## UNIVERSITÉ PARIS XI FACULTÉ DE MÉDECINE PARIS-SUD

Année 2006

N°

## THESE

pour obtenir le grade de

# DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS XI

Spécialité : Épidémiologie

présentée et soutenue publiquement

par

# Anne-Sophie EVRARD

le 16 mai 2006

# **EXPOSITION ENVIRONNEMENTALE AUX RAYONNEMENTS**

# **IONISANTS ET RISQUE DE LEUCÉMIE CHEZ L'ENFANT**

Directeur de thèse : Monsieur Denis HÉMON

JURY

Monsieur le Professeur Marcel GOLDBERG Monsieur le Professeur Denis ZMIROU-NAVIER Monsieur Marc COLONNA Monsieur Florent DE VATHAIRE Monsieur le Professeur Jacques BÉNICHOU Monsieur Denis HÉMON Président Rapporteur Rapporteur

Directeur de thèse

# Remerciements

J'adresse tout d'abord mes profonds remerciements à Denis Hémon, mon directeur de thèse, pour m'avoir offert l'opportunité de travailler sur ce sujet passionnant, pour l'attention qu'il a témoignée régulièrement à mon travail, pour l'aide compétente qu'il m'a apportée, pour sa grande disponibilité, et pour tout le soutien qu'il m'a offert durant ces quatre années. Qu'il trouve ici toute la reconnaissance que je lui dois pour tout ce qu'il m'a apporté.

Je remercie sincèrement le Docteur Jacqueline Clavel, à l'origine de ce projet, pour m'avoir donné la possibilité d'étudier les leucémies de l'enfant, pour m'avoir fait profiter de ses connaissances en épidémiologie du cancer et pour sa gentillesse. Je lui suis reconnaissante pour ses conseils judicieux et ses encouragements.

Je remercie du fond du cœur Pascal, celui qui partage ma vie, de m'avoir encouragée et soutenue pendant ces quatre années, d'avoir été là pendant les moments de doute, d'être là tout simplement. Je lui suis tout particulièrement reconnaissante d'avoir accepté « l'exil » loin de nos chères montagnes haut savoyardes afin que je puisse m'engager sur la voie de la recherche en épidémiologie.

Je remercie tout aussi chaleureusement mes parents de m'avoir soutenue (moralement et matériellement) et encouragée tout au long de mes longues années d'études.

Je remercie mon frère Yann d'avoir fait le déplacement depuis Lyon pour assister à ma soutenance malgré ses révisions pour passer l'internat de médecine au mois de juin.

Je tiens à remercier très sincèrement Dominique Laurier et Solenne Billon pour l'aide précieuse qu'ils m'ont apportée tout au long de ce travail. Je leur suis particulièrement reconnaissante d'avoir pris le temps de relire cette thèse et pour toutes leurs remarques qui ont permis d'améliorer le manuscrit.

L'aboutissement de cette thèse a aussi été encouragé par de nombreuses discussions avec des collègues, notamment avec ma « collègue de bureau » Léa Fortunato. Je la remercie ainsi que Anne Fouillet pour la relecture du manuscrit et pour les suggestions, fort utiles, qui ont contribué au perfectionnement de ce mémoire.

Je remercie sincèrement Denis Zmirou-Navier et Marc Colonna, qui ont accepté d'être rapporteurs de ma thèse, pour toutes les remarques enrichissantes et les conseils constructifs qui ont accompagné ce travail. Je remercie également tous les autres membres de mon jury de thèse : Marcel Goldberg qui a accepté de présider ce jury, Florent de Vathaire et Jacques Bénichou qui ont accepté d'en faire partie.

Mes remerciements vont également à Chantal Guihenneuc-Jouyaux et Virginie Lasserre pour leur aide précieuse pour tout ce qui concerne les variations géographiques, l'art délicat des simulations et celui de la cartographie, ainsi que pour leur grande disponibilité et leur gentillesse. Je remercie également Aurélie Goubin pour sa collaboration pour tout ce qui concerne le Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant.

Je remercie chaleureusement l'ensemble des membres de l'ex-unité 170 maintenant unité 754 pour l'atmosphère plus qu'agréable et chaleureuse qu'ils contribuent à maintenir au sein de l'unité. Je tiens à rendre hommage à leur gentillesse et leur soutien. Vous allez tous me manquer...

Ces années de thèse m'ont fait apprécier encore plus ma formation en biostatistique à l'ISUP. Je suis reconnaissante aux personnes qui ont contribué à me donner cette formation, en particulier Catherine Com-Nougué, pour son enseignement et ses qualités humaines. Je la remercie tout particulièrement de m'avoir recrutée dans son équipe d'enseignement. Ce fut une expérience formidable.

Cette thèse a été effectuée dans le cadre d'une collaboration avec l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) et le Centre d'Epidémiologie sur les Causes Médicales de Décès (CépiDc, INSERM) (Programme Environnement et Santé 1999). Je remercie Eric Jougla du CépiDc, Margot Tirmarche, Dominique Laurier et Solenne Billon du Laboratoire d'Epidémiologie de l'IRSN, Michel Chartier, Aline Morin et Jean-Claude Backe de l'unité d'expertise en radioprotection des travailleurs (IRSN) et Christophe Debayle et Vincent Méchenet du Laboratoire de Veille Radiologique de l'Environnement (IRSN, site du Vésinet).

Les travaux présentés dans ce mémoire ont été financés par une bourse de la Fondation de la France pour les trois premières années, et par un poste d'Attachée Temporaire d'Enseignement et de Recherche à l'Université Paris 6 pour la quatrième année. Ces études ont également bénéficié du soutien financier du Ministère de l'Environnement et de l'Aménagement du Territoire, de l'INSERM, de la Direction Générale de la Santé, et de la Fondation pour la Recherche Médicale.

« Le commencement de toutes les sciences, c'est l'étonnement de ce que les choses sont ce qu'elles sont. » Aristote (384 av. JC - 322 av. JC)

# Sommaire

Remerciements	. 2
Sommaire	. 4
Productions scientifiques issues du travail de thèse	. 8
Résumé	. 9
Abstract	10
Liste des tables	11
Liste des figures	13
Liste des abréviations1	14
Sommaire Productions scientifiques issues du travail de thèse Résumé Abstract	4 8 9 10 11 13 14

# PARTIE 1 : CONTEXTE EPIDEMIOLOGIQUE GENERAL ET OBJECTIFS...... 16

A. Les leucémies de l'enfant	.17
1. Epidémiologie descriptive	.17
2. Facteurs de risque établis	.19
<ol> <li>Facteurs de risque discutés</li></ol>	<i>.19</i> .19 .19 .21 .22
4. Conclusion	.23
B. Le Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'enfant	.23
C. Les radiations ionisantes	.25
1. Définition	.25
2. Les unités de mesure de dose de radiation	.25
3. Les différentes expositions aux radiations ionisantes	.27
4. Les effets radioinduits	.29
<ul> <li>5. Effets cancérogènes des radiations ionisantes</li></ul>	.30 .30 .31 .32 .33
D. Leucémies de l'enfant et radiations ionisantes	.34
1. Introduction	.34
2. Les données de l'expérimentation animale	.37
3. Cohorte des survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki	.37
<ul> <li>4. Les études épidémiologiques parmi les populations exposées dans le domaine médical</li> <li>4.1. La radiothérapie pour le traitement des cancers</li> <li>4.2. Radiothérapie dans le cadre d'affections bénignes</li> <li>4.3. Exposition à des fins diagnostiques</li> </ul>	.39 .40 .40 .41
5. Les études épidémiologiques parmi les populations exposées professionnelleme	ent ⊿2
<ul> <li>5.1. Les travailleurs du nucléaire.</li> <li>5.2. Les mineurs d'uranium</li> <li>5.4. Les « liquidateurs » de Tchernobyl.</li> <li>5.5. Les radiologues.</li> <li>5.6. Equipages des compagnies aériennes.</li> </ul>	.43 .44 .44 .45 .45 .45

<ul> <li>6. Les études épidémiologiques concernant les expositions environnementales</li> <li>6.1. Habitants de zones à radioactivité naturelle élevée</li> <li>6.2. Populations exposées suite à des rejets accidentels dans l'environnement .</li> <li>6.3. Accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl</li> </ul>	45 45 46 46
7. Conclusion	47
E. Etudes écologiques	48
F. Objectifs spécifiques de la thèse	50
PARTIE 2 : MATERIEL ET METHODES	. 52
CHAPITRE 1 : INCIDENCE DES LEUCEMIES DE L'ENFANT EN FRANCE METROPOLITAINE DE 1990 A 2001	53
A. Variations de l'incidence des leucémies selon l'âge et le sexe	53
B. Variations de l'incidence des leucémies par année calendaire	55
C. Variations géographiques générales de l'incidence des leucémies en France	e.55
D. Conclusion	57
CHAPITRE 2 · ESTIMATION DE L'EXPOSITION AUX RADIATIONS IONISANTES	58
A Estimation de l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle	
1 Padon	<b>50</b>
1.1. Qu'est-ce que le radon ?	58
1.2. Description de la campagne nationale de mesure	59
1.3. Distribution de la concentration de radon dans les départements	60
1.4. Cartographie de la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat	61
2. Rayonnements gamma	62
2.1. Qu'est-ce que les rayonnements gamma ?	62
2.2.1. Rayonnements gamma d'origine tellurique	62
2.2.2. Rayonnements gamma d'origine cosmique	63
2.3. Distribution de la dose due aux rayonnements gamma dans les départeme	nts
2.3.1. Rayonnements gamma d'origine tellurique	64
2.3.2. Rayonnements gamma d'origine cosmique	65
2.4. Cartographie de la dose due aux rayonnements gamma	65
2.4.1. Rayonnements gamma d'origine tellurique 2.4.2. Ravonnements gamma d'origine cosmigue	65 66
3. Estimation de la dose à la moelle	67
4. Comparaison de l'exposition aux différentes radiations ionisantes naturelles	67
B. Estimation des doses dues aux reiets radioactifs gazeux des installations	
nucléaires	70
1. Sites considérés	70
2. Evaluation des doses individuelles consécutives aux rejets gazeux	71
3. Estimation des doses par lissage	73
4. Région étudiée	76
5. Distribution de la dose à la moelle estimée dans les communes	77
C. Conclusion	77

CHAPI	TRE 3 : METHODES STATISTIQUES	78
A. Es	stimation intercensitaire des populations	78
1.	Estimations départementales des populations en période intercensitaire	78
2.	Diagramme de Lexis	79 79 80
З.	Méthode utilisée pour l'estimation intercensitaire des populations communales 3.1. Entre 1990 et 1999 3.2. Entre 2000 et 2002	. <i>.81</i> 81 82
4. do	Estimations intercensitaires des populations par zone d'emploi ou par classe de ose estimée autour des centrales nucléaires	83
5.	Détermination des personnes-années	83
6.	Nombre de cas attendus	86
7.	Indicateur de stabilité de la population	87
В. М	éthodes statistiques générales	.89
1.	Le modèle de régression de Poisson 1.1. Le modèle 1.2. Adéquation du modèle de Poisson	89 89 91
2	Autocorrélation spatiale	93
۲.	2.1. Indice de Moran	93
	2.1.1. Modèle probabiliste de variables gaussiennes indépendantes 2.1.2. Simulation de la distribution de l'indice de Moran	. 94 . 94
	2.1.3. Limites de l'indice de Moran	. 96
0		96
3. 0 M	Analyse de la Variabilité de l'exposition	97
ionis	ethodes statistiques propres à l'étude de l'exposition aux radiations santes d'origine naturelle et l'incidence des leucémies de l'enfant	99
D. M	atériel et méthodes statistiques propres à l'étude de l'incidence des émies de l'enfant à provimité des centrales nucléaires	101
1	Cas observés	101
2	Máthode d'analyse statistique	101
۷.		101
PARTIE	3 : RESULIAIS 1	105
CHAPI ET INC	TRE 1 : EXPOSITION AUX RADIATIONS IONISANTES D'ORIGINE NATUREL IDENCE DES LEUCEMIES DE L'ENFANT	.LE 106
A. Co	ontexte épidémiologique	106
1.	Radon et leucémie	106
3.	Rayonnements gamma et leucémie	113
4.	Conclusion	118
5.	Objectifs de l'étude	118
B. R	ésultats	119
1.	Autocorrélation spatiale de l'exposition et des leucémies	119
2.	Variabilité de l'exposition	119
3.	Radon et leucémie	120

4. Rayonnements gamma telluriques et leucémie	122
5. Radon, rayonnements gamma telluriques et leucémie	124
6. Radiations ionisantes d'origine naturelle et leucémie	127
C. Discussion	128
1. Synthèse des résultats	128
2. Comparaison avec la littérature	128
3. Limites et avantages des études écologiques	130
4. Facteurs de confusion potentiels	132
5. Puissance	133
6. Conclusion	134
CHAPITRE 2 : INCIDENCE DES LEUCEMIES DE L'ENFANT A PROXIMITE DES CENTRALES NUCLEAIRES	135
A. Contexte épidémiologique	135
1. Etudes réalisées dans d'autres pays	138
2. Etudes réalisées en France	141
3. Etudes réalisées autour de sites envisagés pour la construction d'un site nuc	cléaire 143
4. Conclusion	143
5. Objectifs de l'étude	144
B. Résultats	145
C. Discussion	149
1. Synthèse des résultats	149
2. Comparaison avec la littérature	149
3. Limites de la méthode d'estimation de l'exposition	149
4. Avantages à utiliser des doses estimées	151
5. Doses estimées autour des sites et doses estimées dues aux radiations ioni d'origine naturelle	santes 153
6. Conclusion	153
PARTIE 4 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES	154
BIBLIOGRAPHIE	159
ARTICLES	174
Ecological Association between Indoor Radon Concentration and Childhood Leukaemi Incidence in France, 1990-1998	ia 175
Childhood Leukemia Incidence and Exposure to Indoor Radon, Terrestrial and Cosmic Gamma Radiation	; 203
Childhood Leukaemia Incidence around French Nuclear Installations using Geographic Zoning based on Gaseous Discharge Dose Estimates	c 233

# Productions scientifiques issues du travail de thèse

## **Publications**

<u>Evrard AS</u>, Hémon D, Morin A, Laurier D, Tirmarche M, Backe JC, Chartier M, Clavel J. Childhood Leukaemia Incidence around French Nuclear Installations using Geographic Zoning based on Gaseous Discharge Dose Estimates. *British Journal of Cancer. Sous Presse.* 

<u>Evrard AS</u>, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougla E, Tirmarche M, Clavel J, 2006. Childhood Leukemia Incidence and Exposure to Indoor Radon, Terrestrial and Cosmic Gamma Radiation. *Health Physics. Sous Presse.* 

<u>Evrard AS</u>, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougla E, Tirmarche M, Clavel J, 2005. Ecological Association between Indoor Radon Concentration and Childhood Leukaemia Incidence in France, 1990-1998. *European Journal of Cancer Prevention* 14: 147-157.

## **Communications orales**

<u>Evrard AS</u>, Hémon D, Morin A, Laurier D, Tirmarche M, Backe JC, Chartier M, Clavel J. Childhood Leukaemia Incidence around French Nuclear Installations using Geographic Zoning based on Gaseous Discharge Dose Estimates. *18th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE)*. Paris (France), 2-6 septembre 2006. Soumis.

<u>Evrard AS</u>, Hémon D, Morin A, Laurier D, Tirmarche M, Backe JC, Chartier M, Clavel J. Incidence des leucémies de l'enfant à proximité des sites nucléaires basée sur l'estimation des doses dues aux rejets radioactifs gazeux dans l'environnement. *Congrès de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF)*. Québec (Canada), 21-23 septembre 2005.

<u>Evrard AS</u>, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougla E, Tirmarche M, Clavel J. Childhood Leukaemia Incidence and Background Ionizing Radiation – a French Ecological Study. *Environmental Epidemiology Seminar Series, London School of Hygiene and Tropical Medicine*. Londres (UK), 23 novembre 2004.

<u>Evrard AS</u>, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougla E, Tirmarche M, Clavel J. Exposition environnementale aux rayonnements ionisants d'origine naturelle et incidence des leucémies chez les enfants de 0 à 14 ans en France métropolitaine, 1990-1998. *Congrès de l'Association des Epidémiologistes de Langue Française (ADELF)*. Bordeaux (France), 15-17 septembre 2004.

## Communications affichées

<u>Evrard AS</u>, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougla E, Tirmarche M, Clavel J. Childhood Leukaemia Incidence and Background Ionizing Radiation – a French Ecological Study. *International Scientific Conference Childhood Leukaemia Incidence, causal mechanisms and prevention*. Londres (UK), 6-10 septembre 2004.

<u>Evrard AS</u>, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougla E, Tirmarche M, Clavel J. Ecological Association Between Natural Ionizing Radiation And Childhood Leukemia Incidence In France, 1990-1998. *16th Conference of the International Society for Environmental Epidemiology (ISEE)*. New-York (USA), 1-4 août 2004.

# Résumé

Ce travail présente une approche épidémiologique de l'hypothèse de l'existence d'une association entre l'exposition environnementale aux radiations ionisantes et l'incidence des leucémies de l'enfant. L'incidence des leucémies de l'enfant a été estimée à partir du Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant (INSERM U754) qui couvre la France métropolitaine.

Au cours de la période 1990-2001, 5 330 cas de leucémie de l'enfant ont été enregistrés chez les enfants de moins de 15 ans.

La concentration de radon dans l'habitat a été estimée à partir de 13 240 mesures couvrant la totalité de la France, réalisées par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN). L'estimation de l'exposition aux rayonnements gamma d'origine tellurique est basée sur des mesures environnementales réalisées par des dosimètres thermoluminescents dans approximativement 1 000 sites couvrant la France entière, dans un but de surveillance de la radioactivité ambiante due aux rayonnements gamma dans chaque département.

Les analyses ont été effectuées grâce à des modèles de régression de Poisson avec prise en compte de covariables écologiques, à l'échelle des départements. Notre étude a mis en évidence une association écologique, positive, modérée entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies aiguës myéloïdes (*SIR*=1,19 pour 100 Bq/m<sup>3</sup> – intervalle de confiance à 95%=[1,03-1,38]) qui reste significative lorsqu'on l'ajuste sur l'exposition aux rayonnements gamma d'origine tellurique ainsi que sur diverses variables écologiques. En revanche, notre étude n'a pas montré d'association écologique avec les rayonnements gamma d'origine tellurique.

