-Faure C, Demoury C, Rudant J, Goujon-Bellec S, Guyot-Goubin A, Deschamps F, Hémon D, Clavel J. Childhood leukaemia close to high-voltage power lines - the Geocap study, 2002-2007. *Br J Cancer* 2013; 108(9):1899-906.
2. Houot J, Marquant F, Goujon S, Faure L, Honoré C, Roth M.H., Hémon D, Clavel J. Vicinity of heavy-traffic roads, benzene exposure and childhood leukemia - The Geocap study, 2002-2007. *Am J Epidemiol*, in press
3. Rudant J, Amigou A, Orsi L, Althaus T, Leverger G, Baruchel A, Bertrand Y, Nelken B, Plat G, Michel G, Sirvent N, Chastagner P, Ducassou S, Rialland X, Hémon D, Clavel J. Fertility treatments, congenital malformations, fetal loss, and childhood acute leukemia: The ESCALE study (SFCE). *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60(2):301-8.
4. Ajrouche R, Rudant J, Orsi L, Petit A, Baruchel A, Nelken B, Pasquet M, Michel G, Bergeron C, Ducassou S, Gandemer V, Lutz P, Saumet L, Rialland X, Hémon D, Clavel J. Maternal reproductive history, fertility treatments and folic acid supplementation in the risk of childhood acute leukemia: The ESTELLE study. *Cancer Causes Control* 2014.
5. Ajrouche R, Rudant J, Orsi L, Petit A, Baruchel A, Lambilliotte A, Gambart M, Michel G, Bertrand Y, Ducassou S, Gandemer V, Paillard C, Saumet L, Blin N, Hémon D, Clavel J. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and indicators of early immune stimulation: The estelle study (SFCE). *Br J Cancer* 2015; 112(6):1017-26.
6. Rudant J, Orsi L, Bonaventure A, Goujon-Bellec S, Baruchel A, Petit A, Bertrand Y, Nelken B, Pasquet M, Michel G, Saumet L, Chastagner P, Ducassou S, Réguerre Y, Hémon D, Clavel J. ARID5B, IKZF1 and non-genetic factors in the etiology of childhood acute lymphoblastic leukemia: The ESCALE study. *PLoS ONE* 2015b; 10(3):e0121348.

7. Evans TJ, Milne E, Anderson D, de Klerk NH, Jamieson SE, Talseth-Palmer BA, Bowden NA, Holliday EG, Rudant J, Orsi L, Richardson E, Lavis L, Catchpoole D, Attia JR, Armstrong BK, Clavel J, Scott RJ. Confirmation of childhood acute lymphoblastic leukemia variants, ARID5B and IKZF1, and interaction with parental environmental exposures. *PLoS ONE* 2014;9(10):e110255.
8. Bonaventure A, Rudant J, Goujon-Bellec S, Orsi L, Leverger G, Baruchel A, Bertrand Y, Nelken B, Pasquet M, Michel G, Sirvent N, Bordigoni P, Ducassou S, Rialland X, Zelenika D, Hémon D, Clavel J. Childhood acute leukemia, maternal beverage intake during pregnancy, and metabolic polymorphisms. *Cancer Causes Control* 2013;24(4):783-93.
9. Milne E, Greenop KR, Metayer C, Schüz J, Petridou E, Pombo-de-Oliveira MS, Infante-Rivard C, Roman E, Dockerty JD, Spector LG, Koifman S, Orsi L, Rudant J, Dessypris N, Simpson J, Lightfoot T, Kaatsch P, Baka M, Faro A, Armstrong BK, Clavel J, Buffler PA. Fetal growth and childhood acute lymphoblastic leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer* 2013;133(12):2968-79.
10. Metayer C, Milne E, Dockerty JD, Clavel J, Pombo-de-Oliveira MS, Wesseling C, Spector LG, Schüz J, Petridou E, Ezzat S, Armstrong BK, Rudant J, Koifman S, Kaatsch P, Moschovi M, Rashed WM, Selvin S, McCauley K, Hung RJ, Kang AY, Infante-Rivard C. Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring: A childhood leukemia international consortium study. *Epidemiology* 2014.
11. Rudant J, Lightfoot T, Urayama KY, Petridou E, Dockerty JD, Magnani C, Milne E, Spector LG, Ashton LJ, Dessypris N, Kang AY, Miller M, Rondelli R, Simpson J, Stiakaki E, Orsi L, Roman E, Metayer C, Infante-Rivard C, Clavel J. Childhood acute lymphoblastic leukemia and indicators of early immune stimulation: A childhood leukemia international consortium study. *Am J Epidemiol* 2015a; 181(8):549-62.
12. Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, Lightfoot T, Clavel J, Roman E, Spector LG, Kaatsch P, Metayer C, Magnani C, Milne E, Polychronopoulou S, Simpson J, Rudant J, Sidi V, Rondelli R, Orsi L, Kang AY, Petridou E, Schüz J. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer* 2014b; 135(9):2157-72.

