

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

## **Objectifs et organisation du rapport**

Une étude épidémiologique publiée fin 2007 décrivait un risque accru de leucémies chez les enfants de moins de 5 ans résidant à moins de 5 kilomètres des centrales nucléaires allemandes. De très nombreux travaux ont été conduits sur ce sujet depuis le début des années 80. L'objectif de ce rapport a été d'effectuer une synthèse et une analyse critique des résultats relatifs au risque de leucémies chez les enfants et les jeunes adultes de moins de 25 ans vivant à proximité des installations nucléaires. Ce rapport est organisé en 3 sections :

- un rappel des principaux éléments caractérisant les leucémies infantiles ainsi qu'une description des méthodes utilisées pour mener les études épidémiologiques ;
- une revue la plus exhaustive possible portant sur les études épidémiologiques publiées dans la littérature internationale et décrivant la fréquence des leucémies à proximité des installations nucléaires dans différents pays du monde. Une analyse critique des résultats publiés est effectuée. Certains résultats issus d'études non focalisées sur les installations nucléaires sont également présentés. Les limites méthodologiques associées aux études descriptives sont précisées et discutées ;
- la dernière section propose une discussion des causes potentielles des leucémies infantiles et les principales hypothèses explorées pour expliquer certains agrégats de cas observés localement à proximité de certains sites nucléaires.

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

## **Éléments de contexte et méthodes**

Les leucémies sont des pathologies peu fréquentes chez l'enfant : chaque année en France surviennent de l'ordre de 470 nouveaux cas et 75 décès par leucémies infantiles pour une population d'environ 12 millions d'enfants (0-14 ans). Les leucémies lymphoblastiques aiguës représentent près de 80% des cas de leucémies de l'enfant. Ce type de leucémies présente un pic de fréquence entre 1 et 6 ans. Peu de facteurs de risque des leucémies infantiles sont reconnus : la

trisomie 21 ou l'anémie de Fanconi, l'exposition externe aux rayonnements ionisants à forte dose ou la prise de médicaments alkylants utilisés dans les chimiothérapies. D'autres facteurs sont suspectés mais leur rôle n'est pas confirmé à ce jour : exposition à de faibles doses de rayonnements ionisants, champs électromagnétiques, pesticides, benzène, agents infectieux... Bien que de nombreux facteurs de risque potentiels aient été avancés, aujourd'hui peu d'informations sont disponibles pour expliquer les causes des leucémies et 90 % des cas restent sans cause connue.

La méthode suivie pour la présente synthèse repose sur une recherche bibliographique effectuée sur les bases Scopus et PubMed. Des documents complémentaires ont été obtenus à partir d'archives de l'IRSN et de contacts directs avec des chercheurs en France et à l'étranger. Au total, plusieurs centaines de documents (rapports, articles de revues scientifiques) relatifs au risque de leucémies autour des sites nucléaires chez les jeunes de moins de 25 ans ont été publiés. Les travaux effectués sont de nature et de qualité diverses : études de cluster (ou « agrégat ») locales ou multi-sites, études cas-témoins ou de cohorte, études radio-écologiques, travaux dosimétriques... La revue réalisée distingue deux types de travaux :

- les études descriptives, dont l'objectif est d'estimer la fréquence des leucémies, et éventuellement de mettre en évidence un excès de risque au sein d'une population;
- les travaux analytiques, dont l'objectif est de rechercher les facteurs pouvant expliquer un excès de risque de leucémies au sein d'une population.

### **Bilan des études descriptives**

Les études descriptives cherchent à répondre à la question « La fréquence des leucémies à proximité d'un site particulier est-elle plus élevée qu'ailleurs ? ». Il est important de souligner que ces études ne permettent pas de rechercher les facteurs susceptibles d'expliquer les accumulations de cas.

Au total, des résultats descriptifs sont disponibles pour 198 sites nucléaires répartis dans dix pays différents : Grande-Bretagne, Allemagne, France, Suède, Espagne, Etats-Unis, Canada, Japon, Suisse et Israël. Une revue de l'ensemble de ces résultats a été réalisée, en distinguant les études locales s'intéressant à un site spécifique et les études multi-sites s'intéressant simultanément à un ensemble de sites au sein d'un pays, et portant donc sur un effectif plus important. Des critères d'évaluation ont été appliqués pour permettre d'apprécier les résultats recueillis. Ces critères portent sur la nature des données considérées (morbidité/mortalité), les zones géographiques étudiées (pertinence de la taille et des limites des zones considérées), la puissance de l'étude (capacité à mettre en évidence un excès de risque faible), la reproductibilité des résultats (mise en évidence de l'excès par différentes méthodes), la significativité statistique de l'excès, la validité de la méthodologie statistique, enfin la persistance d'un excès dans le temps.

Sur les 198 sites recensés, trois excès répondent aux critères d'évaluation énoncés et peuvent être considérés comme des agrégats confirmés. Il s'agit des agrégats de Seascale (près de l'usine de Sellafield en Angleterre), de Thurso (près de l'usine de Dounreay en Ecosse) et d'Elbmarsch (près de la centrale de Krümmel en Allemagne). D'autres agrégats sont bien documentés, en particulier en Grande-Bretagne à proximité des sites d'Aldermaston et Burghfield et en France à proximité de l'usine de retraitement de La Hague, mais les éléments actuellement disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence d'excès confirmés.