Les études épidémiologiques de l'incidence des leucémies de l'enfant à proximité de sites nucléaires ont analysé l'incidence comme une fonction de la distance au site. Elles n'ont pas tenu compte d'informations sur les niveaux ou la distribution géographique de la dose due aux rejets radioactifs gazeux des sites. Notre objectif est d'évaluer l'incidence des leucémies de l'enfant en utilisant pour la première fois un zonage reposant sur des estimations de doses basées sur la modélisation du transfert des rejets radioactifs gazeux de ces installations en fonctionnement normal dans l'environnement. Les estimations de doses ont été réalisées par l'IRSN pour 24 sites nucléaires dont les 19 Centres Nucléaires de Production d'Electricité. Des tests d'hétérogénéité des classes de doses, ainsi que des tests de régression de Poisson et de Stone ont été effectués afin de mettre en évidence une éventuelle tendance du risque relatif avec la dose. Le nombre de cas de leucémie observés entre 1990 et 2001 dans des carrés de 40 km centrés sur les sites (*O*=750) est inférieur au nombre de cas attendus (*E*=795,01) mais de façon non significative (*SIR*=0,94 – intervalle de confiance à 95%=[0,88-1,01]). Le SIR n'est significativement plus grand que 1 dans aucune des cinq zones définies à partir des estimations de doses faites par l'IRSN. Aucune tendance de l'incidence des leucémies de l'enfant avec la dose n'a été mise en évidence.

Ce travail étaye l'hypothèse qu'il n'y aurait pas d'association entre l'exposition aux rayonnements gamma d'origine tellurique et l'incidence des leucémies de l'enfant dans la gamme des doses explorée (0,22-0,90 mSv/an). Par contre, il renforce l'hypothèse d'une association écologique, positive, modérée entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies de l'enfant. On ne peut pas exclure que cette association résulte de la non prise en compte de facteurs de risque inconnus qu'il serait important d'identifier s'ils existent.

L'utilisation d'un zonage basé sur les estimations de doses à proximité des sites nucléaires permet de considérer la distribution non isotropique de leurs rejets gazeux en fonctionnement normal dans l'environnement. Cette approche fournit une illustration du très faible niveau des doses dues à ces rejets gazeux comparativement aux sources d'exposition aux radiations ionisantes naturelles. D'après les données de la littérature sur les effets de l'exposition aux radiations ionisantes, aucun effet significatif associé à de si faibles doses ne peut être observé.

**Mots-clés :** leucémies de l'enfant, incidence, étude écologique, rayonnements ionisants, radon, rayonnements gamma, sites nucléaires, doses estimées

# Abstract

# Title: Environmental exposure to ionizing radiation and childhood leukaemia incidence

This thesis aimed at providing an epidemiological approach of the hypothesis of the existence of an association between environmental exposure to ionizing radiation and childhood leukaemia incidence.

From 1990 to 2001, 5,330 cases of acute leukaemia were registered by the French National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma in children under 15 years of age and living in mainland France at the time of diagnosis.

Indoor radon concentration was estimated using 13,240 measurements carried out by the Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN), and covering the whole country. Exposure to terrestrial gamma radiation was based on continuous measurements, using thermoluminescent dosimeters, at about 1,000 sites covering the whole of France, in order to monitor the level of environmental radioactivity in France.

Analyses were conducted using Poisson regressions, including ecological covariates, at the level of the "*Départements*" (95 administrative geographical units in France). A significant positive ecological association between indoor radon concentration and the incidence of acute myeloid leukaemia was evidenced (*SIR*=1.19 per 100 Bq/m<sup>3</sup> – 95% confidence interval=[1.03-1.38]) and remained significant in multivariate regression analyses including exposure to terrestrial gamma radiation and/or some ecological covariates. Conversely, there was no evidence of an ecological association between exposure to terrestrial gamma radiation and childhood leukaemia incidence.

The epidemiological studies of the incidence of childhood leukaemia around nuclear sites analyzed incidence with respect to the distance from the plants, without considering any information on the levels or geographic distribution of the radiation dose due to discharges from the plants. The present study investigated for the first time the incidence of childhood leukaemia around French nuclear installations using a geographic zoning based on estimated doses due to gaseous radioactive discharges. The doses were estimated by the IRSN for 24 nuclear sites, including all the19 French nuclear power plants. The heterogeneity of five zones defined on the basis of the estimated doses was tested, and the Poisson regression test and the Stone's Poisson maximum test explicitly investigated for an increase in SIR with increasing estimated dose. The observed number of cases of acute leukaemia (O=750) in 40 km squares centered on the 24 French nuclear sites between 1990 and 2001 was lower than expected (E=795.01), but the difference was not statistically significant (SIR=0.94, 95% confidence interval=[0.88-1.01]). In none of the five dose-based zones was the SIR significantly greater than 1. No evidence of heterogeneity between the five dosebased categories, and no trend toward an increase in SIR with increasing estimated dose were found.

Our study supports the hypothesis that there is no ecological association between exposure to terrestrial gamma radiation and childhood leukaemia incidence within the range of gamma dose-rate variation (from 0.22 to 0.90 mSv per year). It strengthens the hypothesis of a moderate and positive ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence. The possibility that the association could be due to some unknown risk factors cannot be excluded. If it is the case, these factors are important to be identified.

Using a zoning based on estimated doses around nuclear sites has the advantage of considering the non-isotropic distribution of gaseous discharges in the environment. This approach illustrates that the radiation dose due to routine discharges from the studied nuclear installations is much smaller than that due to natural sources of exposure to ionizing radiation. According to current knowledge on the effects of exposure to ionizing radiation, no observable effect associated to such low doses is expected.

**Keywords:** childhood leukaemia, incidence, ecological study, ionizing radiation, radon, gamma radiation, nuclear sites, estimated dose

# Liste des tables

Table 1 : Estimation du risque de leucémie dans les études concernant l'exposition auxradiations ionisantes : incidence
Table 1bis : Estimation du risque de leucémie dans les études concernant l'exposition auxradiations ionisantes : mortalité
Table 2 : Distribution des cas de LAL, LAM et de toutes les leucémies aiguës par classed'âge, sexe et période (France ; 1990-2001)
Table 3 : Répartition par année calendaire des cas de leucémie de l'enfant (0-14 ans) enFrance métropolitaine de 1990 à 2001 (taux d'incidence en cas pour 100 000 personnes- années)
Table 4 : Distribution de la concentration de radon dans les départements60
Table 5 : Distribution de la dose due aux rayonnements gamma d'origine tellurique lorsque le débit de dose a été mesuré par les dosimètres TLD ou lors de la campagne nationale de mesure
Table 6 : Distribution de la dose due aux rayonnements gamma d'origine cosmique dans les95 départements
Table 7 : Distribution des expositions aux rayonnements gamma d'origine tellurique etcosmique, au radon, et de la dose à la moelle totale estimée dans les 95 départements68
Table 8 : Distribution de la dose à la moelle estimée dans les communes
Table 9 : Association entre concentration de radon et incidence des leucémies de l'enfant :études écologiques107
Table 10 : Association entre concentration de radon et incidence des leucémies de l'enfant :études cas-témoins
Table 11 : Association entre exposition aux rayonnements gamma telluriques et incidencedes leucémies de l'enfant115
Table 12 : Association écologique entre la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat etl'incidence de toutes les leucémies aiguës (5 330), des LAL (4 346) et des LAM (912) chezles enfants de 0 à 14 ans (France, 95 départements; 1990-2001)121
Table 13 : Association écologique entre l'exposition aux rayonnements gamma d'originetellurique (RGT) et l'incidence des leucémies de l'enfant dans les 95 départements (1990-2001)
Table 14 : Association écologique entre la concentration de radon et l'incidence desleucémies de l'enfant par catégorie d'exposition aux rayonnements gamma d'originetellurique (RGT) (France, 95 départements ; 1990-2001)
Table 15 : Association écologique entre l'exposition aux rayonnements gamma d'originetellurique (RGT) et l'incidence des leucémies de l'enfant par classe de concentration enradon
Table 16 : Etudes écologiques multi-sites sur la mortalité (première partie de la table) et/ou         l'incidence (deuxième partie de la table) des leucémies chez les enfants résidant à proximité         de sites nucléaires
Table 17 : Distribution des nombres de cas de leucémie aiguë observés (O) et attendus (E)chez les enfants de moins de 15 ans par catégorie de dose estimée due aux rejetsradioactifs gazeux au voisinage de l'ensemble des 18 CNPE et de l'ensemble des 23 sitesnucléaires en France (1990-2001)145

# Liste des figures

# Liste des abréviations

ASR : Age Standardized Rate

**BEIR** : Biological Effects of Ionising Radiations

Bq : Becquerel

- CEA : Commissariat à l'Energie Atomique
- CépiDc : Centre Épidémiologique sur les Causes Médicales de Décès
- CIPR : Commission Internationale de Protection Radiologique
- CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer
- CNPE : Centre Nucléaire de Production d'Electricité
- **COGEMA :** Compagnie Générale des Matières Nucléaires
- **COMARE :** Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment
- CTA : Coefficient de Transfert Atmosphérique
- DARPE : Demande d'Autorisation de Rejets et de Prélèvements d'Eau
- DDASS : Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales
- DGS : Direction Générale de la Santé
- ECLIS : European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study
- **EPA**: Environmental Protection Agency
- **GRNC** : Groupe Radioécologie Nord-Cotentin

Gy: Gray

- IARC : International Agency for Research on Cancer
- IC : Intervalle de confiance
- IGN : Institut Géographique National
- **INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques**
- **IRSN :** Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire
- LAL : Leucémie aiguë lymphoïde
- LAM : Leucémie aiguë myéloïde
- LLC : Leucémie lymphoïde chronique
- LMC : Leucémie myéloïde chronique
- MWe : Méga watt électrique

- **OSCC** : Oxford Survey of Childhood Cancers
- **RERF :** Radiation Effects Research Fundation
- RGT : Rayonnement gamma d'origine tellurique
- RNLE : Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant
- SIR : Standardized Incidence Ratio
- SMR : Standardized Mortality Ratio
- Sv: Sievert
- TLD : Dosimètre thermoluminescent
- UNSCEAR : United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation
- ZE : Zone d'emploi

Partie 1 : Contexte épidémiologique général et objectifs

Les fréquences d'apparition des cancers et des leucémies sont sensiblement différentes chez les enfants et chez les adultes. En effet, environ un tiers des adultes sont atteints de cancer une fois dans leur vie, contre seulement un enfant sur 500 atteint d'une tumeur maligne avant l'âge de 15 ans dans les pays occidentaux. Cette différence de distribution reste marquée pour les leucémies. En effet, les leucémies représentent le cancer le plus fréquent chez l'enfant (environ un tiers des cas de cancers sont des leucémies) alors qu'elles ne représentent qu'une faible proportion des cas diagnostiqués chez les adultes. Au vu de ces caractéristiques de distribution très différentes, il importe que les études sur les leucémies différencient les enfants des adultes.

Plus de la moitié des leucémies aiguës de l'enfant surviennent avant l'âge de 5 ans. Cette précocité amène à rechercher prioritairement des facteurs de risque parmi les expositions des parents, les expositions *in utero* de l'enfant, les facteurs génétiques et le mode de vie aux tout premiers âges de la vie. A l'exception des radiations ionisantes à fortes doses, de certaines chimiothérapies anti-cancéreuses et de certains syndromes génétiques rares qui sont des facteurs de risque établis, l'étiologie des leucémies de l'enfant reste encore à élucider. Certaines hypothèses de recherche sont de mieux en mieux documentées. Elles concernent des facteurs infectieux, environnementaux et génétiques.

#### A. Les leucémies de l'enfant

#### 1. Epidémiologie descriptive

La leucémie reste une maladie rare puisqu'elle touche environ 450 enfants par an en France métropolitaine, soit un taux d'incidence de 3,97 cas par an pour 100 000 enfants. Ces cas sont enregistrés par le Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant (RNLE) depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1990 (Clavel *et al.*, 2004).

Chez l'enfant, les leucémies sont presque exclusivement aiguës. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) sont les plus fréquentes et représentent environ 80% des cas de leucémie chez l'enfant (seulement 5% chez les adultes) avec un taux d'incidence de 3,23 cas par an pour 100 000 enfants. Les leucémies aiguës myéloblastiques (LAM), qui sont les

plus fréquentes chez l'adulte, représentent moins de 20% des cas chez l'enfant avec un taux d'incidence de 0,68 cas par an pour 100 000 enfants. L'incidence des leucémies présente un pic marqué entre les âges de 2 et 5 ans, maximal à 2 ans, qui concerne principalement les LAL et notamment les LAL B communes. Les garçons sont plus souvent atteints de leucémie que les filles avec un sexe ratio de 1,3 et la prédominance masculine est beaucoup plus forte pour les LAL T. Les progrès en matière de traitement ont permis une évolution très marquée du taux de rémission complète. En effet, il atteint maintenant quasiment 70%, alors qu'il était quasiment nul à la fin des années 1960. Toutefois, la mortalité infantile due aux leucémies demeure importante et le risque de séquelles chez les survivants reste non négligeable. Pour la période 1990-2000, la survie à 5 ans était de 82% pour les LAL et de 58% pour les LAM (Goubin *et al.*, 2006). Néanmoins, la survie est très hétérogène selon les types de leucémie et selon les différentes classes d'âge.

L'incidence des leucémies aiguës connaît des variations géographiques importantes. Elle varie relativement peu dans les pays industrialisés. Elle est par contre plus faible dans les pays en voie de développement, et le pic des LAL habituellement observé avant 5 ans y est moins marqué voire quasiment absent (Parkin *et al.*, 1998). Ces variations peuvent évoquer des facteurs environnementaux, socio-économiques voire ethniques. Il reste toutefois possible que certaines d'entre elles reflètent au moins en partie des disparités de diagnostic ou d'enregistrement. Il existe également des disparités, mais plus faibles, au niveau de l'Europe. Toutefois, ces variations d'incidence n'ont aucune structure particulière. Il n'existe notamment aucun gradient est-ouest ou nord-sud.

Avant 1990, plusieurs pays ont enregistré une augmentation de l'incidence des leucémies aiguës pour laquelle il a été impossible de faire la différence entre une réelle augmentation et l'amélioration de l'enregistrement. En France, l'incidence des leucémies est stable sur la période couverte par le RNLE (1990-1999) quelles que soient les tranches d'âge. Aucune variation d'incidence n'a été observée sur cette période entre les régions ou entre les départements français (Clavel *et al.*, 2004).

#### 2. Facteurs de risque établis

Les facteurs de risque des leucémies de l'enfant restent inconnus pour l'essentiel : les cas associés à des syndromes génétiques connus (comme le syndrome de Down) sont rares, les thérapeutiques anticancéreuses ne sont qu'exceptionnellement en cause, enfin, si le rôle des expositions au benzène ou aux radiations ionisantes à forte dose est bien établi, ces expositions sont aujourd'hui à la fois peu fréquentes et à très faible dose chez l'enfant. Ainsi, pris dans leur ensemble, les facteurs de risque connus n'expliquent qu'une très faible part des cas observés. Il faut donc rechercher d'autres facteurs étiologiques qui pourraient faire l'objet d'une prévention.

#### 3. Facteurs de risque discutés

Les principales hypothèses mettent en cause l'histoire obstétricale de la mère et des facteurs périnataux, d'éventuels agents infectieux (hypothèses de Kinlen, Greaves et Smith), des facteurs génétiques prédisposants et enfin, le rôle d'expositions environnementales *in utero* ou au cours de l'enfance (radiations ionisantes à faible dose, pesticides, champs électromagnétiques à basse fréquence, tabagisme passif, alimentation maternelle, expositions professionnelles des parents aux solvants et aux hydrocarbures, médicaments).

#### 3.1. Histoire obstétricale de la mère et facteurs périnataux

Un poids de naissance élevé (supérieur à 4000 g) a été associé à un risque accru de leucémie de l'enfant dans plusieurs études cas-témoins (Hjalgrim *et al.*, 2003). D'autres caractéristiques périnatales (allaitement, âge maternel, problèmes de fertilité, antécédents de fausse couche ...) ont été plus inconstamment associées aux leucémies de l'enfant.

## 3.2. Facteurs infectieux et immunitaires

Différentes formes d'étiologie infectieuse pour les leucémies de l'enfant ont été envisagées, mais l'absence de facteurs contagieux évidents a longtemps mis un doute sur cette

hypothèse. Alors que l'existence d'un virus transmettant certains types de leucémie a été mise en évidence dans plusieurs espèces animales (souris, chats, bovins, volailles...), la responsabilité de virus n'a été démontrée chez l'homme que pour le virus d'Epstein Barr dans les lymphomes de Burkitt et le virus HTLV-1 dans certaines leucémies lymphoïdes T. Cependant aucun virus spécifique n'a encore été mis en cause dans les leucémies aiguës de l'enfant. Dans les années 1980-1990, trois hypothèses ont été proposées, mettant en cause de manière différente mais non contradictoire les infections et le système immunitaire dans l'étiologie des leucémies de l'enfant, plus particulièrement des LAL.

Kinlen (1988) est à l'origine d'une hypothèse selon laquelle les leucémies pourraient être une séquelle rare d'une infection fréquente et spécifique, vraisemblablement d'origine virale. Le virus responsable serait présent chez un nombre important d'individus, mais seuls quelques sujets développeraient une leucémie (ce modèle infectieux se retrouve notamment pour les leucémies félines et la mononucléose infectieuse chez les humains). Afin d'expliquer l'existence de concentrations de cas de leucémie autour de certains sites nucléaires britanniques, Kinlen a postulé l'existence d'une transmission virale de la maladie favorisée par les brassages importants de population qui se produisent lors de la construction de ces grands sites industriels. Le mouvement de populations migrantes avec un important potentiel infectieux vers des populations rurales, relativement isolées d'un point de vue immunitaire, favoriserait le contact entre des porteurs sains du virus et des individus susceptibles, causant ainsi des augmentations localisées du nombre de cas de leucémie. Plusieurs études épidémiologiques dans des situations comportant un afflux de population vers des régions isolées ont effectivement montré une augmentation du risque de leucémie aiguë chez l'enfant (Kinlen et al., 1990 – Kinlen et Stiller, 1993 – Kinlen, 1995a – Kinlen et al., 1995b – Kinlen et Petridou, 1995c). Cependant les mécanismes biologiques impliqués restent à mettre en évidence.

Selon une deuxième hypothèse, proposée par Greaves (1988), une réponse immunitaire rare et anormale à une infection banale et non spécifique pourrait être à l'origine de certains types de leucémie, en particulier les LAL. Il s'agirait donc d'une hypothèse infectieuse indirecte et non spécifique (contrairement à l'hypothèse de Kinlen). Un isolement relatif aux

premiers âges de la vie, entraînant une absence de contacts infectieux précoces, combinée avec une exposition tardive à des infections, pourrait être à l'origine d'une réponse immunitaire exagérée. Celle-ci conduirait alors à une prolifération cellulaire et au développement subséquent d'une leucémie. Plusieurs études montrant un risque diminué de leucémie chez les enfants ayant fréquenté des crèches et/ou ayant été atteints d'infections banales à un âge précoce et/ou ayant un rang de naissance élevé et/ou ayant été allaités, constituent des arguments en faveur de cette hypothèse (références cf. Greaves, 1997).

Une troisième hypothèse, proposée par Smith, met directement en cause, comme l'a fait Kinlen, un agent infectieux (Smith, 1997). La transmission de l'agent infectieux de la mère à l'enfant aurait lieu *in utero*. L'augmentation des conditions d'hygiène parallèlement à l'augmentation des facteurs socio-économiques diminuerait le nombre de mères porteuses de l'agent infectieux dès l'enfance et augmenterait leur probabilité de contracter l'infection pendant la grossesse. Smith a suggéré que le JC virus, virus de la famille des polyomavirus qui a pour cible spécifique les lymphocytes B et qui est capable d'induire une instabilité génomique, pourrait être un agent infectieux candidat (Smith *et al.*, 1998). Néanmoins, une étude portant sur 15 cas de LAL B communes n'a pas détecté les séquences de ce virus (MacKenzie *et al.*, 1999). Sous cette hypothèse, comme dans celle de Greaves, les aînés et les enfants de milieu social favorisé seraient plus à risque de développer la maladie.