Etiologie des leucémies de l'enfant

Présentation des études initiées par BfS

Bernd Grosche

Bernd Grosche, Gunde Ziegelberger, Federal Office for Radiation Protection, Germany

Epidemiology left us with unexplainable findings regarding childhood leukaemia near nuclear installations and in relation to 50-Hz field exposures. To learn what is known about risk factors for childhood leukaemia, BfS together with ICNIRP and WHO held a workshop on this topic in 2008 (Matthes et al. 2008). After assessing all known and discussed risk factors, it became clear that to date only less than 20 % of all leukaemias in children can be explained (Portier 2008). Because of the results of the 2008 workshop, a subsequent meeting in conclave was conducted with the aim to develop a long-term strategy towards a better understanding of the causes of childhood leukaemia. The meeting came up with a proposal for a research agenda (Ziegelberger et al. 2011), which again was approved by a MELODI/IRSN/BfS workshop in 2012 (Laurier et al. 2014). The research agenda covered several topics: biology, epidemiology and animal studies. BfS funded five feasibility studies which have to be seen against the background that childhood leukaemia is a rare and complex disease, with B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia (ALL) being the main leukaemia type in the incidence peak ages of 2-5 years. A handful of chromosomal translocations (TEL-AML1, AML1-ETO, MLL-AF4, MLL-ENL, MLL-AF9, E2A-PBX) and DNA aneuploidies are known as initial genetic events converting a hematopoietic precursor or stem cell into a preleukaemic clone. Subsequent events must occur to cause an outbreak of the disease. There are some hints that the initial event occurs already in utero, but data on the prevalence of preleukaemic clones in the general population are sparse and markedly diverse.

1. Investigation on the prevalence of potentially predisposing chromosomal translocations

The frequency of preleukaemic clones in newborns of an industrialized population needs to be verified as this will allow to understand the key role of preleukaemic clones (i.e., do they occur naturally and are they normally extinguished by natural processes?). Comparing the prevalence of these clones in populations with different incidence rates will answer the question whether the observed increasing ALL incidence rates in industrialized countries are correlated with an increase of initial or rather of secondary genetic events. One critical hurdle is still the reliable detection of rare preleukaemic clones, and a set of validated PCR primers has to be developed to detect the most frequent translocations at the genomic level.

In the frame of this study, a new method was developed to detect the most frequent leukaemia specific translocation without knowing the exact break point, using PCR primer. The sensitivity varies between 24 and 83 %, depending on the type of translocation and the complexity of the break point; but there are no false positive results. The high percentage of preleukaemic clones as described in the Mori paper (2002) is based on false positive findings (Kusk et al. 2014).

The new method was published in 2014 (Fueller et al. 2014) and is currently evaluated in Denmark, because of the existing collected cord blood samples there. This study is partially funded by BfS.