Parmi les études multi-sites recensées (25 études dans 8 pays différents), celles répondant le mieux aux critères d'évaluation énoncés sont les études récentes réalisées en Grande-Bretagne, en Allemagne et en France. Ces études ne montrent pas, à l'échelle de l'ensemble des sites, d'augmentation du risque de leucémies chez l'enfant ou le jeune adulte à proximité des sites nucléaires. L'observation d'un excès de leucémies chez les enfants de 0-4 ans autour des centrales nucléaires allemandes n'est pas confortée par les études effectuées dans d'autres pays. Néanmoins, il faut souligner que peu d'études ont fourni des résultats spécifiques pour cette tranche d'âge.

D'autres études montrent que des excès localisés de cas de leucémies infantiles ont aussi été mis en évidence en l'absence de site nucléaire. Par ailleurs, plusieurs études indiquent un phénomène d'agrégation spatiale et temporelle de l'incidence des leucémies de l'enfant, indépendant de la présence de sources de risque potentiel.

La discussion précise les limites importantes inhérentes aux études descriptives, qui rendent difficile l'interprétation des résultats. Les travaux réalisés sur les risques de leucémies autour des sites nucléaires sont nombreux et de natures diverses, aussi il est nécessaire de replacer chaque nouveau résultat par rapport aux connaissances scientifiques disponibles.

### **Bilan des travaux sur les causes des excès localisés observés**

Suite aux études descriptives ayant permis d'observer des agrégats de leucémies à proximité de certaines installations nucléaires, de nombreux travaux ont été lancés pour identifier des facteurs pouvant expliquer ces excès, en particulier à proximité des sites de Sellafield, de Dounreay et d'Aldermaston et Burghfield en Grande-Bretagne, de La Hague en France et de Krümmel en Allemagne. Ces travaux sont de nature et de protocoles divers : études épidémiologiques (de types géographiques, cas-témoins ou de cohortes), mesures des doses reçues par la population ou évaluations radio-écologiques. Trois hypothèses principales ont été avancées pour tenter d'expliquer l'observation d'un risque plus élevé à proximité de certaines installations nucléaires :

- hypothèse d'un lien avec l'exposition environnementale due aux rejets radioactifs ou chimiques des installations nucléaires ;

- hypothèse d'un lien avec l'exposition des pères aux rayonnements ionisants avant la conception des enfants ;
- hypothèse d'une cause infectieuse liée au brassage des populations associé à de grands travaux.

Les travaux ayant porté sur le lien éventuel avec l'exposition environnementale indiquent que les doses dues aux rejets des installations nucléaires sont faibles.

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

L'hypothèse infectieuse liée au brassage de population autour des sites nucléaires est confortée par plusieurs résultats épidémiologiques. Cette hypothèse pourrait, selon certains auteurs, expliquer une partie des excès observés à proximité de certains sites (en particulier à Sellafield et Dounreay). Cependant, le ou les agents infectieux impliqués n'ont pas pu être identifiés ou isolés à ce jour.

L'implication d'autres facteurs environnementaux a été envisagée par certaines publications, tels que les champs électromagnétiques dus aux lignes à haute tension, les pesticides répandus dans les jardins ou sur les champs, la présence d'autres sites industriels ou une exposition élevée à la radioactivité d'origine naturelle. Néanmoins, ces facteurs ne sont pas spécifiques des sites dans lesquelles sont implantées des installations nucléaires et, à ce jour, aucun d'entre eux ne constitue un facteur de risque reconnu de leucémies infantiles.

A ce jour, bien que plusieurs pistes aient été avancées, l'origine des agrégats observés à proximité de certains sites nucléaires n'a pas été établie. Cependant, il faut noter que la plupart de ces études effectuées présentent des limites méthodologiques (études de type géographique ou reposant sur de faibles effectifs), rendant difficile la mise en évidence d'un lien éventuel de causalité. A cette difficulté s'ajoute le manque de connaissances des facteurs de risque associés aux leucémies infantiles. La réalisation d'études analytiques à grande échelle, telles que celles en cours en France sur la base du registre national des hémopathies malignes de l'enfant, pourrait apporter une meilleure compréhension des causes des agrégats de leucémies infantiles.

## **Conclusions**

Depuis les années 80, de très nombreuses études descriptives ont estimé la fréquence des leucémies chez les jeunes à proximité des installations nucléaires. Ces études répondent à une demande d'information de la part des populations locales et constituent un complément nécessaire dans la discussion des effets des faibles doses environnementales. La revue bibliographique réalisée montre une grande diversité des approches et des choix méthodologiques utilisés.

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

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

Par ailleurs, de nombreux travaux ont cherché des explications aux excès de leucémies observés autour de certains sites nucléaires en s'intéressant à de multiples facteurs de risque potentiels. Parmi les différents domaines explorés, l'hypothèse infectieuse liée au brassage de population autour des sites nucléaires semble la plus étayée. Cependant, le ou les agents infectieux impliqués n'ont pas à ce jour été mis en évidence.

La détermination des causes des excès de leucémies observés localement à proximité de certains sites nucléaires est limitée par un déficit de connaissances sur les facteurs de risque des leucémies infantiles. Ce constat rend nécessaire le développement d'études analytiques de grande ampleur, au niveau national ou international.