En résumé, ces trois hypothèses, non exclusives mutuellement, suggèrent que les leucémies aiguës de l'enfant résulteraient d'un processus infectieux dû à un agent spécifique dans les hypothèses de Kinlen et de Smith, ou à une immaturité des réponses aux infections banales dans l'hypothèse de Greaves.

## 3.3. Facteurs génétiques

Un risque accru de leucémie a été mis en évidence pour diverses pathologies qui ont une étiologie génétique avérée, telles que la trisomie 21, pour laquelle le risque de leucémie chez l'enfant est fortement augmenté (Hasle *et al.*, 2000). On a également observé que certaines translocations de gènes ainsi que certaines mutations étaient très fréquentes chez les

enfants atteints de leucémie. Les variations importantes qui existent entre les différents groupes ethniques et l'association avec les antécédents familiaux constituent également des arguments en faveur de l'existence de facteurs de risque génétiques.

Suite à la mise en évidence d'une association entre l'irradiation préconceptionnelle du père et le risque de leucémie chez les descendants des travailleurs de la centrale de Sellafield en Angleterre (Gardner *et al.*, 1990), Gardner (1993) a avancé que l'exposition du père à de fortes doses de radiations ionisantes avant la conception de l'enfant pourrait engendrer une mutation des cellules germinales chez le père ce qui constituerait un facteur de risque de leucémie. Cependant, ce résultat n'a pas été retrouvé dans d'autres études, notamment celle des descendants des survivants exposés aux bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki (UNSCEAR, 2000). Doll *et al.* (1994) et Little *et al.* (1995) concluent qu'il est très invraisemblable que l'association observée à Sellafield représente une association causale.

#### **3.4. Facteurs environnementaux**

En ce qui concerne les expositions environnementales, les facteurs de risque avérés sont l'exposition à de fortes doses de radiations ionisantes (pendant l'enfance ou *in utero*), ainsi que certaines chimiothérapies. Il semble que l'appartenance à un milieu social aisé soit associée à un risque accru de leucémie de l'enfant.

En ce qui concerne les champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence, une monographie du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC), publiée en 2002, conclut à un classement 2B (c'est-à-dire possiblement carcinogène) des expositions supérieures à 0,4 micro Tesla pour le risque de leucémie de l'enfant (IARC, 2002).

Toutes les études concernant la relation entre le risque de leucémie aiguë de l'enfant et l'utilisation extra-professionnelle de pesticides pendant la grossesse et pendant l'enfance ont retrouvé une association positive.

La majorité des études de la consommation maternelle et paternelle de tabac avant ou pendant la grossesse et après la naissance n'ont pas montré de relation avec le risque de leucémie de l'enfant. Les études portant sur le rôle de la consommation maternelle d'alcool

pendant la grossesse montrent une association significative avec les LAM. Deux des quatre études concernant la consommation maternelle de café pendant la grossesse trouvent une association positive avec le risque de leucémie chez l'enfant (Ross *et al.*, 1996 – Menegaux *et al.*, 2005).

Une vingtaine d'études cas-témoins ont recherché le rôle des expositions professionnelles aux solvants et aux hydrocarbures chez l'un des parents. Les conclusions de ces études ne sont pas concordantes mais il faut noter qu'elles diffèrent entre elles par d'importantes options méthodologiques (définition de l'exposition, de la maladie, de la période d'exposition prise en compte).

#### 4. Conclusion

Beaucoup de questions subsistent quant à l'étiologie des leucémies de l'enfant puisque les différents facteurs de risque mentionnés ci-dessus ne semblent expliquer que très faiblement les cas de leucémie diagnostiqués.

#### B. Le Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'enfant

Le Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant (RNLE) a été créé le 1<sup>er</sup> janvier 1995 par le Dr Jacqueline Clavel dans le cadre de l'Unité 170 de l'INSERM et a obtenu sa qualification lors de la session 1998 du Comité National des Registres. Il inclut tous les enfants atteints d'hémopathie maligne avant l'âge de 15 ans et résidant en France métropolitaine au moment du diagnostic. Une reconstitution rétrospective du RNLE a permis de le faire débuter au 1<sup>er</sup> janvier 1990 pour toutes les hémopathies malignes sauf pour les cas de maladie de Hodgkin qui sont enregistrés uniquement depuis le 1<sup>er</sup> janvier 1999. Le RNLE inclut les leucémies aiguës (LAL et LAM), les LMC, les syndromes myélodysplasiques, les lymphomes non Hodgkiniens et les cas de maladie de Hodgkin.

Le RNLE fait partie d'un programme de recherche épidémiologique sur l'étiologie des cancers de l'enfant. Ses objectifs concernent principalement des analyses des variations

géographiques et temporelles de l'incidence des leucémies et des lymphomes, des études écologiques de cette incidence en relation avec des sources d'exposition aux radiations ou avec des mélanges de population, et des études cas-témoins à grande échelle.

Les cas sont principalement identifiés par recherche active dans les services d'hématologie et d'oncologie pédiatrique (environ 50 centres) et dans les laboratoires de cytologie et d'anatomo-pathologie. En France, tous les cas (à quelques exceptions près) sont traités dans des services pédiatriques. La collecte des données est également basée sur les réseaux thérapeutiques : la plupart des enfants atteints de leucémie ou de lymphome non Hodgkinien sont inclus dans des protocoles d'essais cliniques. Depuis 1998, les départements d'admission des hôpitaux fournissent des listes des enfants atteints de cancers de plus en plus fiables. Enfin, les cas de leucémie ou de lymphome décédés avant un transfert dans un département de l'INSERM enregistrant toutes les informations sur les causes médicales de décès (Centre Epidémiologique sur les Causes Médicales de Décès – CépiDc). Le nombre de sources de notification est en moyenne de 2,5 par cas (Clavel *et al.*, 2004).

L'exhaustivité du RNLE a été testée par une méthode de capture-recapture et par une comparaison cas par cas avec les fichiers des quatre registres pédiatriques français couvrant les régions Auvergne-Limousin, Bretagne, Lorraine et Rhône-Alpes. Elle est de 99,2% pour les leucémies et 97,2% pour les lymphomes pour la période 1990-1999 (Clavel *et al.*, 2004).

Pour chaque cas, le RNLE dispose d'informations précises sur l'enfant (nom, prénom, sexe, date et lieu de naissance, adresse au moment du diagnostic), sur le diagnostic (morphologie et immunologie pour les leucémies, histologie, cytologie et stade pour les lymphomes, caryotype tumoral pour les leucémies et les lymphomes) ainsi que sur la date de diagnostic, le statut vital et la date de dernières nouvelles. Le RNLE essaie d'enregistrer les évènements en suivant activement les enfants. La base de données du RNLE inclut des procédures permettant de détecter des doublons et de vérifier les règles d'exclusion (âge supérieur à 15

ans, résidence hors de France métropolitaine au moment du diagnostic, premier diagnostic avant 1990).

Le RNLE est un outil d'intérêt pour la santé publique et la recherche et il contribue aux données internationales concernant les leucémies et les lymphomes de l'enfant.

## C. Les radiations ionisantes

#### 1. Définition

Un rayonnement est un processus de transmission d'énergie sous forme électromagnétique (rayonnement gamma) ou corpusculaire (particules alpha ( $\alpha$ ), bêta ( $\beta$ ), neutrons). Le rayonnement est dit « ionisant » car il produit des ions en traversant la matière. Dans les tissus vivants, les rayonnements peuvent altérer les cellules et induire des effets sanitaires.

Les particules  $\alpha$  ne posent pas de problème d'irradiation externe, puisqu'elles sont absorbées dans la couche morte de l'épiderme. Toutefois, une fois qu'elles sont à l'intérieur du corps par ingestion, inhalation ou par des coupures et des écorchures, elles produisent des dégâts importants. Certains émetteurs  $\beta$  suffisamment énergétiques peuvent traverser la peau. Même à l'extérieur du corps, ils peuvent donc présenter un danger pour la santé.

Le rayonnement gamma, produit par des noyaux d'isotopes radioactifs, est une onde électromagnétique, généralement très pénétrante, utilisée en radiothérapie. Le rayonnement X est une radiation du même type, très pénétrante, provenant de sources artificielles, utilisée en radiographie dans le diagnostic médical.

#### 2. Les unités de mesure de dose de radiation

La détection des rayonnements  $\alpha$ ,  $\beta$  et gamma permet de mesurer la radioactivité d'une source, d'un matériau ou d'un objet. L'unité de mesure de la radioactivité est le Becquerel (Bq), un Becquerel correspondant à la désintégration d'un noyau par seconde. Le Becquerel est une unité très « petite » et les niveaux d'activité s'étendent sur une très large échelle. Par exemple, la désintégration d'un gramme de plutonium correspond à 2.10<sup>9</sup> Bq.

Pour apprécier l'action de la radiation sur la matière, on utilise la **dose absorbée**. Il s'agit de la mesure de l'énergie que la radiation dépose par unité de masse de matière. L'unité de la dose absorbée est le Gray (Gy) qui correspond à une énergie déposée de 1 Joule (J) par kilogramme (kg). C'est la grandeur utilisée par exemple pour décrire la dose reçue ou prescrite en radiothérapie. Une dose ponctuelle à tout le corps d'environ 6 Gy est létale. La dose annuelle due aux sources naturelles est comprise entre 2 et 4 mGy et les examens diagnostiques délivrent des doses inférieures à 1 mGy.

L'effet biologique d'une exposition sur un organe (une aberration chromosomique, la mort d'une cellule ou un cancer) dépend de l'énergie communiquée par le rayonnement à l'organe et de la nocivité propre de ce rayonnement. Pour un organe exposé, à dose absorbée égale, le dégât biologique dépend du type de rayonnement. La **dose équivalente** est la grandeur utilisée pour quantifier le dommage biologique à l'organe. Pour tenir compte de la différence d'efficacité biologique des rayonnements, un facteur de pondération de la radiation reflétant son pouvoir pathogène a été introduit (W<sub>r</sub>). Ce facteur vaut 1 pour les rayonnements gamma et X et il est de 20 pour les particules  $\alpha$ , c'est-à-dire qu'à dose absorbée égale, les rayonnements  $\alpha$  sont 20 fois plus nocifs que les rayonnements gamma ou X. Pour un organe donné, la dose équivalente est égale à la dose absorbée (en Gy), multipliée par le facteur de pondération pour les rayonnements W<sub>r</sub>. L'unité est le Sievert (Sv) : 1 Sv = 1 Gy x W<sub>r</sub>. Le Sievert est une unité relativement « grande » et les niveaux d'exposition s'étendent sur une large échelle. On emploie souvent le sous-multiple milliSievert. Ce travail de thèse étant centré sur la leucémie chez les enfants, l'évaluation de l'exposition concerne la dose équivalente à la moelle osseuse (encore appelée dose à la moelle) reçue par l'enfant.

A dose équivalente égale, le dommage biologique dépend de la sensibilité de l'organe exposé. En cas d'expositions partielles touchant plusieurs organes qui n'ont pas la même radiosensibilité, il est intéressant de définir une grandeur qui mesure le risque global équivalent à celui d'une exposition homogène de l'organisme entier. Pour mesurer le risque de dommage biologique quel que soit le type de rayonnement et pour l'ensemble des organes, on utilise comme grandeur la **dose efficace**, exprimée en Sievert. C'est un indicateur global qui permet de situer toutes les sortes d'exposition sur une même échelle.

La dose efficace introduit un facteur de pondération pour les tissus W<sub>t</sub> qui rend compte de la radiosensibilité de l'organe exposé. Elle est égale à la somme sur tous les organes touchés de la dose absorbée multipliée par le facteur de pondération pour les rayonnements W<sub>r</sub> et par le facteur de pondération pour les tissus W<sub>t</sub>. Une exposition de 5 Sv sur tout le corps pendant une courte période de temps (quelques heures), est considérée comme une dose létale puisqu'elle provoque la mort dans les jours suivant l'exposition. Les normes d'irradiation définies en radioprotection pour les travailleurs et le public sont exprimées en termes de dose à l'organisme entier (dose efficace) même si en réalité, le corps n'est jamais (ou très rarement) irradié de manière uniforme.

#### 3. Les différentes expositions aux radiations ionisantes

L'origine des expositions aux radiations ionisantes peut être naturelle ou artificielle (anthropologique). La radioactivité naturelle provient des rayons cosmiques et des éléments radioactifs naturellement présents dans l'environnement. Elle varie fortement en fonction des endroits. Le rayonnement cosmique provient de l'espace et augmente rapidement avec l'altitude. La radioactivité d'origine tellurique, présente dans l'environnement, provient de la croûte terrestre où, depuis l'origine de la terre, demeurent les isotopes instables d'éléments de très longues demi-vies physiques, et des matériaux de construction obtenus à partir d'éléments extraits du sol. Le principal élément radioactif inhalé est le gaz « radon » qui provient essentiellement de la désintégration de l'uranium présent dans la couche terrestre. Les descendants radioactifs du radon émettent des particules  $\alpha$  qui irradient les cellules les plus sensibles. Les autres éléments radioactifs ingérés sont principalement : le potassium 40, le rubidium 81, le carbone 14 et les éléments de la famille de l'uranium et du thorium. Ces radionucléides de la croûte terrestre et ceux créés par les rayonnements cosmigues (essentiellement le carbone 14) sont naturellement présents dans les plantes et les animaux mais aussi dans l'eau. Nos aliments et nos boissons sont par conséquent légèrement radioactifs.

Pour la population française, les deux principales sources d'exposition aux radiations ionisantes sont d'origine naturelle (58%) et médicale (41%) (Figure 1). 59% de l'irradiation naturelle provient de l'exposition au radon et à ses descendants, 19% de l'exposition aux rayonnements gamma d'origine tellurique, 12% de l'exposition aux rayonnements cosmiques et 10% de l'ingestion d'eau et d'aliments (Billon *et al.*, 2005).



Figure 1 : Répartition des différentes expositions aux radiations ionisantes de la population française

La dose efficace annuelle due à l'irradiation naturelle à laquelle la population française est exposée a été estimée entre 2 et 3 mSv/an en moyenne (1,2 à 1,8 mSv/an pour le radon, 0,5 mSv/an pour les rayonnements telluriques, environ 0,4 mSv/an pour les rayonnements cosmiques et 0,2 mSV/an pour l'eau et les aliments). Si l'on rajoute la radioactivité artificielle, l'irradiation moyenne atteint 4 mSv/an pour chaque individu. L'irradiation médicale est essentiellement constituée par le radiodiagnostic qui délivre en moyenne 1 mSv/an (Rommens *et al.*, 2001) mais avec des variations allant de moins de 1 mSv/an (examen du crâne) à plus de 20 mSv/an (examen de l'abdomen). Les irradiations d'origine industrielle, les irradiations liées à la production nucléaire d'électricité (extraction et traitement de l'uranium, fonctionnement des réacteurs, rejets et déchets), les essais nucléaires atmosphériques des années 1950 à 1970 (0,02 mSv/an) et les accidents dont Tchernobyl

<sup>(</sup>Source : Sugier et Hubert, 2002)

(0,01 mSv/an) représentent seulement 1% de la dose efficace individuelle moyenne reçue en France.

## 4. Les effets radioinduits

En traversant les tissus, les rayonnements ionisants altèrent les cellules. Il existe deux types d'effets biologiques : les effets déterministes et les effets aléatoires ou stochastiques. Les effets déterministes, dus essentiellement à la destruction massive des cellules de l'organisme, apparaissent à partir d'une dose seuil, variable selon l'organe ou le tissu, et sont d'autant plus sévères que la dose est élevée. En fonction de la dose et selon l'organe touché, le délai d'apparition des symptômes varie de quelques heures (nausées, radiodermites) à plusieurs mois. Des effets secondaires peuvent même être observés des années après une irradiation (fibroses, cataracte). Les effets aléatoires ou stochastiques, associés à la transformation des cellules plus qu'à leur destruction, sont fondamentalement différents des précédents. Ici, c'est la probabilité d'apparition de l'effet chez un individu donné qui augmente avec la dose. Le rayon ionisant est absorbé aléatoirement par les atomes et les molécules des cellules et peut modifier la structure moléculaire et la configuration électronique de ces cellules (coupures de brins suivies de réparations non fidèles dans les molécules d'ADN, modifications du génome, modifications subies par le matériel génétique par exemple). Ces modifications peuvent être amplifiées par des processus biologiques qui entraînent alors des effets observables. Les effets principaux sont le développement de cancers (leucémies et cancers solides : poumon, thyroïde, voies digestives et urinaires...) et l'apparition de malformations génétiques dans la descendance qui résulteraient de la modification du patrimoine génétique des gamètes (jamais mise en évidence à ce jour chez l'homme). Ce sont des effets tardifs, leur délai d'apparition après l'exposition, ou temps de latence, est de plusieurs années, voire de plusieurs dizaines d'années. Une pathologie radioinduite n'a pas de signature particulière : il n'existe pas de marqueur biologique permettant de différencier les cancers radioinduits des cancers survenant spontanément dans une population.

Les effets des rayonnements ionisants sur l'organisme varient en fonction de la dose reçue et de différents facteurs : la source (activité ou intensité de fonctionnement, nature, énergie et efficacité biologique du rayonnement), la voie d'exposition (inhalation, ingestion, irradiation externe), le mode d'exposition (temps, débit (dose aiguë, fractionnée, chronique)) et la cible (tissus ou organes touchés jusqu'au corps entier, âge, sexe, comportement (tabac par exemple) et radiosensibilité de l'individu).

#### 5. Effets cancérogènes des radiations ionisantes

#### 5.1. Introduction

Depuis la découverte de la radioactivité à la fin du 19<sup>eme</sup> siècle, de nombreuses études expérimentales et épidémiologiques ont permis d'accumuler des connaissances importantes sur le potentiel carcinogène de l'exposition aux radiations. Une information épidémiologique considérable a notamment été acquise grâce aux études au sein de populations ayant reçu des expositions généralement importantes (UNSCEAR, 1994, 2000) : suivi des populations exposées aux bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, des individus exposés pour des raisons médicales (à des fins diagnostiques ou thérapeutiques), cohortes de personnes professionnellement exposées aux radiations (personnes travaillant dans l'industrie nucléaire, radiologistes, mineurs) et habitants soumis à une exposition environnementale supérieure à la normale (pour des raisons accidentelles ou naturelles). Les résultats de ces études ont été obtenus généralement à des niveaux de dose et de débit de dose très supérieurs aux niveaux rencontrés aujourd'hui dans la population (Figure 2).

Depuis les années 1970 ont été mises en place des études épidémiologiques portant sur des populations exposées à des doses faibles délivrées avec de faibles débits.