2. Deep sequencing

Besides the ongoing GWAS, it is strongly recommended to initiate next-generation sequencing (whole genome or transcriptome sequences, exome capture and sequencing, analyses of the methylome) of ALL cases, as it is already being done for other tumour types (see International Cancer Genome Consortium). GWAS can reveal population-based variations, but deep sequencing can focus on detailed differences and mutations, e.g., of tumour vs. normal cells, which could, at least in part, reflect the effects of the environment. This could help to detect common patterns/footprints possibly correlated to external risk factors. The finding that childhood ALL is the consequence of a limited number of genetic alterations supports the feasibility of identifying the relevant hits. Characterization of the somatic changes by whole-genome sequencing of ALL cases and predisposed children (from 3.1.1) will add new, valuable insights in the development of the disease and might lead to individually optimized treatment. Comparing genome sequences of ALL cases in populations with different incidence rates should reveal population differences and aims at detecting environmental effects.

For the pilot study, deep sequencing was done for 10 cases of B-cell ALL; five of them carried the rare translocation t(17;19) – with a bad prognosis – and five carried the more frequent translocation t(1;19) – with a better prognosis. There were significant differences between the groups, but only few within the groups. This could be an indicator of different signalling pathways. The t(17;19) ALLs were characterized by an accumulation of structural aberrations of genes relevant for lymphoid differentiation. The results which have not yet been published, will become part of a larger publication. The fact, that both groups show such big differences makes it worthwhile to also compare leukaemia subgroups when comparing environment risk factors.

3. Feasibility of a German birth cohort

The feasibility of establishing a German birth cohort was shown. This accounts for data protection, ethical issues and participation. One challenge is to increase the response from migrants. A respective project is currently ongoing. Another challenge is the recruitment during the first trimester of pregnancy. A birth cohort alone for the endpoint “leukaemia” is not meaningful, other endpoints have to be considered as well. Thus, comparability and cooperation with other birth cohorts, see I4C, is essential.

4. Comparison of incidence rates in different countries world wide

One assumption is that the typical age distribution of childhood leukaemia, as it is observed in Western countries, is caused by the way of life. If so, it would be interesting to test whether the prevalence of potentially predisposing chromosomal translocations is comparable in countries with different societal settings. To that end, a global paediatric oncological network on acute leukaemias was set up by IARC (<http://galnet.iarc.fr>). This network had its first meeting in Lyon in February 2013, and participants came from 18 countries, about 12 from developing countries. Soon, it became evident that for many developing countries there is an underreporting which has different reasons. But all participants were keen to continue the collaboration that was started by IARC.

5. Literature review on animal models

The ultimate goal is to be able to mimic in the mouse the entire molecular, cellular, tissue and organic features of human B-cell ALL, including its initiation, progression, evolution, response to therapy and eventual cure or relapse. As a first step, a literature review was conducted and published (Hauer et al. 2014). As a consequence of this review and in the frame of the EU-FP7-Project „Arimora“ (Advanced Research on Interaction Mechanisms of electroMagnetic exposures with Organisms for Risk Assessment) the Sca1-TEL-AML1 mouse model was developed, which is close to human pathology with respect to preleukaemic phase, latency, and phenotype.

Conclusion

Interdisciplinary cooperation has shown new ways forward, and the results from the pilot studies have shown that such large studies with a broader approach are capable to give new insights into the causes of childhood leukaemia.

Références

Fueller E, et al. (2014) Genomic inverse PCR for exploration of ligated breakpoints (GIPFEL), a new method to detect translocations in leukemia. *PLoS One* 9(8):e104419 doi:10.1371/journal.pone.0104419

Hauer J, Borkhardt A, Sanchez-Garcia I, Cobaleda C (2014) Genetically engineered mouse models of human B-cell precursor leukemias. *Cell Cycle* 13(18):2836-46 doi:10.4161/15384101.2014.949137