Figure 2 : Etudes épidémiologiques des effets des rayonnements ionisants en fonction du niveau de dose et du débit de dose (Source : IRSN)

#### 5.2. Estimation de la relation dose-effet « aux fortes doses »

Les études épidémiologiques, en particulier l'étude des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki ont permis d'établir l'existence de relations dose-effet significatives entre l'exposition aux rayonnements ionisants et la probabilité d'apparition d'un cancer, pour des niveaux de dose supérieurs à 200 mGy et/ou des débits de dose supérieurs à 100 mGy/h. Elles ont permis d'estimer les excès de risque par unité de dose, de déterminer la forme de la relation dose-effet et d'identifier certains facteurs modifiants. Le risque diminue avec l'âge à l'exposition et avec l'âge atteint.

L'United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (UNSCEAR) considère aujourd'hui que le modèle de risque s'adaptant le mieux aux données pour les cancers solides associés à une exposition externe est le modèle d'excès de risque relatif (l'excès de risque associé à l'exposition est proportionnel au taux de base) avec une relation linéaire avec la dose (UNSCEAR, 2000).

#### 5.3. Estimation de la relation dose-effet « aux faibles doses »

Pour des faibles doses (inférieures à 200 mGy) et pour des très faibles doses (inférieures à 20 mGy) rencontrées le plus souvent dans le domaine de la radioprotection, l'épidémiologie ne peut ni affirmer l'existence d'un excès de cancer, ni exclure son éventualité. Certaines études épidémiologiques « aux faibles doses » (de l'ordre de quelques dizaines de mGy) ont montré des augmentations significatives du risque de cancer (Doll *et al.*,1997 – Pierce *et al.*, 2000 – Cardis *et al.*, 2005 – Krestinina *et al.*, 2005). Mais la relation dose-probabilité d'apparition de cancers radioinduits est beaucoup moins bien établie que pour les fortes doses.

Des estimations des risques à des faibles niveaux de dose sont obtenues par extrapolation des résultats des études « à fortes doses ». Le fait qu'une relation linéaire décrive convenablement la relation dose-effet pour les doses supérieures à 200 mGy a paru justifier que la relation retenue jusqu'à présent entre le niveau d'exposition et la probabilité d'apparition d'un effet stochastique pour les faibles expositions soit linéaire sans seuil. L'enjeu est important car cela signifie que toute exposition aussi faible soit-elle augmente le risque de développer un cancer radioinduit (risque lui-même très faible) (Commission Internationale de Protection Radiologique, CIPR 60, 1991).

Les résultats obtenus par les études épidémiologiques « aux fortes doses » sont peu applicables à des expositions chroniques à faible débit de dose. Sur la base des résultats de l'expérimentation animale, de la radiobiologie et des résultats de la cohorte des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki, on considère aujourd'hui que la pente de la relation dose-effet est divisée par un facteur 2 (facteur d'efficacité de dose et de débit de dose) pour estimer l'effet des rayonnements délivrés à faible dose (inférieures à 200 mGy) et/ou à faible débit (inférieur à 100 mGy/h) (CIPR 60, 1991).

Des radiobiologistes et des épidémiologistes ont publié un article de synthèse dans lequel ils concluent qu'un effet cancérogène ne peut être exclu pour des doses de l'ordre de 10 à 50 mSv pour des irradiations aiguës ou de l'ordre de 50 à 100 mSv pour des expositions chroniques (Brenner *et al.*, 2003). Cet effet, s'il existe, serait extrêmement faible. Un autre

article de synthèse a discuté ces résultats et a conclu qu'il n'existait pas de preuve de l'effet cancérogène, sur la population générale, des doses de rayonnement ionisant inférieures à 100 mSv (de Vathaire, 2005). D'après Brenner *et al.* (2003), l'utilisation de la relation linéaire sans seuil est la méthodologie la plus appropriée pour extrapoler les risques de cancers des doses intermédiaires aux doses très faibles. S'appuyant sur des arguments biologiques, d'autres auteurs émettent des réserves quant à l'utilisation de la relation dose-réponse linéaire et sans seuil pour estimer l'effet cancérogène des faibles doses (inférieures à 100 mSv) et *a fortiori* des très faibles doses (inférieures à 10 mSv) à partir de celui observé dans la gamme des doses supérieures à 200 mSv (Aurengo *et al.*, 2005). Néanmoins, ces auteurs reconnaissent l'utilité de l'hypothèse de linéarité sans seuil pour fixer les règles de la radioprotection, même si elle surévaluerait le risque en dessous de quelques dizaines de mSv. A l'heure actuelle, cette hypothèse reste le fondement de la radioprotection.

#### 5.4. Application des résultats épidémiologiques : la radioprotection

La radioprotection est définie comme l'ensemble des règles, des procédures et des moyens de prévention et de surveillance visant à empêcher ou à réduire les effets nocifs des rayonnements ionisants sur la santé des populations (personnes du public et patients soumis aux rayonnements) et des travailleurs utilisant des rayonnements ionisants, ainsi que sur l'environnement. Les normes de protection des populations ne reposent pas directement sur les résultats des études épidémiologiques. L'UNSCEAR ou le BEIR (Biological Effects of lonising Radiations) constituent un bilan régulier de ces données, mais également une évaluation des effets en étudiant les résultats expérimentaux, l'estimation des doses, les données humaines. La CIPR s'appuie sur ces synthèses pour définir des recommandations à la base des normes de radioprotection. La limitation des doses définie actuellement est de 1 mSv/an pour les personnes du public. Pour les travailleurs, les doses sont limitées à 100 mSv tous les 5 ans, la dose d'une année ne devant pas dépasser 50 mSv (CIPR, 2002). Ces limites sont définies hors bruit de fond naturel. De plus, elles ne s'appliquent ni à l'exposition des patients traités par des rayonnements, ni aux personnes exposées à un accident.

L'adaptation des excès de risque issus des études épidémiologiques à la protection des populations repose sur l'extrapolation « aux faibles doses » de l'estimation du risque obtenue « aux fortes doses ». Cependant, il est souvent considéré comme discutable d'appliquer des relations dose-effet obtenues dans le cadre d'expositions ponctuelles concernant des populations particulières, dans d'autres pays, à des situations d'expositions prolongées (expositions chroniques à faible débit) concernant la population générale (qui comprend les deux sexes, toutes les catégories d'âge, avec des facteurs de confusion différents) d'un pays particulier (ayant potentiellement des taux de cancer de base très différents).

#### D. Leucémies de l'enfant et radiations ionisantes

#### 1. Introduction

Bien qu'étant un des cancers les plus rares, la leucémie présente un intérêt particulier car il existe des informations substantielles concernant sa relation avec les effets des radiations ionisantes, tant d'un point de vue expérimental qu'épidémiologique. Une partie des études concernant l'incidence ou la mortalité des leucémies chez l'enfant ou chez l'adulte figure dans la table 1. Cette table n'est pas exhaustive, elle synthétise la majorité des études où un excès de risque relatif ou absolu a été estimé. Le choix a été fait de reporter à la troisième partie, consacrée aux résultats de cette recherche, l'analyse plus détaillée de la bibliographie épidémiologique concernant les relations entre l'incidence des leucémies de l'enfant et, respectivement, les radiations ionisantes d'origine naturelle et la proximité de sites nucléaires (Partie 3, sections A « Contexte épidémiologique » des deux chapitres correspondants).

		Cas <sup>a</sup>	Cas <sup>a</sup>	Dose moyenne	Personnes-	Excès de risque relatif	Excès de risque absolu
Etude		observés	attendus	(Sv) <sup>a</sup>	années <sup>a</sup>	moyen par Sv <sup>b</sup>	moyen par (10 <sup>4</sup> PA Sv) <sup>c</sup>
Life Span Study (Preston <i>et al.</i> , 1994)							
Sexe	Masculin	71	35,3	0,26	412 300	3,91	3,35
	Féminin	70	32,1	0,25	664 500	4,75	2,29
Age à l'exposition	< 20 ans	46	17,9	0,26	478 100	6,11	2,28
	> 20 ans	95	49,5	0,25	598 700	3,70	3,06
Délai depuis l'exposition	5-10 ans	29	5,1	0,25	160 900	18,69	5,87
	11-20 ans	45	40,3	0,25	367 200	0,46	0,50
	21-30 ans	34	18,5	0,25	277 900	3,32	2,21
	31-42 ans	33	28,1	0,25	270 800	0,70	0,72
Total		141	67,4	0,25	1 076 800	4,37 IC90%=[3,2-5,6]	2,73 IC90%=[2,0-3,5]
Radiothérapie cancer							
Patientes traitées pour un cancer du col de l'utérus (Boice et al., 1987)		141		7,2		<b>0,74</b> IC90%=[0,1-3,8]	<b>0,5</b> IC90%=[0,1-2,6]
Patientes traitées pour un cancer de l'utérus (Curtis et al., 1994)		118		5,4		<b>0,10</b> IC95%=[<0-0,23]	
Patients traités pour une maladie de Hodgkin (Kaldor et al., 1990)		60				<b>0,24</b> IC95%=[0,04-0,43]	
Patientes traitées pour un cancer du sein (Curtis et al., 1992)		38		7,5		<b>0,19</b> IC90%=[0,00-0,6]	<b>0,89</b> IC90%=[0,00-3,0]
Cancers de l'enfant (Hawkins <i>et al.</i> , 1992)		21				<b>0,24</b> IC95%=[0,01-1,28]	
Cancers de l'enfant au niveau international (Tuck	ker <i>et al.</i> , 1987)	25		10		<b>0,0</b> IC90%=[0,0-0,004]	
Radiothérapie maladies bénignes							
Lésions bénignes du système locomoteur (Damber et al., 1995)		116	98,5	0,39	392 900	0,46	1,14
Exposition diagnostique au thorotrast							
Patients danois (Andersson <i>et al.</i> ,1995)		20	1,3		19 365	<b>12,7</b> IC90%=[2,4-138,4]	
Exposition diagnostique au radium 224							
Pour une spondylarthrite ankylosante (Wick et al., 1999)		13	4,2		32 800	2,4	
Tchernobyl : Liquidateurs (Ivanov et al., 1997)		24		0,115		<b>1,67</b> IC90%=[-5,90-9,23]	

## Table 1 : Estimation du risque de leucémie dans les études concernant l'exposition aux radiations ionisantes : incidence

Adapté de UNSCEAR, 2000

<sup>a</sup> Pour les personnes exposées seulement – <sup>b</sup> Excès de risque relatif à 1 Sv pour la Life Span Study et par Sv pour les autres études – <sup>c</sup> PA = Personnes-années

## Table 1bis : Estimation du risque de leucémie dans les études concernant l'exposition aux radiations ionisantes : mortalité

Cas <sup>a</sup> observés	Cas <sup>a</sup> attendus	Dose moyenne (Sv) <sup>a</sup>	Personnes- années <sup>a</sup>	Excès de risque relatif moyen par Sv <sup>b</sup>	Excès de risque absolu moyen par (10 <sup>4</sup> PA Sv) <sup>°</sup>
115	95,5	0,39	439 400	0,52	1,14
53	17	4,38	245 413	6,00	
47	27,6	1,19	246 821	<b>2,97</b> IC90%=[2,2-4,0]	1,25 IC90%=[0,9-1,7]
14	6	0,3	279 901	<b>4,44</b> IC90%=[1,7-8,7]	<b>0,95</b> IC90%=[0,4-1,9]
14	~11	0,2	373 542	<b>1,6</b> IC95%=[-0,6-5,5]	
12	5,6	1,3	53 144	<b>0,74</b> IC95%=[-0,11-1,59]	0,85
8	2,9	1,55	35 815	1,13 IC95%=[-0,2-6,5]	0,92
82		0,042	735 255	~1	
17	18	0,09	157 578	<-0,2 IC90%=[<-0,2-4,5]	<-0,2 IC90%=[<-0,2-5,1]
42				~4,9	
11			16 963	<b>15,2</b> IC90%=[1,28-181,7]	
10			10 685	12,5 IC90%=[4,5-34,7]	
196		0,019	5 192 710	<b>1,93</b> IC95%=[<0-8,47]	
23	25,5	0,014	533 168	> 0	
66	39,5	0,80	721 675	0,99 IC90%=[0,45-2,12]	
33	29,7		1 246 340	<b>1,61</b> IC95%=[<0-28,4]	
19	18,1	0,3	865 811	6,5 IC95%=[1,8-24]	<b>1,2</b> IC95%=[0,6-2,0]
	Cas <sup>a</sup> observés 115 53 47 14 14 12 8 8 82 17 42 11 10 196 23 66 23 66 33	Cas a cas a attendus         115       95,5         53       17         47       27,6         14       6         14       6         14       5,6         8       2,9         82       -         17       18         42       1         10       -         196       25,5         66       39,5         33       29,7         19       18,1	Cas a observésCas a attendusDose moyenne $(Sv)^a$ 11595,50,3953174,384727,61,191460,314~110,2125,61,382,91,55820,04217180,094211101960,0192325,50,0146639,50,803329,718,11918,10,3	Cas a observésCas a attendusDose moyenne (Sv) aPersonnes- années a11595,50,39439 40053174,38245 4134727,61,19246 8211460,3279 90114-110,2373 542125,61,353 14482,91,5535 815820,042735 25517180,09157 57842116 9631010 685101960,0195 192 7102325,50,014533 1686639,50,80721 6753329,71 246 3401918,10,3865 811	Cas a observésCas a attendusDose moyenne (Sv) aPersonnes- années aExcès de risque relatif moyen par Sv b11595,50,39439 4000,5253174,38245 4136,004727,61,19246 8212,97 IC90%=[2,2-4,0]1460,3279 9014,44 IC90%=[1,7-8,7]14~110,2373 5421,6 IC95%=[-0,6-5,5]125,61,353 1440,74 IC95%=[-0,11-1,59]82,91,5535 8151,13 IC95%=[-0,2-6,5]820,042735 255~117180,09157 578<-0,2 IC90%=[<-0,2-4,5]

Adapté de UNSCEAR, 2000

<sup>a</sup> Pour les personnes exposées seulement – <sup>b</sup> Excès de risque relatif à 1 Sv pour la Life Span Study et par Sv pour les autres études – <sup>c</sup> PA = Personnes-années
# 2. Les données de l'expérimentation animale

Des leucémies lymphoïdes et myéloïdes ont été induites chez différents animaux quand la dose était suffisamment élevée, mais en proportion variable selon l'espèce, l'âge, le sexe et les tissus concernés et avec des formes de relation dose-réponse très variables (IARC, 2000). Des études concernant des leucémies myéloïdes chez les souris ont montré un risque moins élevé, pour une dose totale donnée, lorsque l'exposition aux radiations était continue plutôt que aiguë. Il n'a pas été possible d'établir l'existence statistiquement significative d'un risque cancérogène pour les doses inférieures à 100 mSv, ni d'en exclure la possibilité (UNSCEAR, 2000).

# 3. Cohorte des survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki

Connue sous le nom de « Life Span Study », cette étude comprend 93 000 survivants des bombes atomiques lâchées sur les villes d'Hiroshima et de Nagasaki au Japon en août 1945, et 27 000 personnes qui vivaient dans ces deux villes en 1950 mais qui n'étaient pas présentes au moment des explosions. Il convient de noter que la population dans ces deux villes au moment des explosions était d'environ 600 000 personnes au total, parmi lesquelles on dénombre de l'ordre de 200 000 décès immédiats. Cette cohorte a été mise en place en 1950 et se poursuit toujours actuellement. Elle fournit la base la plus intéressante pour évaluer et quantifier le risque de cancer car elle inclut une population exposée de taille importante, des deux sexes, de tous les âges et l'exposition couvre un très large spectre de doses, de 0 à environ 4 Gy. Compte tenu de la population considérée et du type d'exposition, divers facteurs explicatifs de l'excès de risque sont analysés : influence de la dose, de l'âge à l'exposition, du temps depuis l'exposition, du sexe, du type de cancer... Une commission américano-japonaise est chargée de suivre cette population : la Fondation pour la Recherche sur les Effets des Rayonnements (Radiation Effects Research Foundation -RERF). Cette commission étudie le devenir de la population en ce qui concerne sa mortalité (Pierce et al., 1996 – Preston et al., 2003) et son incidence (Preston el al., 1994 – Thompson et al., 1994).

Les explosions atomiques ont entraîné une exposition aux rayonnements ionisants ponctuelle, essentiellement externe (rayonnements gamma et neutrons) et à débit de dose élevé. Des efforts considérables ont été réalisés pour reconstruire la dosimétrie au moment des explosions. Une première estimation a été réalisée en 1965, puis a été réévaluée en 1986 et 2003 (Preston *et al.*, 2004). Les résultats présentés dans les paragraphes suivants s'appuient sur la dosimétrie de 1986. La dose efficace moyenne reçue était de l'ordre de 250 mSv. Il est communément admis que la Life Span Study concerne des doses élevées mais parmi les 50 000 membres de la cohorte qui ont une dose estimée supérieure à 5 mSv, 75% en ont une inférieure à 200 mSv, c'est-à-dire moins que la dose efficace due aux radiations d'origine naturelle reçue par la plupart des individus durant toute leur vie.

La leucémie fait partie des cancers pour lesquels un excès de risque significatif a été mis en évidence dans l'étude sur la mortalité et dans celle sur l'incidence. De fortes associations avec l'exposition aux radiations ont été mises en évidence pour l'incidence de la plupart des leucémies (LAL, LAM et leucémies myéloïdes chroniques ou LMC). En revanche, aucune association n'a été trouvée concernant les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC).

L'excès de risque relatif est élevé pour l'incidence des leucémies (4,4 par Sv, intervalle de confiance à 90% = [3,2-5,6]) et il survient avec un délai de latence relativement court : le maximum des cas en excès a été observé entre 5 et 15 ans après l'explosion. L'excès de risque est plus élevé chez les femmes que chez les hommes, et il est particulièrement prononcé pour un âge jeune à l'exposition : 6,1 par Sv pour les sujets exposés lorsqu'ils avaient moins de 20 ans (UNSCEAR, 2000). L'analyse indique une forte diminution de l'excès de risque avec l'âge à l'exposition ainsi qu'avec l'âge atteint. Cette étude a suggéré que le risque de leucémie radioinduite croît rapidement après l'exposition et décroît ensuite. En général, le pic de l'excès de risque est plus élevé et la décroissance du risque avec le temps est plus rapide pour ceux qui ont été exposés à un âge jeune (Preston *et al.*, 1994).

Dans cette étude, le modèle s'adaptant le mieux aux données est un modèle d'excès de risque absolu (l'excès de risque associé à l'exposition s'ajoute au taux de base dans la population considérée) supposant une relation linéaire-quadratique (augmentation linéaire

avec la dose et le carré de la dose) sans seuil avec la dose pour des doses de 0 à 3 Gy, notamment pour les LAM (Preston *et al.*, 1994).

Actuellement, l'excès de leucémies parmi les survivants devient très limité (ce qui plaide en faveur d'une période d'apparition de l'ordre de 40 ans après l'exposition pour cet effet) alors que les excès pour les autres cancers continuent à apparaître (ces effets s'exprimant sur l'ensemble de la vie des individus). Parmi l'ensemble de la population suivie dans cette étude depuis 1950, 48% des individus étaient vivants au 31 décembre 1997.

# 4. Les études épidémiologiques parmi les populations exposées dans le domaine médical

Une part importante des enquêtes épidémiologiques porte sur des populations irradiées dans le cadre de traitements médicaux, notamment des cancéreux traités par radiothérapie. Ainsi, on peut considérer qu'en France environ 40 % des cancers sont traités par les rayonnements ionisants. Les doses délivrées sont alors très localisées en fonction du traitement envisagé et peuvent atteindre 60 à 80 Gy sur la tumeur et elles sont de quelques mGy à quelques Gy sur le reste de l'organisme. L'objectif des enquêtes épidémiologiques dans ce contexte est de rechercher les cancers secondaires, associés aux zones à proximité de l'organe irradié, qui surviennent dans la population traitée et sont indépendants de la première pathologie. L'estimation de la dose délivrée aux différents organes lors de traitement par radiothérapie est précise et les études portant sur les risques de cancers secondaires fournissent de bonnes estimations de la relation dose-effet, mais elles portent sur des populations particulières (patients cancéreux), et l'extrapolation de leurs résultats à la population générale est à prendre avec précaution (IARC, 2000 – UNSCEAR, 2000).

Dans les années 1930 à 1960, la radiothérapie a également été couramment utilisée dans le traitement de diverses affections bénignes, le plus souvent à des doses modérées.

D'autres enquêtes concernent les examens radiologiques effectués à des fins diagnostiques. Selon la nature de l'examen, ils entraînent une dose généralement faible, de 0,1 à 20 mSv.

En moyenne, en France, ils délivrent 1 mSv/an par individu, mais cette exposition est très variable, un petit nombre d'individus concentrant une grande part de la dose collective.

Les procédures diagnostiques ou thérapeutiques délivrent des doses de radiation fractionnées, à débit de dose élevé.

# 4.1. La radiothérapie pour le traitement des cancers

Les cancers secondaires liés à la radiothérapie effectuée pour un premier cancer sont susceptibles de se développer après la plupart des premiers cancers primitifs, mais les risques d'affections secondaires sont particulièrement élevés après une radiothérapie du cancer chez l'enfant et les types de cancers induits sont différents chez eux : sarcomes osseux et des tissus mous, cancers du cerveau et du sein, mélanomes et cancers de la thyroïde. Les leucémies sont peu fréquentes après radiothérapie seule, et sont surtout associées à certaines chimiothérapies. Une étude cas-témoins en Grande-Bretagne concernant l'incidence des leucémies secondaires après un premier cancer chez l'enfant a montré un léger excès de risque relatif (0,24 par Sv, intervalle de confiance à 95% [0,01-1,28]) associé à la dose de radiation reçue par les enfants (Hawkins *et al.*, 1992). Une étude cas-témoins française récente n'a pas trouvé d'excès de risque de leucémie significatif associé à la radiothérapie pour traiter un premier cancer chez l'enfant (Le Deley *et al.*, 2003). En revanche, elle a mis en évidence une augmentation du risque après chimiothérapie. Une étude cas-témoins internationale n'a pas montré d'association entre radiothérapie et risque de leucémie comme second cancer (Tucker *et al.*, 1987).

# 4.2. Radiothérapie dans le cadre d'affections bénignes

Les risques liés aux rayonnements ont été estimés chez les enfants et adolescents traités pour des hémangiomes de l'épiderme, des teignes du cuir chevelu, des hypertrophies du thymus, des affections bénignes de la tête et du cou, y compris hypertrophies des amygdales et acné (UNSCEAR, 2000). Des excès de risque relatif significatifs ont été mis en

évidence chez les enfants et adolescents traités pour des teignes du cuir chevelu (4,44 par Sv, intervalle de confiance à 90% [1,7-8,7]) (Ron *et al.*, 1988).

# 4.3. Exposition à des fins diagnostiques

Les études sur les risques cancérogènes associés aux examens radiologiques subis dans la petite enfance sont principalement des études cas-témoins où les patients sont atteints de cancers de l'enfant. Shu *et al.* (1994) et Infant-Rivard *et al.* (2000) ont signalé que la fréquence des examens radiologiques antérieurs avait été plus élevée chez les enfants atteints de LAL que chez les témoins. Deux autres études cas-témoins n'ont pas établi de lien entre la leucémie chez l'enfant et les irradiations antérieures résultant de radiodiagnostics (Meinert *et al.*, 1999 – Shu *et al.*, 2002).

Les études épidémiologiques de suivi de patients traités avec du thorotrast (produit de contraste qui émet des rayonnements  $\alpha$ , utilisé des années 1920 aux années 1950 dans les angiographies) en Allemagne, au Danemark, au Portugal et au Japon font toutes état de risque élevé de leucémie (Andersson *et al.*, 1995 – dos Santos Silva *et al.*, 1999 – Mori *et al.*, 1999 – van Kaick *et al.*, 1999). Des excès de leucémies ont été mis en évidence chez des patients à qui du radium 224 avait été injecté mais le nombre généralement faible de cas dans ces études limite leur interprétation (Wick *et al.*, 1999). Le lien entre les examens diagnostiques à l'iode 131 et le cancer de la thyroïde ou toute autre affection maligne notamment les leucémies n'a pas été établi de manière convaincante (Hall *et al.*, 1992 – de Vathaire *et al.*, 1997 – Ron *et al.*, 1998).

Les études cas-témoins des cancers de l'enfant et des examens obstétriques aux rayons X ont un intérêt particulier car les doses reçues *in utero* par le fœtus (de l'ordre de 10 mSv; Wakeford , 2004) à des fins diagnostiques, sont inférieures aux doses reçues dans la plupart des études concernant des expositions médicales. Une étude de cohorte de grande taille, la Oxford Survey of Childhood Cancers (OSCC, Bithell and Stewart, 1975) a montré que le risque de cancer de l'enfant augmentait de 50% pour des doses *in utero* de 10 mSv. Cet excès de risque relatif est à peu près équivalent pour les leucémies de l'enfant et les autres

cancers de l'enfant. La plupart des autres études cas-témoins sur l'exposition du fœtus lors d'examens diagnostiques in utero montrent que les risques de cancers solides et de leucémie sont 1,4-1,5 fois plus élevés lorsque les doses atteignent 10 à 20 mSv environ (UNSCEAR, 1994). Après avoir passé en revue toutes les publications contenant une évaluation du risque de cancer chez l'enfant après une exposition aux rayonnements in utero, Doll et Wakeford (1997) ont conclu qu'une exposition du fœtus à des doses allant de 10 à 20 mSv environ augmentait le risque d'approximativement 40%. Certains auteurs pensent que la positivité de ces études pourrait être liée à un biais de mémoire ou à des pathologies maternelles ayant motivé les examens radiologiques pendant la grossesse, plutôt qu'à l'irradiation elle-même. En effet, chez les survivants de la cohorte Hiroshima et Nagasaki exposés très jeunes, avant l'âge de 10 ans, l'excès de risque relatif observé est différent pour les leucémies (de l'ordre de 17 par Gy) et pour les autres cancers (de l'ordre de 2 par Gy). De plus, chez les enfants exposés in utero à Hiroshima et Nagasaki, la borne supérieure de l'excès de risque relatif est de 0,6% pour 1 mGy (Delongchamp et al., 1997), valeur 10 fois inférieure à celle obtenue dans l'étude OSCC. Wakeford et Little (2003) ont montré que les coefficients de risque obtenus pour les leucémies et les cancers de l'enfant à partir de l'OSCC ne sont pas incompatibles avec ceux obtenus à partir de la cohorte Hiroshima et Nagasaki. Des études plus récentes, portant sur des expositions plus faibles, n'ont pas retrouvé d'excès (Ron et al., 2002). Les données sur l'effet cancérogène d'une irradiation in utero suggèrent donc un risque élevé pour les leucémies à partir de 10 mSv, même si son ampleur reste incertaine.

# 5. Les études épidémiologiques parmi les populations exposées professionnellement

Les études concernant les expositions professionnelles (donc chez les adultes) sont considérées avec beaucoup d'intérêt dans la mesure où les conditions et les niveaux d'exposition ont été généralement recueillis avec précision. Le suivi épidémiologique est très lourd à mener et bien que le nombre de personnes soit important, les risques sont difficiles à mettre en évidence compte tenu des faibles niveaux d'exposition. C'est dans cette optique

que les cohortes disponibles dans différents pays ont été regroupées en vue d'augmenter la puissance statistique des analyses.

# 5.1. Les travailleurs du nucléaire

Les travailleurs de l'industrie du nucléaire constituent une population de très grande taille, présentant une bonne qualité d'enregistrement de la dose reçue (port de dosimètres individuels pour la dose externe). L'exposition est chronique, reçue sur l'ensemble de la vie active. Ces travailleurs ont fait l'objet de nombreuses études de cohorte. Une association a été rapportée entre les leucémies et l'exposition aux radiations parmi les travailleurs de l'usine de production de plutonium de Mayak en Oural (Russie) qui ont été exposés de façon chronique à une irradiation gamma externe mais aussi à une contamination interne, principalement par du plutonium. Les débits de dose étaient assez faibles mais conduisaient à des doses cumulées sur la vie entière relativement élevées : 800 mSv en moyenne, pouvant aller jusqu'à 10 Sv. L'excès de risque relatif de décès par leucémie est de 0,99 (intervalle de confiance à 90% [0,45-2,12]) par Sv (Shilnikova *et al.*, 2003). Les expositions professionnelles dans les années plus récentes ont eu tendance à diminuer. Les doses cumulées sont essentiellement inférieures à 50 mSv.

Une enquête de cohorte rétrospective a été menée sous l'égide du CIRC. L'exposition aux radiations externes X et gamma a été mesurée individuellement pour plus de 400 000 travailleurs du nucléaire dans 15 pays. La dose moyenne totale est d'environ 19 mSv par travailleur. 90% des travailleurs ont reçu une dose cumulée inférieure à 50 mSv et moins de 0,1% une dose cumulée supérieure à 500 mSv. Les premiers résultats (Cardis *et al.*, 1995) ont montré un excès de risque relatif pour les leucémies (hors LLC) de 2,18 par Sv (intervalle de confiance à 90% [0,1-5,7]). Une mise à jour de l'étude portant sur un nombre plus important de décès a été réalisée (Cardis *et al.*, 2005). L'excès de risque relatif pour les leucémies reste approximativement le même : 1,93 par Sv (intervalle de confiance à 95% [< 0; 8,47]). Cet excès de risque relatif par unité de dose est deux fois inférieur à celui estimé chez les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki.

# 5.2. Les mineurs d'uranium

Les premières études épidémiologiques du risque associé au radon ont été mises en place à partir des années 1960 au sein de populations de mineurs (uranium, étain ou fer). L'exposition est chronique, reçue sur l'ensemble de la vie active. Une analyse conjointe de 11 cohortes de mineurs d'uranium n'a pas mis en évidence de risque élevé de mortalité par leucémie, pour toutes les leucémies hors LLC (Standardized Mortality Ratio = 1,28, intervalle de confiance à 95% [0,51-2,64], basé sur 7 décès). Le *SMR* le plus élevé est celui pour les LAM (*SMR* = 2,42, intervalle de confiance à 95% [0,51-2,64], basé sur 7 décès). Le *SMR* le plus élevé pour l'ensemble des leucémies, pour toutes les leucémies hors LLC, et pour les LAM (Darby *et al.*, 1995).

# 5.3. Essais nucléaires

Plusieurs études ont été effectuées sur les personnels ayant participé aux tests nucléaires réalisés par les Etats-Unis : elles ne montrent pas d'augmentation de la mortalité par leucémie (IARC, 2000). Celles concernant les essais nucléaires effectués par la Grande-Bretagne montrent un risque accru de leucémie hors LLC (Muirhead *et al.*, 2004).

# 5.4. Les « liquidateurs » de Tchernobyl

Les « liquidateurs », c'est-à-dire les personnels qui sont intervenus sur place au moment de l'accident de Tchernobyl (de l'ordre de 600 000 personnes) ont fait l'objet de plusieurs études. Les doses estimées sont de l'ordre de quelques dizaines à plusieurs centaines de mSv. Une étude cas-témoins n'a pas montré d'excès de risque relatif significatif pour les leucémies pour une dose moyenne de 115 mSv (Ivanov *et al.*, 1997).

# 5.5. Les radiologues

Parmi les radiologues qui ont commencé à travailler dans les années 1960 et qui ont reçu des doses annuelles de l'ordre de 10 à 50 mSv/an et donc une dose cumulée de plusieurs centaines de mSv, les études de cohorte de taille importante n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de cancer (Berrington *et al.*, 2001 – Mohan et *al.*, 2003).

# 5.6. Equipages des compagnies aériennes

Parmi les équipages des compagnies aériennes, soumis à une dose annuelle qui peut atteindre 1,5 à 6 mSv/an du fait de l'exposition aux rayonnements cosmiques (gamma et neutrons), il n'a pas été mis en évidence d'augmentation de l'ensemble des cancers, ni des cancers des organes les plus radiosensibles comme la leucémie (Blettner *et al.*, 2003 – Zeeb *et al.*, 2003 – Langner *et al.*,2004).

#### 6. Les études épidémiologiques concernant les expositions environnementales

# 6.1. Habitants de zones à radioactivité naturelle élevée

Les expositions à des irradiations naturelles varient considérablement d'une zone géographique à une autre, notamment en fonction des rayons cosmiques ou de la présence de radioéléments dans le sol. On peut citer la population d'une partie de l'Etat du Kérala en Inde qui est exposée à une irradiation due à la présence de thorium dans le sol (jusqu'à 70 mSv/an) ; les plateaux andins où la population est soumise à une exposition importante due aux rayons cosmiques (altitude supérieure à 4 000 m). Les populations sont stables (peu de migrations) et exposées de façon chronique sur toute la durée de la vie, depuis des générations. Les doses moyennes sont relativement faibles (3 à 10 mSv/an) mais peuvent conduire à des doses élevées sur la vie entière. Une étude de l'irradiation naturelle particulièrement élevée dans la région de Yangjiang en Chine (6,4 mSv/an en moyenne) n'a pas montré d'association significative avec les leucémies pour tous les âges (Tao *et al.*, 2000) comme la plupart des études menées dans ces régions.

# 6.2. Populations exposées suite à des rejets accidentels dans l'environnement

Parmi les expositions environnementales, il faut également citer les populations exposées suite à des rejets accidentels dans l'environnement. Du fait de la proximité de l'usine de Mayak (fabrication d'armements nucléaires, Oural, Russie), d'importantes quantités de radionucléides ont été rejetées durant les années 1950 à 1970, soit dans l'atmosphère, soit dans la rivière Techa. Une cohorte de 30 000 personnes a été constituée (Krestinina *et al.*, 2005), des estimations de doses internes et externes reçues de façon chronique par la population ont été réalisées (dose à la moelle moyenne de 300 mSv) et près de 50 années de suivi de la population existent. Un excès de risque relatif significatif a été mis en évidence pour les décès par leucémie hors LLC (6,5 par Sv, intervalle de confiance à 95% [1,8-24]).

Certains groupes de population ont été exposés accidentellement aux retombées d'essais nucléaires atmosphériques. Parmi les personnes exposées à des doses de radiation externes consécutives aux essais nucléaires dans le désert du Nevada aux Etats-Unis, une association a été observée entre les doses à la moelle et la mortalité par leucémie (Stevens *et al.*, 1990). En Polynésie Française où les essais atmosphériques ont été effectués jusqu'en 1974, une étude n'a pas montré d'augmentation du risque de cancer (de Vathaire *et al.*, 1996).

# 6.3. Accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl

L'accident de la centrale nucléaire de Tchernobyl (Ukraine) le 26 avril 1986 a donné lieu à d'importants rejets radioactifs dispersés dans l'atmosphère qui ont entraîné une contamination élevée, en particulier en Ukraine, Russie et Biélorussie, due principalement au césium et aux iodes radioactifs. Les doses à la moelle moyennes ont été estimées pour les populations des zones contaminées. Elles sont respectivement de 8 mGy pour la Biélorussie, 6,5 mGy pour la Russie et 11 mGy pour l'Ukraine (Hatch *et al.*, 2005). Le nuage radioactif a également survolé l'Europe dans les jours qui ont suivi l'accident, et a pu entraîner des contaminations à des degrés variables selon les pays.

Il existe peu d'évidence épidémiologique concernant une augmentation du risque de leucémie de l'enfant associée à la contamination consécutive à l'accident de Tchernobyl (UNSCEAR, 2000). Aucun excès n'a été mis en évidence dans les régions les plus contaminées de Biélorussie, de Russie et d'Ukraine. Une augmentation de l'incidence a été suggérée chez les enfants exposés in utero après l'accident de Tchernobyl en Grèce (Petridou et al., 1996). D'autres études en Finlande, Suède et Roumanie n'ont pas montré d'association entre les leucémies de l'enfant et les retombées de Tchernobyl. En Allemagne (Michaelis et al., 1997), une augmentation du risque a été observée chez les enfants exposés in utero, mais les auteurs ont conclu que cette relation n'était pas causale. En Biélorussie (Ivanov et al., 1998), une étude a montré un risque relatif élevé mais non significatif pour les enfants exposés in utero. Ce risque est moins élevé que ceux trouvés en Grèce et en Allemagne. L'étude European Childhood Leukaemia-Lymphoma Incidence Study (ECLIS) coordonnée par le CIRC, a été mise en place pour enregistrer les tendances des leucémies et des lymphomes de l'enfant en Europe. Les taux d'incidence des leucémies de l'enfant sont plus élevés en Europe après l'accident de Tchernobyl mais cette augmentation n'a pas été associée aux doses de radiation estimées consécutivement à l'accident. Aucune augmentation de l'incidence n'a été notée chez les enfants exposés in utero (Hatch et al., 2005).

# 7. Conclusion

Les leucémies (excepté les LLC) sont parmi les cancers les plus souvent identifiés comme ayant été causés par une irradiation, probablement en raison de leur période de latence assez courte, de leur incidence naturelle très faible et de la radiosensibilité importante de la moelle osseuse. La période de latence minimale est d'environ deux ans, la courbe de l'excès de risque en fonction du temps ayant vraisemblablement la forme d'une vague, avec un pic entre trois et dix ans après l'exposition. L'âge au moment de l'exposition semble être un facteur déterminant important du risque, la sensibilité diminuant apparemment avec l'âge (Preston *et al.*, 1994).

La plupart des études réalisées chez des patients irradiés pour des raisons médicales concluent à des risques en général inférieurs, pour une même dose, à ceux estimés chez les survivants de Hiroshima et Nagasaki. Cette différence pourrait s'expliquer non seulement par l'exposition à des doses plus faibles, l'effet du fractionnement de la dose reçue pendant la radiothérapie, l'exposition continue (au lieu d'une exposition aiguë), la destruction des cellules par des doses d'irradiation extrêmement fortes (de l'ordre de dizaines de Gy), l'influence des tissus avoisinant le site ou l'organe irradié, mais également par la variation du taux de cancers d'origine naturelle au Japon par rapport à la plupart des pays occidentaux dans lesquels les études ont été effectuées (Little 2001, 2002). Une autre explication réside probablement dans les différents modèles de risque utilisés selon le type de leucémie. L'UNSCEAR considère aujourd'hui que le modèle le plus adapté est un modèle d'excès de risque absolu supposant une relation linéaire-quadratique sans seuil avec la dose (UNSCEAR, 2000). Cependant le modèle utilisé actuellement en radioprotection est le même pour les leucémies que pour les cancers solides, c'est-à-dire le modèle linéaire sans seuil.