Kusk MS, Lausten-Thomsen U, Andersen MK, Olsen M, Hjalgrim H, Schmiegelow K (2014) False positivity of ETV6/RUNX1 detected by FISH in healthy newborns and adults. *Pediatr Blood Cancer* 61(9):1704-6 doi:10.1002/pbc.25050

Laurier D, et al. (2014) Childhood leukaemia risks: from unexplained findings near nuclear installations to recommendations for future research. *J Radiol Prot* 34(3):R53-R68 doi:10.1088/0952-4746/34/3/R53

Matthes R, Ziegelberger G, (eds.) (2008) Risk factors for childhood leukaemia. Proceedings of an ICNIRP Workshop, Berlin, May 5-7, 2008. *Radiat Prot Dosimetry* 132(2):107-275

Portier C (2008) Risk factors for childhood leukaemia. Discussion and summary. *Radiat Prot Dosimetry* 132(2):273-274

Ziegelberger G, et al. (2011) Research recommendations toward a better understanding of the causes of childhood leukemia. *Blood Cancer Journal* 1 doi:ARTN e1 DOI 10.1038/bcj.2010.1

SYNTHESE ET CLOTURE DU SEMINAIRE

Rapporteurs : *Patrick Smeesters et Christophe Murith*

1- LES ENSEIGNEMENTS ET BILANS DES PRÉSENTATIONS

Les leucémies ne constituent pas un cancer très fréquent chez les adultes, en revanche elles représentent une forte proportion des cancers de l'enfant. Les leucémies infantiles représentent en France près d'un tiers de tous les nouveaux cas annuels de cancers de l'enfant (âge < 15 ans) avec 83% de leucémies lymphoblastiques et de lymphomes et un pic d'apparition entre 2 et 4 ans. L'incidence de ce type de leucémies chez les enfants est restée stable ces dernières années, même si on observe une petite augmentation pour les filles. Les différences d'incidence entre les départements ne sont pas statistiquement significatives. Il existe une grande variété de sous-catégories de leucémies au niveau clinique (mais pas nécessairement au niveau étiologique).

Parmi les survivants de la bombe atomique (étude « Life Span Study » (LSS)), le risque de mortalité par leucémie augmente avec la dose de rayonnements, et l'excès de risque relatif (ERR) comparativement à un groupe non exposé) diminue avec le temps écoulé depuis l'exposition. La fraction de leucémies en excès est plus élevée chez les survivants qui étaient âgés de moins de 10 ans au moment du bombardement, et a diminué (mais n'a pas disparu) dans la plus récente décennie d'observation. Bien que le rôle leucémogène de la radiothérapie soit clairement démontré, le risque de leucémie observé après radiothérapie d'enfants est faible, voire inexistant dans la plupart des séries, contrairement à ce qui est observé chez les survivants des bombardements atomiques. Cependant les données des études radiothérapie sont difficiles à interpréter, en raison de la grande variabilité des techniques utilisées au cours du temps, de l'hétérogénéité des volumes de moelle osseuse irradiée et de l'exposition combinée à des traitements de chimiothérapie.

En ce qui concerne les effets de l'exposition externe chronique aux rayonnements ionisants (RI) sur la mortalité par leucémie (hors leucémie lymphoïde chronique), un excès de risque relatif significatif par unité de dose a été observé dans les études sur les travailleurs du nucléaire exposés de manière prolongée à de faibles doses de rayonnements (irradiation externe). Ces résultats sont en accord avec les observations de la LSS et montrent peu d'éléments de non-linéarité (en particulier dans l'étude INWORKS regroupant les données de 3 pays - étude publiée le 22 juin 2015). Les mêmes résultats ont également été observés chez la population riveraine de la rivière Techa (dans l'Oural) et chez les liquidateurs de Tchernobyl. Dans ce dernier cas, il a été observé un risque accru inhabituel de leucémie lymphoïde chronique (LLC). D'autres études sur l'exposition interne chronique des travailleurs du nucléaire donnent des résultats moins concordants, probablement en raison de difficultés dosimétriques et du fait que des radionucléides avec des caractéristiques différentes y sont impliqués.