# E. Etudes écologiques

Les études écologiques mettent en relation les variations géographiques de la fréquence d'exposition à des facteurs environnementaux sur une population et de l'incidence d'une pathologie dans cette population. Bien que les résultats de ces études nécessitent d'être validés et répliqués par des études au niveau individuel pour aller plus loin vers la causalité, ils ont permis de formuler des hypothèses majeures en terme de santé publique et d'explorer des pistes très sérieuses sur la découverte d'agents cancérogènes de l'environnement.

Dans le cas de la mise en relation de facteurs de risque bien spécifiques avec des cancers bien spécifiques, les études écologiques ont apporté des informations très utiles. Il existe de nombreux exemples de covariations dans le temps ou dans l'espace qui se trouvent en effet bien être le reflet de relations de causalité entre facteurs de risque environnementaux et incidence des cancers : citons les relations géographiques et temporelles entre l'utilisation de l'amiante dans plusieurs pays et la mortalité par mésothéliome, ou le parallélisme entre

l'exposition aux rayons ultraviolets selon la latitude et l'incidence des mélanomes cutanés chez les personnes à peau claire.

Lorsqu'il s'agit d'un facteur de risque « puissant » d'une pathologie comme par exemple la consommation de tabac pour le cancer du poumon ou la consommation d'alcool pour le cancer de l'oesophage, les études écologiques s'intéressant au parallélisme de la consommation de tabac ou d'alcool dans un pays et de la mortalité par cancer du poumon ou de l'œsophage n'ont pas contredit les études individuelles.

Si l'on s'intéresse à la mise en relation d'un facteur de risque (facteur d'intérêt) avec une pathologie ayant un autre facteur de risque principal bien établi, il est souvent difficile voire impossible d'isoler écologiquement l'effet propre de tel ou tel facteur et de retrouver l'effet spécifique du facteur d'intérêt :

- il est impossible de savoir si les individus atteints sont bien ceux qui sont soumis aux facteurs de risque ;
- la distribution conjointe des facteurs de risque et de la maladie est inconnue ;
- les informations individuelles sur les expositions des personnes permettant d'ajuster sur des facteurs de confusion potentiels (dont le facteur de risque principal) ne sont souvent pas disponibles ;
- enfin, en changeant d'unité géographique, il est fréquent que de nombreuses variables covarient avec les variables d'intérêt (Elliott et Wartenberg, 2004).

Ces problèmes ont été particulièrement discutés dans le cas où il existe un facteur de risque puissant de la maladie, comme par exemple la consommation de tabac pour le cancer du poumon (Darby *et al.*, 2001). L'existence de migrations au cours du temps et entre unités géographiques limite la possibilité de rapporter une fréquence d'exposition à une incidence de maladie en tenant bien compte de ces mouvements migratoires.

Les limitations des études écologiques ne réduisent cependant pas leur intérêt potentiel. Dans ces études, les erreurs de mesure des expositions sont souvent atténuées car elles concernent les valeurs moyennes des expositions dans la population. La comparaison

d'unités géographiques offre parfois de très forts contrastes d'exposition qu'il peut être très informatif de mettre en relation avec des incidences de diverses pathologies. Il est également intéressant d'analyser de façon critique les résultats d'études écologiques concernant des pathologies ayant peu de facteurs de risque connus qui peuvent varier écologiquement, afin de formuler des hypothèses étiologiques. Dans le cas des leucémies de l'enfant, il est peu vraisemblable que les contrastes des facteurs de risque connus (radiations ionisantes à fortes doses, certaines chimiothérapies anti-cancéreuses et certains syndromes génétiques rares) soient parallèles à ceux de l'exposition environnementale aux radiations ionisantes.

Ainsi, pour que les approches écologiques soient fécondes, comme elles ont pu l'être en ce qui concerne certains facteurs de risque et certaines pathologies, il est indispensable que la distribution des expositions soit correctement et précisément mesurée dans les unités géographiques considérées et qu'il existe des forts contrastes d'exposition ou de pathologie. Un enjeu important des études écologiques est de prendre correctement en compte la qualité des données, les biais potentiels et les facteurs de confusion (Elliott et Wartenberg, 2004). Dans les études décrites dans cette thèse, nous avons essayé d'aborder ces différentes questions.

# F. Objectifs spécifiques de la thèse

Les rayonnements ionisants sont un facteur de risque reconnu pour les leucémies chez l'homme pour des fortes doses d'exposition médicale ou accidentelle. Ce résultat a été démontré à travers plusieurs études, en particulier le suivi des survivants d'Hiroshima-Nagasaki (Preston *et al.*, 1994), mais également le suivi de populations traitées par radiothérapie (UNSCEAR, 2000) ou exposées *in utero* (Doll *et al.*, 1997). Ces études concernent des expositions aiguës ou répétées au cours du temps à des niveaux de dose modérés voire forts. En revanche, l'hypothèse de l'existence d'un risque associé aux rayonnements ionisants aux niveaux d'exposition inférieurs habituellement rencontrés dans l'environnement en dehors de tout accident ou catastrophe reste à démontrer.

S'inscrivant dans le contexte scientifique général décrit précédemment, notre projet de recherche propose une approche épidémiologique de l'hypothèse de l'existence d'une association entre les expositions environnementales aux radiations ionisantes et le risque de leucémie de l'enfant en France métropolitaine.

Les objectifs spécifiques de la thèse sont de répondre à deux questions en s'appuyant sur des études écologiques :

- la première porte sur la recherche de l'existence d'une association écologique entre l'incidence des leucémies de l'enfant et l'exposition environnementale aux radiations ionisantes d'origine naturelle (radon et rayonnements gamma d'origine tellurique et cosmique) en France métropolitaine sur la période 1990-2001 ;
- la seconde concerne l'analyse de l'incidence des leucémies de l'enfant à proximité des sites nucléaires civils français. Ce travail repose sur des estimations de doses effectuées par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) à partir de la modélisation du transfert des rejets radioactifs gazeux de ces installations en fonctionnement normal dans l'environnement.

Partie 2 : Matériel et méthodes

# Chapitre 1 : Incidence des leucémies de l'enfant en France métropolitaine de 1990 à 2001

Une étude des variations de l'incidence des leucémies de l'enfant en France est nécessaire avant toute étude du risque potentiel associé à l'exposition environnementale aux radiations ionisantes. Elle a pour objectif d'identifier les facteurs de standardisation à prendre en compte dans le calcul des taux d'incidence. Elle est basée sur les cas de leucémie enregistrés par le Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant (RNLE), (Clavel *et al.*, 2004). Nous avons étudié l'incidence des leucémies de l'enfant en France métropolitaine pendant les années 1990 à 2001, selon l'âge et le sexe ainsi que ses variations géographiques par département. Ces études ont notamment été effectuées par des tests de rapport de vraisemblance entre des modèles de Poisson, dont la méthodologie est présentée au chapitre 4.

# A. Variations de l'incidence des leucémies selon l'âge et le sexe

Au total, 5 330 cas de leucémie aiguë diagnostiqués chez des enfants de 0 à 14 ans ont été enregistrés dans le RNLE pour la période 1990-2001, dont 2370 filles et 2960 garçons. 134 cas de leucémie aiguë sont également atteints de trisomie 21 (2,5%). Les taux d'incidence bruts sont de 3,97 cas par an pour 100 000 enfants pour l'ensemble des leucémies aiguës (*ASR* ou Age Standardized Rate = 4,19 cas par an pour 100 000 enfants où *ASR* est le taux d'incidence standardisé sur la structure d'âge de la population mondiale (Parkin *et al.*, 1998)), 3,23 cas par an pour 100 000 enfants pour les LAL et 0,68 cas par an pour 100 000 enfants pour les LAL et 17% des leucémies aiguës, les 2% restant regroupant les leucémies non spécifiées (Table 2). Conformément à la littérature, les taux d'incidence sont légèrement plus importants chez les garçons que chez les filles (sex-ratio de 1,2; p<<0,001), cette différence étant principalement due aux LAL.

		LAL N = 4346 (81,5%)	LAM N = 912 (17,1%)	Toutes leucémies aiguës N = 5330
Classe d'âge	0 – 4 ans	2213 (50,9%)	423 (46,4%)	2670 (50,1%)
	5 – 9 ans	1328 (30,6%)	224 (24,6%)	1574 (29,5%)
	10 – 14 ans	805 (18,5%)	265 (29,0%)	1086 (20,4%)
Sexe	Filles	1886 (43,4%)	452 (49,6%)	2370 (44,5%)
	Garçons	2460 (56,6%)	460 (50,4%)	2960 (55,5%)
Période	1990 - 1995	2185 (50,3%)	461 (50,5%)	2688 (50,4%)
	1996 - 2001	2161 (49,7%)	451 (49,5%)	2642 (49,6%)

# Table 2 : Distribution des cas de LAL, LAM et de toutes les leucémies aiguës parclasse d'âge, sexe et période (France ; 1990-2001)

LAL : nombre de cas de leucémie aiguë lymphoïde ; LAM : nombre de cas de leucémie aiguë myéloïde

Source : Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant (1990-2001) http://ifr69.vjf.inserm.fr/u754/registre.htm

L'âge a une influence importante sur l'incidence des leucémies avec un pic très marqué entre 1 et 5 ans pour les filles comme pour les garçons, plus marqué chez ces derniers (Figure 3). Ce pic est dû aux LAL. Les taux d'incidence maximaux se situent à l'âge de 2 ans pour les deux sexes avec 8,43 et 8,16 cas par an pour 100 000 enfants respectivement pour les garçons et les filles.



Figure 3 : Taux d'incidence des leucémies de l'enfant par âge et sexe (France, 1990-2001)

Les tests d'hétérogénéité entre les années d'âge du  $\chi^2$  de Pearson et du rapport de vraisemblance sont tous très fortement significatifs (p<<0,001). La standardisation sur l'âge

Age

Source : Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant (1990-2001)

apparaît donc comme primordiale pour le calcul des nombres attendus de cas qui ont servi

dans l'étude. Nous avons également standardisé sur le sexe.

# B. Variations de l'incidence des leucémies par année calendaire

L'évolution des taux d'incidence des leucémies de l'enfant en France au cours de la période de 1990 à 2001 est résumée dans la table 3.

Années	0	E	TI brut	ASR	SIR	IC 95% du S <i>IR</i>
1000	450	155 51	2.05	1 1 2	0.00	[0 00 1 09]
1990	450 450	455,54	3,95	4,13	0,99	[0,90-1,08]
1992	452	455,31	3,96	4,16	0,99	[0,90-1,09]
1993	429	453,77	3,76	3,95	0,95	[0,86-1,04]
1994	455	450,67	4,01	4,26	1,01	[0,92-1,11]
1995	452	446,21	4,00	4,23	1,01	[0,92-1,11]
1996	462	441,81	4,12	4,38	1,05	[0,95-1,15]
1997	429	438,79	3,85	4,13	0,98	[0,89-1,07]
1998	438	426,57	4,07	4,31	1,03	[0,93-1,13]
1999	440	426,58	4,09	4,36	1,03	[0,94-1,13]
2000	446	438,55	4,02	4,25	1,02	[0,92-1,12]
2001	427	440,63	3,84	4,02	0,97	[0,88-1,06]

# Table 3 : Répartition par année calendaire des cas de leucémie de l'enfant (0-14 ans)<br/>en France métropolitaine de 1990 à 2001 (taux d'incidence en cas pour 100 000<br/>personnes-années)

O: nombre de cas de leucémie observés – E: nombre de cas de leucémie attendus – TI brut : taux d'incidence brut – ASR : Age Standardized Rate – SIR : Standardized Incidence Ratio calculé en prenant comme taux d'incidence de référence celui de la France entière par âge et sexe sur la période 1990-2001 – IC 95% : intervalle de confiance à 95% calculé avec l'approximation de Byar (Breslow et Day, 1987)

Pour chaque année, les *SIR* sont très proches de 1 et leur intervalle de confiance contient la valeur 1. Aucun effet des années calendaires n'a été mis en évidence par le test du rapport de vraisemblance au niveau des départements. Toutes les analyses ont donc été effectuées sur les douze années 1990 à 2001 groupées, ce qui permet de renforcer la puissance statistique de l'étude.

# C. Variations géographiques générales de l'incidence des leucémies en France

La France métropolitaine est composée de 22 régions, 95 départements (la Corse est considérée comme un seul département dans nos études), 348 zones d'emploi (ZE) et

36 354 communes. Une ZE est un espace géographique à l'intérieur duquel les habitants trouvent la plupart du temps un emploi et où les établissements trouvent leurs salariés. Elles ont été définies en 1983 à partir des déplacements domicile-travail observés lors du recensement de la population de 1982. D'autres variables ont été prises en compte, notamment les migrations résidentielles, la nature de l'activité économique dominante et l'accès de la population aux grands équipements. Les ZE ont été actualisées en 1994 sur la base des résultats du recensement de la population de la population de la population de 1990. Nous avons étudié les variations géographiques de l'incidence des leucémies de l'enfant par département et ZE : les résultats étant similaires, seuls ceux au niveau des départements sont présentés.

Le nombre de cas par département varie de 6 (Lozère) à 250 (Nord) mais le nombre de personnes-années à risque est également très différent selon les départements (il varie de 146 000 en Lozère à 6 792 000 dans le Nord). Pour la majorité des départements, le *SIR* ne diffère pas significativement de 1 au seuil de signification de 5%, c'est-à-dire de la France entière. La carte de la figure 4 présente les *SIR* des leucémies par département sur les années 1990 à 2001.



Figure 4 : Variations de l'incidence des leucémies par département

Les quintiles sont basés sur les valeurs croissantes du *SIR* et ils incluent approximativement le même nombre de cas attendus

Source : Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant (1990-2001)

Les tests du  $\chi^2$  de Pearson et du rapport de vraisemblance mettent en évidence une hétérogénéité significative entre les départements (p=0,029). Seuls 8 départements sur 95 présentent une différence significative avec la France entière : les Bouches du Rhône et le Jura présentent un excès significatif de cas au seuil 5% (*SIR* égaux à 1,17 et 1,57 respectivement), alors que l'Aveyron, la Corrèze, le Lot-et-Garonne, le Haut-Rhin, la Haute-Saône et la Seine-Saint-Denis ont des *SIR* de 0,56, 0,48, 0,53, 0,63, 0,52 et 0,83 respectivement. Les variations de l'incidence des leucémies de l'enfant par département sont plus importantes que ne le voudrait le hasard. Cette hétérogénéité disparaît lorsque l'on effectue une analyse par classe d'âge (0-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans) ou par ZE.

# **D.** Conclusion

Au vu de l'effet très important de l'âge et du sexe sur l'incidence des leucémies, une standardisation systématique sur l'âge et sur le sexe a été réalisée. Le regroupement des douze années de l'étude, 1990 à 2001, est justifié par l'homogénéité constatée entre les années individuelles. Les variations de l'incidence des leucémies de l'enfant sont certes significatives au niveau des départements, mais la signification disparaît lorsque l'on les étudie par classe d'âge ou au niveau des ZE. Elles sont peu importantes sur le plan quantitatif et peu structurées spatialement. Ainsi les effectifs attendus ont été calculés à partir des taux de référence de la France entière par classe d'âge de 1 an et par sexe sur les douze années d'étude (1990-2001).

La détermination des taux d'incidence de référence est une première étape dans le calcul du nombre de cas attendus. Il nous a également fallu déterminer les effectifs de population correspondant aux années où il n'y a pas eu de recensement, ce qui a permis de déterminer les personnes-années à risque au niveau des communes françaises (Cf. Chapitre 4).

# A. Estimation de l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle

# 1. Radon

# 1.1. Qu'est-ce que le radon ?

Le radon est un gaz radioactif naturel très diffusible que l'on retrouve présent partout à la surface de la planète, mais surtout présent dans des sous-sols granitiques et volcaniques ainsi que dans certains matériaux de construction. Il provient de la désintégration de l'uranium et du radium présents dans la croûte terrestre et il est diffusé par le sol vers l'atmosphère. Sa désintégration donne naissance à des éléments eux-mêmes radioactifs puis à du plomb. Dans l'atmosphère libre, la concentration en radon est faible et reste inoffensive pour l'environnement et la santé de l'homme. Cependant, le radon peut s'accumuler dans les espaces clos, tels que les sous-sols et vides sanitaires, et entrer dans la maison par différentes voies (Figure 5).



Figure 5 : Voies d'entrée et de transfert du radon dans une habitation

Source : IRSN/DRPH/SRBE/LEPID http://www.irsn.org/

Comme il peut se concentrer dans l'air à l'intérieur de l'habitat, on peut constater dans certaines habitations des concentrations nettement supérieures à la normale, pouvant présenter des risques pour la santé en cas d'exposition prolongée. En France, le radon constitue la principale source d'exposition naturelle et la deuxième source après les expositions médicales. Il représente le tiers de l'exposition moyenne de la population aux radiations ionisantes (Billon *et al.*, 2005).

# 1.2. Description de la campagne nationale de mesure

Une campagne nationale de mesure de la concentration de radon domestique en France a été conduite par l'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) en collaboration avec la Direction Générale de la Santé (DGS) et les Directions Départementales des Affaires Sanitaires et Sociales (DDASS). Elle avait pour objectif l'étude de la distribution du radon dans l'habitat privé français (Gambard *et al.*, 2000). Les principaux objectifs étaient d'identifier les zones à haut potentiel « radon », de définir le pourcentage d'habitats audessus des normes et de mettre en évidence les facteurs modifiant les concentrations de radon (Pirard *et al.*, 1998 – Gambard *et al.*, 2000). Les principaux facteurs susceptibles de modifier les concentrations en radon dans l'habitat sont : la nature et la perméabilité du sol sous-jacent, la saison, le type de matériaux utilisés pour la construction de l'habitat, le type d'habitat (pavillon/immeuble), la localisation de la pièce mesurée (rez-de-chaussée/étage) et à un moindre degré, la période de construction, la ventilation (ou isolation) et le mode de chauffage (Billon *et al.*, 2005). Les conditions atmosphériques (vitesse du vent, pression atmosphérique, humidité...) participent également à la modification des concentrations en radon (Billon *et al.*, 2005).

Les mesures dans l'habitat ont été effectuées avec un détecteur Kodalpha LR 115 installé pendant deux mois dans la pièce principale (salon et/ou chambre). De 1982 à 1991, la recherche des habitations où poser les dosimètres a été laissée à l'appréciation des organismes concernés. Depuis 1992, la sélection des habitations s'appuie sur un double critère démographique et géographique, le but étant d'obtenir une couverture homogène de

la surface du département. Une seule mesure par logement a été réalisée sauf si le résultat de la première mesure était inférieur à 5 Bq/m<sup>3</sup> ou supérieur à 400 Bq/m<sup>3</sup>. Dans ce cas, une deuxième mesure a été faite afin de confirmer que la concentration de radon dans la pièce considérée était bel et bien faible ou élevée. A chaque mesure était associé un questionnaire destiné à identifier les facteurs influant sur les concentrations en radon. Les données utilisées dans cette étude ont été publiées (Pirard *et al.*, 1998 – Gambard *et al.*, 2000). Elles ont été complétées avec des mesures plus récentes pour certains départements (jusqu'en mars 2002) (Billon *et al.*, 2005). Notre étude s'appuie sur 13 240 mesures de la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat, couvrant l'ensemble des départements.

# 1.3. Distribution de la concentration de radon dans les départements

La table 4 donne les principales caractéristiques de la distribution de la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat dans les 95 départements où elle a été mesurée par l'IRSN. Le nombre de mesures de la concentration du radon dans les départements varie de 21 dans le Tarn à 352 dans les Côtes-d'Armor et vaut en moyenne 139,4. La concentration de radon varie de 22,0 Bq/m<sup>3</sup> à Paris à 262,2 Bq/m<sup>3</sup> dans la Creuse, c'est-à-dire d'un facteur 12. Elle vaut en moyenne 87,6 Bq/m<sup>3</sup> et son écart-type est 51,7 Bq/m<sup>3</sup>. L'écart-type des mesures du radon d'un département varie entre 14,3 Bq/m<sup>3</sup> à Paris et 493,2 Bq/m<sup>3</sup> dans la Creuse.

	Nombre de mesures	Moyenne arithmétique (Ba/m <sup>3</sup> )	Ecart-type (Bg/m <sup>3</sup> )
Minimum	21	22,0	14,3
Maximum	352	262,2	493,2
Moyenne	139,4	87,6	113,0
Ecart-type	59,3	51,7	100,2

Table 4 : Distribution de la concentration de radon dans les départements

Source : IRSN/DRPH/SRBE/LEPID

# 1.4. Cartographie de la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat

Nous avons cartographié la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat en France métropolitaine au niveau des départements avec le logiciel Arcview (Figure 6).



Figure 6 : Concentration de radon à l'intérieur de l'habitat au niveau des départements

Les résultats sont conformes à ce que nous attendions : la concentration de radon est plus élevée dans les zones où les sols sont granitiques (Bretagne, Massif Central, Vosges, Alpes et Pyrénées) et plus faible sur les côtes où le terrain est plutôt sablonneux (Nord, façade Atlantique et côte méditerranéenne). Elle présente une disparité géographique nette.

Il faut noter que, comme dans beaucoup d'études écologiques, la concentration de radon (ainsi que les débits de dose de rayonnements gamma) a été mesurée dans les différents départements sur une période de plusieurs années. Nous avons donc supposé qu'elle était stable au cours du temps de sorte que les mesures obtenues reflètent l'exposition moyenne de la population française. Cette hypothèse est plausible sauf si les caractéristiques de l'habitat et les habitudes de vie des populations ont nettement changé au cours des trois décennies. Certains auteurs ont rapporté des changements de la concentration de radon au cours du temps en Suède (Hubbard et Swedjemark, 1993). Cependant, de telles études n'ont pas encore été menées en France.

ils incluent approximativement le même nombre de cas attendus Source : IRSN/DRPH/SRBE/LEPID

#### 2. Rayonnements gamma

#### 2.1. Qu'est-ce que les rayonnements gamma ?

Les rayonnements gamma font partie des radiations émises par des sources radioactives. Ils correspondent à des ondes électromagnétiques dont la pénétration, fonction de l'énergie du rayonnement, peut être très grande. L'exposition aux rayonnements gamma peut être externe (irradiation naturelle des matériaux utilisés pour la construction de bâtiments et contenant des émetteurs de rayons gamma) ou interne (ingestion ou inhalation de radionucléides). L'exposition naturelle aux rayonnements gamma provient essentiellement de sources terrestres, même si une petite part est d'origine cosmique.

#### 2.2. Provenance des données

### 2.2.1. Rayonnements gamma d'origine tellurique

Deux sources de données concernant les rayonnements gamma d'origine tellurique (RGT) sont disponibles, les deux sources étant fournies par l'IRSN. L'une résulte de mesures de surveillance par des dosimètres thermoluminescents (TLD), et l'autre provient de mesures réalisées dans le cadre d'une campagne nationale.

Les TLD mesurent les débits de dose de rayonnements gamma de façon continue afin d'enregistrer le niveau de radioactivité environnemental en France. Les mesures sont réalisées dans environ 1 000 sites (mairies, préfectures, gendarmeries, casernes de pompiers...) couvrant les 95 départements. Les données utilisées dans cette étude ont été collectées entre 1996 et 2003.

Une campagne nationale de mesure des débits de dose des rayonnements gamma a été menée de 1977 à 1990 et de 1996 à 2002 par l'IRSN en collaboration avec la DGS et les DDASS dans le but de déterminer la distribution des débits de dose de rayonnements gamma à l'intérieur et à l'extérieur de l'habitat, et d'estimer la dose externe à laquelle la population est exposée (Rannou *et al.*, 1992).

Pendant la première phase de la campagne de mesure (1977-1990), trois types de dosimètres ont été utilisés pour mesurer sur une période de six mois les débits de dose de rayonnements gamma à l'intérieur de l'habitat (dans le salon) et à l'extérieur : tube de sulfate de calcium, dosimètre thermoluminescent PGP1 et dosimètre Panasonic. Pendant la deuxième phase de la campagne qui a débuté en 1996, les mesures ont été faites à l'intérieur de l'habitat, pendant 45 minutes, avec un radiamètre SAPHYMO. A chaque mesure était associé un questionnaire destiné à identifier les facteurs influant sur les débits de dose de sRGT sont : la géologie sous-jacente, le type de matériaux utilisés pour la construction de l'habitat, le type d'habitat et la période de construction (Billon *et al.*, 2005).

Les données issues de la campagne et utilisées dans notre étude ont été réalisées jusqu'en 2002 et ont été publiées (Billon *et al.*, 2005). Il s'agit de 8 737 débits de dose de RGT à l'intérieur de l'habitat, couvrant 59 des 95 départements.

#### 2.2.2. Rayonnements gamma d'origine cosmique

Les doses efficaces moyennes annuelles dues aux rayonnements cosmiques ont été calculées à partir de la formule de l'UNSCEAR (UNSCEAR, 2000), en utilisant les données sur la localisation géographique et l'altitude fournies par l'Institut Géographique National (IGN) pour l'ensemble des communes françaises. Les doses efficaces moyennes annuelles des communes ont été pondérées par la population afin d'obtenir une seule valeur par département. Les principaux facteurs de variabilité des doses dues aux rayonnements cosmiques sont l'altitude et l'activité solaire.

Les débits de dose mesurés par les TLD ou pendant la campagne, englobent la contribution des RGT et des rayonnements cosmiques. Pour obtenir les débits de dose dus aux RGT seuls, les débits de dose dus aux rayonnements cosmiques ont été déduits.

# 2.3. Distribution de la dose due aux rayonnements gamma dans les

# départements

# 2.3.1. Rayonnements gamma d'origine tellurique

La table 5 donne les principales caractéristiques de la distribution de la dose due aux RGT dans les 95 départements où le débit de dose de RGT a été mesuré par l'IRSN soit avec les dosimètres TLD, soit lors de la campagne nationale de mesure.

	Dosimètres TLD (N = 95)			Campagne nationale (N = 59)		
	Nombre de mesures	Moyenne arithmétique (mSv/an)	Ecart- type (mSv/an)	Nombre de mesures	Moyenne arithmétique (mSv/an)	Ecart- type (mSv/an)
Minimum	6	0,22	0,03	52	0,18	0,08
Maximum	430	0,90	0,30	314	0,76	0,26
Moyenne	69,8	0,49	0,13	148,1	0,43	0,14
Ecart-type	92,4	0,16	0,05	58,0	0,14	0,04

Table 5 : Distribution de la dose due aux rayonnements gamma d'origine telluriquelorsque le débit de dose a été mesuré par les dosimètres TLD ou lors de la campagnenationale de mesure

N = Nombre de départements où le débit de dose de rayonnements gamma telluriques a été mesuré Sources : IRSN/DEI/SESURE (TLD) et IRSN/DRPH/SRBE/LEPID (campagne de mesure)

En moyenne, un plus grand nombre de mesures du débit de dose de RGT a été réalisé dans les départements lors de la campagne nationale (148) qu'avec les dosimètres TLD (70). Mais les mesures des dosimètres TLD couvrent l'ensemble des 95 départements alors que les mesures issues de la campagne nationale ne couvrent que 59 départements.

Les autres caractéristiques de la distribution de la dose due aux RGT sont approximativement les mêmes lorsque le débit de dose a été mesuré avec les dosimètres TLD ou lors de la campagne de mesure. Ces deux jeux de données sont significativement corrélés dans les 59 départements couverts par la campagne nationale de mesure (coefficient des rangs de Spearman  $\rho = 0,58$ , p < 10<sup>-4</sup>). Dans la suite, lorsque l'on parlera de RGT, il s'agira de ceux mesurés par les dosimètres TLD. Les analyses principales ont été reconduites avec ceux mesurés lors de la campagne nationale.

La dose moyenne due aux RGT dans les départements varie de 0,22 mSv/an dans l'Orne à 0,90 mSv/an en Loire-Atlantique, c'est-à-dire d'un facteur 4. Elle vaut en moyenne 0,49 mSv/an et son écart-type est 0,16 mSv/an. L'écart-type des mesures d'un département varie entre 0,03 mSv/an dans l'Eure et 0,30 mSv/an en Haute-Savoie.

# 2.3.2. Rayonnements gamma d'origine cosmique

La dose due aux rayonnements cosmiques varie moins que celle due aux RGT, de 0,27 mSv/an dans la Loire-Atlantique à 0,38 mSv/an dans les Hautes-Alpes (Table 6). Elle est en moyenne moins élevée (0,28 mSv/an), et son écart-type est faible (0,02 mSv/an).

Table 6 : Distribution	de la dose due aux ray	onnements gamma	d'origine cosmique
_	dans les 95 dé	partements	

	Nombre de communes	Moyenne arithmétique (mSv/an)	Ecart-type (mSv/an)
Minimum	20	0,27	6 10 <sup>-4</sup>
Maximum	894	0,38	0,06
Moyenne	385,1	0,28	0,01
Ecart-type	185,3	0,02	0,01

Source : IRSN/DRPH/SER/UETP

# 2.4. Cartographie de la dose due aux rayonnements gamma

# 2.4.1. Rayonnements gamma d'origine tellurique

Nous avons cartographié la dose due aux RGT en France métropolitaine lorsque le débit de dose a été mesuré par des dosimètres TLD au niveau des départements (Figure 7). La dose due aux RGT est plus élevée dans les zones où les sols sont granitiques et plus faible sur les côtes où le terrain est plutôt sablonneux. Elle présente une disparité géographique nette.





Les quintiles sont basés sur les valeurs croissantes de la dose due aux RGT et ils incluent approximativement le même nombre de cas attendus Source : IRSN/DEI/SESURE

# 2.4.2. Rayonnements gamma d'origine cosmique

Nous avons cartographié la dose due aux rayonnements cosmiques en France métropolitaine au niveau des départements (Figure 8).





Les quintiles sont basés sur les valeurs croissantes de la dose due aux rayonnements cosmiques et ils incluent approximativement le même nombre de cas attendus

Source : IRSN/DRPH/SER/UETP

La dose due aux rayonnements cosmiques augmente dans les zones d'altitude élevée. Elle présente une disparité géographique nette.

# 3. Estimation de la dose à la moelle

La dose à la moelle annuelle due à l'exposition au radon a été estimée en utilisant le coefficient de conversion des Becquerels par mètre cube en milliSieverts par an proposé par Richardson et al. (1991): 100 Bq/m<sup>3</sup> correspondent à 0,55 mSv/an. La dose à la moelle annuelle due aux RGT et aux rayonnements cosmigues a été supposée égale à la dose efficace annuelle (Rommens et al., 2001). En supposant que le temps passé à l'intérieur de l'habitat et de n'importe quel autre bâtiment (facteur d'occupation) est de 90% (Billon et al., 2005), nous avons estimé la dose à la moelle annuelle moyenne due à l'ensemble des radiations ionisantes d'origine naturelle en sommant les doses à la moelle estimées dues au radon, aux RGT et aux rayonnements cosmiques. L'exposition due à l'ingestion d'eau et d'aliments n'a pas été prise en compte. Le facteur d'occupation a été estimé dans une étude française, CIBLEX, qui fournit les caractéristiques comportementales de la population française (Cessac et al., 2002). L'estimation est de 10% supérieure à celle de l'UNSCEAR concernant la population mondiale (UNSCEAR, 2000). Les principales analyses ont donc été reconduites en utilisant un facteur d'occupation de 75% ou de 80%. Les résultats correspondants ne seront pas présentés car ils sont similaires à ceux obtenus avec un facteur d'occupation de 90%.

La dose à la moelle totale vaut en moyenne 1,25 mSv/an. Elle varie de 0,71 mSv/an dans les Bouches-du-Rhône à 2,43 mSv/an en Lozère.

# 4. Comparaison de l'exposition aux différentes radiations ionisantes naturelles

La distribution dans les 95 départements de la dose à la moelle due au radon à l'intérieur de l'habitat, aux RGT, aux rayonnements cosmiques, et de la dose à la moelle annuelle totale estimée figure dans la table 7. La dose à la moelle estimée due au radon vaut en moyenne

0,48 mSv/an. Elle varie de 0,12 à 1,44 mSv/an, variation deux fois plus importante que celle due aux RGT (variations respectives de 1,32 mSv/an et 0,68 mSv/an).

Les contributions du radon et des RGT à la dose à la moelle totale estimée sont approximativement les mêmes (respectivement 38,4% et 39,2%) alors que celle des rayonnements cosmiques est inférieure (22,4%). La variabilité spatiale de la dose à la moelle totale estimée est en grande partie due à celle du radon (écart-type = 0,285 mSv/an), de manière moins importante à celle des RGT (écart-type = 0,158 mSv/an) et à un degré encore moindre à celle des rayonnements cosmiques (écart-type = 0,019 mSv/an).

Table 7 : Distribution des expositions aux rayonnements gamma d'origine tellurique et

cosmique, au radon, et de la dose à la moelle totale estimée dans les 95 départements						
	Dose due aux Dose due aux		Ra	adon	Dose à la moelle	
	rayonnements	rayonnements		Dose à la	totale estimée <sup>a</sup>	
	Gamma telluriques	Gamma cosmiques	2	moelle		
	mSv/an	mSv/an	Bq/m³	mSv/an <sup>a</sup>	mSv/an	
Moyenne arithmétique	0,49	0,28	88	0,48	1,25	
Ecart-type	0,158	0,019	52	0,285	0,407	
Minimum	0,22	0,27	22	0,12	0,71	
Maximum	0,90	0,38	262	1,44	2,43	
Etendue	0,68	0,11	240	1,32	1,72	
Contribution à la dose totale	39,2%	22,4%		38,4%	100%	

<sup>a</sup> La dose à la moelle a été estimée en utilisant le coefficient de conversion proposé par Richardson *et al.*. (1991) : 0,55 mSv/an pour 100 Bq/m<sup>3</sup>

La figure 9 montre la distribution conjointe de la dose à la moelle moyenne due aux RGT et

la concentration de radon dans les 95 départements.





La concentration de radon est positivement et significativement corrélée avec la dose due aux RGT (coefficient de corrélation des rangs de Spearman  $\rho = 0,54$ , p < 10<sup>-4</sup>), et avec la dose due aux rayonnements cosmiques ( $\rho = 0,63$ , p < 10<sup>-4</sup>). Cette corrélation assez élevée observée entre la concentration de radon et la dose due aux rayonnements cosmiques s'explique par le fait que les concentrations de radon les plus élevées se situent dans les zones montagneuses granitiques où l'exposition aux rayonnements cosmiques est également élevée du fait de l'altitude.

# B. Estimation des doses dues aux rejets radioactifs gazeux des installations nucléaires

L'évaluation de l'exposition aux rayonnements ionisants des populations résidant à proximité des sites nucléaires français a été réalisée par l'IRSN. Elle repose sur la modélisation du transfert des rejets radioactifs gazeux des installations nucléaires en fonctionnement normal dans l'environnement, à partir de la connaissance des radionucléides rejetés, de leurs activités et des conditions météorologiques locales (Morin et Backe, 2002, 2003).

# 1. Sites considérés

Les 19 Centres Nucléaires de Production d'Electricité (CNPE) ont été considérés. Ils incluent de deux à six réacteurs ayant une puissance de 900 à 1450 méga watts électriques (MWe). Seuls cinq autres sites de type différent ont été retenus pour tester la faisabilité d'une telle approche et la concordance des résultats avec les données disponibles. Les deux sites représentant les usines liées au cycle du combustible sont le site de Romans-sur-Isère (site de production) géré par la *Société Franco-Belge de Fabrication de Combustibles*, et le site de Pierrelatte (site de conversion et d'enrichissement). Les deux principaux centres de recherche, Saclay et Cadarache, gérés par le *Commissariat à l'Energie Atomique* (CEA) ont également été sélectionnés, ainsi que l'usine de retraitement de combustible irradié de La Hague gérée par la *Compagnie Générale des Matières Nucléaires* (COGEMA). La figure 10 ci-après présente les 24 sites retenus.

Des estimations de la dose reçue par la population vivant à proximité de La Hague avaient déjà été réalisées dans le cadre du Groupe Radioécologie Nord-Cotentin (GRNC, 1999 – Laurier *et al.*, 2000 – Rommens *et al.*, 2000). La méthode d'estimation des doses était différente de celle utilisée pour la présente étude et n'était pas applicable à l'ensemble des sites. Par ailleurs, seule la dose moyenne délivrée aux habitants du canton de Beaumont-La Hague avait été estimée. Aucun zonage n'avait été défini pour classer des communes autour du site.





Source : IRSN/DRPH/SER/UETP

# 2. Evaluation des doses individuelles consécutives aux rejets gazeux

Les données nécessaires à l'évaluation des doses consécutives aux rejets gazeux sont les rejets réels pour chaque site (radionucléides, activité annuelle rejetée) et les conditions météorologiques locales. Les données de rejet sont issues soit des Dossiers de Demande d'Autorisation de Rejets et de Prélèvements d'Eau (DARPE) des installations, soit de bilans exigés par la réglementation. Les données météorologiques proviennent des dossiers DARPE ou d'études d'impact. Ces données sont relatives à la vitesse et à la direction des vents, à la stabilité atmosphérique et à la fréquence des précipitations. Pour un petit nombre de CNPE, les informations sur la stabilité atmosphérique et la fréquence des précipitations

ne sont pas disponibles, ce sont donc les moyennes nationales qui ont été utilisées. Concernant les CNPE, à partir des rejets réels annuels d'années récentes de certaines centrales, un rejet réel annuel moyen type a été déterminé pour chacune des deux filières de réacteurs (900 et 1300 MWe). Le rejet réel annuel moyen type d'un réacteur 1450 MWe (Chooz et Civaux) a été choisi identique à celui des réacteurs 1300 MWe. La composition typique des rejets gazeux des CNPE a été prise en compte. Elle inclut les radionucléides suivants : tritium, carbone 14, argon 41, krypton 85, xénon 133, xénon 135, iode 131, iode 133, cobalt 58, cobalt 60, caesium 134 et caesium 137. Aucune estimation des rejets réels de carbone 14 ne figurait dans les dossiers DARPE des CNPE jusqu'à une période très récente. Faute de pouvoir disposer de ces rejets, ce sont donc les limites de rejet demandées par l'exploitant dans les dossiers DARPE des CNPE qui ont été prises en compte. Pour les autres sites, ce sont les rejets réels présentés dans les dossiers DARPE les plus récents qui ont été retenus. Les niveaux et les compositions ont été supposés représentatifs des rejets pour les années récentes, c'est-à-dire après 1995 et ils ont été utilisés comme données d'entrée dans les estimations de dose.