Des résultats parfois contradictoires ont été observés dans des études (écologique et cas-témoin classique) visant à rechercher des associations entre leucémie infantile et exposition aux rayonnements d'origine naturelle ; cela est essentiellement lié aux limites méthodologiques de ces études. Récemment de nouvelles études cas-témoins basées sur les registres (Kendall 2013) et des études de cohorte (Spycher 2015) montrent des associations significatives entre l'exposition externe aux rayonnements d'origine naturelle et la leucémie infantile (enfants entre 0 et 4 ans – exposition externe à des débits de dose > 200nSv/h). Ces résultats sont compatibles avec les modèles de risque élaborés à partir des

données des survivants de la bombe atomique et viennent appuyer l'hypothèse d'un risque plus élevé de leucémies après exposition aux jeunes âges aux rayonnements ionisants, même à faibles doses. Néanmoins, disposer d'une estimation précise de l'exposition pour de grands échantillons représentatifs reste un défi et des études plus importantes seront nécessaires pour obtenir une meilleure estimation des risques de leucémie infantile associés à de faibles doses de rayonnements.

L'association entre leucémie infantile et proximité des installations nucléaires est loin d'être systématique. Néanmoins, quelques études (Sellafield, Dounreay, Krümmel), montrent une telle association. Les résultats des études récentes sont cohérents avec ceux obtenus dans les années antérieures. Il n'apparaît pas globalement d'augmentation du risque de leucémies infantiles dans le voisinage des installations nucléaires, mais une attention particulière doit être portée aux enfants de 0-4 ans.

La variabilité des méthodologies utilisées dans les études et le manque d'informations sur la résidence (en particulier pendant la grossesse), de même qu'une puissance statistique parfois limitée des études, empêchent actuellement de tirer des conclusions définitives. À cet égard, aux Etats Unis, la National Academy, à la demande de la « Nuclear Regulatory Commission » (NRC), a mené une étude pilote sur l'analyse des risques de cancer dans les populations à proximité des installations nucléaires aux États-Unis. Cette étude pilote a conclu qu'une telle étude serait réalisable au niveau national mais que la puissance statistique de l'étude serait insuffisante pour détecter des risques potentiels de cancer excédentaires dans les populations à proximité des installations nucléaires. Une étude cas témoin plus spécifique des cancers de l'enfant a également été proposée.

Les approches dosimétriques effectuées à ce jour ne permettent pas d'expliquer certaines associations observées, mais le rôle de la direction du vent et de la production locale des produits alimentaires n'a pas été systématiquement étudié. D'ailleurs, la récente étude pilote américaine a montré l'existence d'importantes différences dans la composition des rejets liquides et atmosphériques au cours des années et un potentiel manque d'informations météorologiques précises relatives aux rejets de type « batch » et aux rejets occasionnels des installations nucléaires.

Le workshop MELODI « Risques de leucémie chez l'enfant : vers une meilleure compréhension des résultats inexplicables », qui s'est déroulé en 2012, a conclu à la nécessité de continuer la surveillance de l'incidence des leucémies chez l'enfant, avec une meilleure description de la population locale (y compris le mode de vie et l'exposition). Une autre conclusion importante était la nécessité d'une recherche multidisciplinaire sur l'étiologie de la leucémie en général.

Plusieurs études ont été récemment entreprises à cet égard par l'Office Fédéral pour la Radioprotection (BfS) en Allemagne. On peut citer entre autres, les projets visant à étudier la prévalence de translocations chromosomiques supposées être responsables de prédispositions, ceux visant à effectuer le séquençage et l'analyse bioinformatique des cas pédiatriques de leucémie lymphoblastique aiguë ainsi que les projets dont l'objectif est de caractériser des modèles animaux pouvant être utilisés pour la recherche sur la leucémie infantile.

Des études étiologiques similaires, initiées par l'INSERM, sont actuellement en cours en France. L'étude cas-témoins GEOCAP a montré une augmentation du risque de leucémie chez les enfants vivant à moins de 50 mètres des lignes électriques à très haute tension (225-400 kV). De même, un risque accru de leucémie myéloïde aiguë lié à l'exposition au benzène et à la résidence à moins de 150 m de routes à fort trafic a été observé. La résidence au moment de la naissance sera prise en compte dans les phases suivantes. Les études ESCALE et ESTELLE explorent et semblent confirmer le rôle protecteur des stimulations immunitaires précoces (crèches, l'allaitement ...) et de la supplémentation

maternelle en acide folique, en relation avec l'étude internationale CLIC. Les polymorphismes génétiques et les interactions gènes-environnement sont également étudiés.

Des études récentes sur l'exposition, à des âges précoces, à de faibles doses d'irradiation, dans le cadre d'exams de scanner à visée diagnostique suggèrent une augmentation significative de l'excès de risque relatif de leucémie par unité de dose. Ces résultats sont cohérents avec ceux des études menées sur l'association risque de leucémies et doses cumulées dans le cadre du rayonnement naturel. Le manque d'informations sur les indications médicales à l'origine de l'examen scanner et sur d'autres procédures de diagnostic ainsi que la courte durée de suivi à ce jour dans ces études et les incertitudes sur les données dosimétriques conduisent actuellement à une impossibilité de conclure définitivement sur une association. L'étude européenne EPI-CT qui est en cours vise à répondre aux limitations des précédentes études.

2- CONCLUSIONS ET RECOMMANDATIONS

Globalement, il existe des preuves solides que l'exposition aux rayonnements ionisants est un des facteurs de risque de leucémie. Bien que des facteurs confondants doivent encore être pris en compte, des preuves scientifiques émergeant de plusieurs études récentes s'accumulent en faveur de l'existence d'un risque accru également aux faibles doses, avec peu de preuves de la non-linéarité. En ce qui concerne le rôle éventuel de la proximité des installations nucléaires, le séminaire a confirmé les conclusions de l'atelier MELODI de 2012 qui préconisait de poursuivre l'étude de l'incidence de la leucémie infantile autour des installations avec une meilleure description de la population locale (mode de vie et exposition) et de mener une recherche multidisciplinaire sur l'étiologie des leucémies.

Une attention particulière devrait être accordée à la connaissance de la résidence de la mère au cours de la grossesse, à l'utilisation d'estimations précises de l'exposition et à la réduction des biais dans les études (tels que les différences dans la composition des rejets liquides et atmosphériques au cours des années, ou le manque d'informations météorologiques précises relatives aux rejets de type « Batch » et aux rejets occasionnels des installations nucléaires).

L'attention doit également être portée sur le fait que les données sur les effets de l'exposition interne chronique des populations sont très limitées, en particulier en ce qui concerne les effets de l'exposition in utero. La recherche dans ce domaine est nécessaire car la question d'équivalence des risques pour les expositions externes et internes (chroniques) persiste. De même, des interrogations perdurent sur l'utilisation actuelle du concept d'équivalent de dose/dose efficace comme indicateur de risque pertinent pour tous les types d'effets (y compris tous les types des effets non cancérogènes).

La nécessité de renforcer l'interdisciplinarité (épidémiologie, médecine, dosimétrie, statistique) et le partage de compétence a été également mise en exergue. Le développement d'une couverture nationale par les registres de cancers a fait progresser la solidité des études épidémiologiques. Il conviendrait maintenant de compléter ces informations par une caractérisation des différents types de leucémies et par des données dosimétriques robustes.

L'harmonisation des protocoles des études au niveau national et international en vue d'études conjointes est importante à poursuivre afin de disposer de résultats statistiquement plus significatifs.

Enfin, le respect des principes de justification et d'optimisation est indispensable et doit être renforcé, notamment en ce qui concerne les exams de scanners pour les enfants.