Il a été nécessaire de caractériser les populations riveraines, préciser leur âge, leur débit respiratoire et leur mode de vie (régime alimentaire et budget-temps). Un régime alimentaire national a été retenu (Bertrand, 1993). Il a servi à la construction d'un indicateur pondéré d'exposition mais ne prend pas en compte les différences inter régionales ou inter individus. Concernant les budget-temps, il a été considéré que les populations riveraines résidaient 100 % du temps sur leur lieu d'habitation. La protection par les bâtiments n'a pas été prise en compte dans le calcul des doses externes.

Dans le cas des rejets gazeux, les radionucléides émis se dispersent dans l'air, sous l'action du vent et des processus de diffusion, ce qui se traduit par une contamination de l'air. A ce stade, deux voies d'exposition doivent être prises en compte : l'inhalation de l'air contaminé et l'exposition externe due aux radionucléides présents dans le nuage. Les particules présentes dans le nuage sont soumises aux phénomènes de dépôt, de façon plus ou moins importante en fonction des conditions climatiques (temps sec ou temps de pluie). Deux autres voies d'exposition doivent être retenues : l'exposition externe due aux particules ainsi
déposées sur le sol et l'exposition interne par ingestion de produits végétaux et animaux contaminés.

L'évaluation radiologique en terme de dose efficace et de dose équivalente aux organes nécessite la connaissance de coefficients de dose. Les coefficients de dose à la moelle osseuse définis par la Commission Internationale de Protection Radiologique (CIPR 68, 1995 et CIPR 72, 1996) ont été utilisés pour les expositions par inhalation et ingestion. Les coefficients de dose définis par l'*Agence de Protection Environnementale* (EPA) ont été utilisés pour les expositions externes aux dépôts et par immersion dans le panache (Eckerman et Ryman, 1993).

Le logiciel FOCON96 1.0 (Rommens *et al.*, 1999), développé et utilisé par l'IRSN a permis de calculer l'impact radiologique des rejets radioactifs dans l'atmosphère des installations nucléaires en fonctionnement normal. Pour chaque site, il a évalué les transferts des radionucléides dans l'environnement ainsi que les transferts par la chaîne alimentaire jusqu'à l'homme. L'évaluation radiologique a été limitée au calcul de la dose équivalente à la moelle osseuse due aux rejets réels des sites pour une année de fonctionnement, pour un individu type caractérisé par son âge, son régime alimentaire, son débit respiratoire, son mode de vie et ses coefficients de dose.

Le logiciel FOCON96 a permis d'obtenir une table de Coefficients de Transfert Atmosphérique (CTA) et une table de doses en un point de référence qui a été défini comme le lieu de résidence du groupe de référence, c'est-à-dire, le groupe d'individus le plus exposé aux rejets gazeux du site. Les doses ont ensuite été estimées en 252 points d'une grille polaire autour du site à partir de la table des CTA et de la table des doses au point de référence.

# 3. Estimation des doses par lissage

A partir des doses estimées en 252 points de la grille polaire autour du site, il a été possible d'estimer par lissage des doses en tout point autour d'un site sur un périmètre défini. La procédure d'estimation par lissage utilisée ici est la procédure G3GRID (méthode SPLINE)

de SAS (Harder *et al.*, 1972). Les données nécessaires à cette estimation sont des points du plan auxquels est affectée une dose (dose à la moelle osseuse sur l'ensemble de la durée de fonctionnement).

Les doses ont été estimées pour tous les points (x, y) (en coordonnées Lambert) selon une grille cartésienne de 40 km de côté centrée sur le site. Au-delà de 20 km des sites, les doses deviennent extrêmement faibles. Le pas retenu pour le maillage est de 250 mètres de côté. Dans le but de mettre en parallèle le nombre de cas de leucémie de l'enfant qui est disponible sur la base d'un découpage administratif (communes), une estimation des doses par unité administrative a été réalisée par une méthode d'interpolation à partir des coordonnées des communes et des doses calculées en chaque point de la grille cartésienne centrée sur le site. Chaque maille de 250 m de côté constituant la grille cartésienne est définie par un numéro, les coordonnées (x, y) de deux points diagonaux de la maille et la dose moyenne des quatre points constituant la maille. L'unité territoriale d'exposition étant la commune, à partir d'une table des communes définies par leur code INSEE et leurs coordonnées (x, y), il a été possible de déterminer la maille à laquelle appartient la commune et la dose pour la commune considérée. L'unité territoriale d'exposition est la commune car les adresses des cas n'étaient accessibles qu'à ce niveau territorial. Aujourd'hui, l'adresse des cas est connue exactement et leur géocodage est en cours. Il sera donc possible de convertir ces adresses en coordonnées Lambert et de les mettre en relation avec les mailles de la modélisation, procurant une résolution de l'unité géographique d'analyse plus fine que la commune. Il sera également nécessaire de réfléchir à une méthode d'estimation démographique à cette échelle plus fine ce qui est plus difficile en pratique.

A partir des doses calculées en de nombreux points autour d'un site, il a été possible de construire des courbes d'isovaleur des doses. Ces courbes délimitent des territoires sur lesquels les doses reçues par les personnes qui y résident sont comprises entre les valeurs de dose qui définissent ces territoires. Une représentation graphique relative à l'estimation des doses pour chaque commune située dans un carré de 40 kilomètres centré sur le site a été réalisée. Les figures 11 et 12 montrent les exemples de Chinon et de

Pierrelatte/Tricastin. Les cercles représentés sur ces deux figures représentent les zones

concentriques centrées sur le site (représenté par une étoile) de 0-5, 5-10 et 10-15 km.



Figure 11 : Exemple de zonage obtenu pour le site de Chinon à partir des estimations de dose due aux rejets radioactifs gazeux de ce site

Figure 12 : Exemple de zonage obtenu pour le site de Pierrelatte/Tricastin à partir des estimations de dose due aux rejets radioactifs gazeux de ce site



Source : IRSN/DRPH/SER/UETP

Ces deux exemples montrent que la dispersion des radionucléides dans l'atmosphère n'est pas isotrope (c'est-à-dire qu'elle n'est pas la même dans toutes les directions), que la dose ne décroît pas linéairement avec la distance et que les niveaux de dose ne sont pas les mêmes pour tous les sites. La moyenne de la dose dans la bande 0-5 km centrée sur le site de Chinon est de 1,0  $\mu$ Sv/an alors qu'elle est de 0,21  $\mu$ Sv/an pour le site de Pierrelatte/Tricastin. Les zones d'exposition obtenues n'ont pas la forme d'anneaux centrés sur le site, notamment par exemple pour les sites implantés dans la vallée du Rhône où les zones d'exposition ont une forme oblongue orientée suivant la direction des vents dominants nord-sud (voir l'exemple de Pierrelatte/Tricastin).

# 4. Région étudiée

La région d'étude comprend l'ensemble des communes situées dans un carré de 40 km centré sur chacun des 24 sites étudiés. La France est constituée de 36 354 communes. Au total, 2 107 communes ont été incluses dans la région d'étude. Pour garantir l'indépendance des tests statistiques, une partition stricte des zones étudiées a été réalisée. Quand les zones étudiées autour de deux sites se chevauchent, c'est-à-dire qu'une même commune appartient au voisinage de deux sites (c'est le cas de 68 communes), la commune en question a été attribuée au site pour lequel la dose à la moelle estimée est la plus élevée. Pour ces communes, la dose à la moelle totale a été obtenue en additionnant les doses à la moelle correspondant à chacun des deux sites et cette dose totale a été attribuée à la commune considérée. Il faut noter que la centrale de Tricastin et le site de Pierrelatte étant très proches, ont été considérés comme un seul et même site tout au long de l'étude. Nous ferons donc désormais référence à un total de 23 sites au lieu de 24 et à un total de 18 CNPE au lieu de 19. Trois sites (Cattenom, Chooz et Fessenheim) sont proches des frontières, cependant, la dose à la moelle n'a été estimée que pour les communes françaises.

# 5. Distribution de la dose à la moelle estimée dans les communes

La table 8 donne la distribution de la dose à la moelle estimée dans chaque commune située dans un carré de 40 km centré sur l'un des 23 sites considérés.

ble 8 : Distribution de la dose à la moeile estimee dans les commun						
Nombre de communes		2107				
Moyenne (µSv/an)		0,17				
Ecart-type (µSv/an)		0,48				
Quantiles (µSv/an)						
Maximum	10,9	P99	2,08			
P75	0,13	P97,5	1,12			
Médiane	0,06	P95	0,70			
P25	0,03	P90	0,35			
Minimum	0,00004	P10	0,006			

Table 8 : Distribution de la dose à la moelle estimée dans les communes

Source : IRSN/DRPH/SER/UETP

La moyenne des doses dues aux rejets radioactifs gazeux estimées dans les 2 107 communes autour des 23 sites nucléaires vaut 0,17  $\mu$ Sv/an et leur écart-type 0,48  $\mu$ Sv/an. La moyenne des doses des communes autour d'un site varie de 0,06  $\mu$ Sv/an à 1,33  $\mu$ Sv/an.

# C. Conclusion

Qu'il s'agisse de l'estimation de la dose due à l'exposition aux radiations ionisantes naturelles ou de celle de la dose due aux rejets radioactifs gazeux des installations nucléaires, les données d'exposition décrites dans ce chapitre placent les études sur lesquelles cette thèse s'appuie dans le domaine des très faibles doses (inférieures à 10 mSv/an).

# Chapitre 3 : Méthodes statistiques

# A. Estimation intercensitaire des populations

Il nous est nécessaire de connaître d'une part les populations des départements, et d'autre part celles des communes constituant les zones de nos études afin de connaître les effectifs de population des zones étudiées (zones d'emploi (ZE) et zones proches de centrales nucléaires).

Les populations des communes de France sont recensées à intervalles relativement réguliers (généralement tous les 7 ans) par l'INSEE, les deux recensements les plus proches de la période 1990-2001 étudiée ont eu lieu le 4 mars 1990 et le 8 mars 1999.

#### 1. Estimations départementales des populations en période intercensitaire

L'INSEE effectue des estimations de population entre deux recensements selon une méthode bien définie. En plus de données démographiques (nombre de naissances et de décès), l'INSEE utilise pour ses estimations intercensitaires, des données permettant d'évaluer les soldes migratoires : la taxe d'habitation, les abonnés EDF, les enfants bénéficiaires d'allocations familiales, des statistiques scolaires, les fichiers électoraux et la composition des foyers fiscaux figurant dans les fichiers de l'impôt sur le revenu. Cependant, ces estimations ne sont disponibles qu'aux niveaux national, régional et départemental. Nous utiliserons les estimations intercensitaires départementales pour toutes les analyses réalisées à cette échelle.

Il nous est nécessaire de connaître, pour chaque année de 1990 à 2002, les populations par sexe et par âge à l'échelle de la commune. Afin de faciliter la compréhension des concepts utilisés dans la méthode d'estimation des populations communales exposée ci-après, nous présentons succinctement un outil important en démographie, le « diagramme de Lexis ».

# 2. Diagramme de Lexis

# 2.1. Définition

Le diagramme de Lexis est un schéma inventé par le statisticien allemand Lexis permettant de représenter à la fois le déroulement du temps sur le calendrier et des durées relatives à des épisodes de la vie de l'individu ; le plus souvent il s'agit de l'âge. A sa naissance, un individu figure sur l'axe des abscisses au point correspondant à la date de cet événement. Sa « ligne de vie » est ensuite représentée par une demi-droite inclinée à 45°, puisque le temps se déroule de manière identique sur l'axe des abscisses (années calendaires) et sur l'axe des ordonnées (années d'âge). Par exemple, toutes les lignes de vie des personnes nées entre le 1<sup>er</sup> janvier 1990 et le 31 décembre se trouvent entre les deux diagonales en pointillés bleus sur la figure 13. L'ensemble des personnes dont les lignes de vie appartiennent à un même couloir diagonal de ce type, et qui sont donc toutes nées la même année, est appelé « cohorte de naissance » ou « gérération ».



Dans un diagramme de Lexis, les événements, tels que le diagnostic d'une leucémie, sont représentés par des points situés sur des surfaces. Le recensement de population est une observation instantanée (représentée par une ligne verticale) dont le but est de saisir à un moment donné des situations en perpétuel changement (effectif de population, répartition par âge, état matrimonial,...). Lorsque l'on recense la population d'un territoire, on mesure des flux de lignes de vie d'individus à travers des segments verticaux, placés sur la verticale de la date de recensement.

#### 2.2. Age en années révolues et âge atteint dans l'année

Une problématique concernant les âges est importante à noter. Il existe deux façons de définir l'âge : *l'âge entre anniversaires successifs* ou *âge en années révolues*, et *l'âge atteint*. Si l'on prend l'exemple du recensement de 1990 figurant sur le diagramme de Lexis (Figure 13), on remarque que les groupes d'âges révolus 0 an, 1 an, 2 ans, ... au 4 mars 1990 ne coïncident pas avec des cohortes isolées. Ainsi la classe d'âge des « 0 an révolu » (située sous la première ligne horizontale des 1 an) est représentée par le segment AC et est donc constituée en AB d'une partie de la cohorte 1990 et en BC d'une partie de la cohorte 1989. De même, la classe des « 1 an révolu » (entre la ligne horizontale des « 1 an » et celle des 2 ans) est représentée par le segment CE et est constituée en CD d'une partie de la cohorte 1988. Le classement en âge en années révolues empêche donc de suivre les générations, ce qui peut se révéler gênant pour certaines analyses. Afin de remédier à ces difficultés, on préfère souvent le classement en âge atteint dans l'année. Il y a coïncidence entre l'âge en années révolues (âge anniversaire) et l'âge atteint dans l'année au 31 décembre de chaque année.

Les effectifs de population du recensement de l'INSEE sont ainsi donnés en classes d'âge d'un an, où l'âge donné est l'âge atteint durant l'année civile du recensement (c'est-à-dire l'âge atteint au 31 décembre de l'année du recensement). Par exemple, pour le recensement effectué le 4 mars 1990, une personne née le 10 novembre 1980 sera dans la classe d'âge « 10 ans ». Il ne s'agit donc pas d'années de vie révolues mais plutôt d'appartenance à une cohorte (ou d'années révolues au 31 décembre). Dans les fichiers des estimations de population au 1<sup>er</sup> janvier, par département, par sexe et par âge de 1990 à 2002, l'âge s'entend comme l'âge atteint au 1<sup>er</sup> janvier de l'année considérée. En utilisant la méthode

d'estimation décrite dans le paragraphe suivant, nous avons obtenu des estimations de population au 1<sup>er</sup> janvier, par commune, par sexe et par âge de 1990 à 2002 où l'âge est l'âge atteint le 1<sup>er</sup> janvier de l'année considérée.

# 3. Méthode utilisée pour l'estimation intercensitaire des populations communales

Les données dont nous disposons sont les effectifs des populations des communes au 4 mars 1990 et au 8 mars 1999 (INSEE), le nombre de naissances par commune, par année et par sexe (INSEE), et enfin des données individuelles et anonymes de mortalité toutes causes indiquant la date de naissance, la date du décès et la commune de résidence au moment du décès (INSERM, CépiDc). Nous sommes ainsi en mesure d'évaluer les mouvements naturels de population durant la période étudiée mais nous n'avons aucune indication concernant les mouvements migratoires.

Il nous a semblé rigoureux de chercher à effectuer une estimation des populations étudiées, et nous avons donc utilisé une forme d'interpolation diagonale intercensitaire dont les différentes étapes sont détaillées ci-dessous.

# 3.1. Entre 1990 et 1999

Il convient de distinguer deux groupes dans la population étudiée : d'une part, les enfants présents lors du recensement de 1990 (donc âgés de 1 à 15 ans en 1990 et de 10 à 24 ans en 1999), et, d'autre part, ceux qui n'étaient pas encore nés lors de ce recensement mais qui sont nés entre le 4 mars 1990 et le 8 mars 1999 (qui ont donc moins de 9 ans en 1999). Ces deux groupes sont désignés par les mentions « bande supérieure » pour le premier et « triangle inférieur » pour le second.

Cette distinction est importante à établir puisque les calculs sont légèrement différents pour ces deux groupes, même si les principes de la méthode restent identiques. En effet, pour les enfants appartenant au « triangle inférieur », les calculs des effectifs intercensitaires sont basés sur le nombre de naissances vivantes dans l'année, plutôt que sur des données de

recensement, puisqu'ils n'étaient pas encore nés lors de ce recensement. Lors du recensement de 1990, la classe d'âge « 0 an » donnée par l'INSEE est constituée des enfants nés en janvier, février et tout début mars 1990. Cette classe est incomplète et pose le problème de l'estimation de la population des enfants âgés de 0 à 1 an. Benhamou et Laplanche (1991) proposent de remplacer le chiffre de cette classe d'âge par le nombre de naissances vivantes de l'année 1990, ce qui correspond bien à l'idée de cohorte. Ainsi, nous avons estimé la population communale des enfants âgés de 0 an chaque année entre 1990 et 1999 par le nombre de naissances vivantes de l'année vivantes de l'année vivantes de l'année tier pose de l'année considérée.

Pour tous les sujets âgés de 1 à 15 ans en 1990 (« bande supérieure ») d'une commune, nous avons calculé la proportion de la population du département qu'ils représentent en 1990 ( $P_{1990}$ ) en divisant la population de la classe d'âge *i* (*i* = 1 à 15 ans en 1990) de la commune en 1990 par celle du département auquel appartient la commune. Nous avons calculé la même proportion pour 1999 ( $P_{1999}$ ). Il a alors été possible d'estimer la population communale des sujets d'âge *i* pour les années 1991 à 1998 à partir de la population au niveau du département que l'on connaît grâce aux estimations intercensitaires de l'INSEE. Pour cela, nous avons utilisé une interpolation linéaire basée sur  $P_{1990}$  et  $P_{1999}$ .

Pour les sujets d'âge 1 à 9 ans en 1999 (« triangle inférieur »),  $P_{1999}$  a été défini de la même façon que précédemment. Par contre,  $P_{1990}$  a été remplacé par le rapport du nombre de naissances vivantes dans la commune par celui dans le département pour l'année (1999-*i*) où *i* = 1 à 9 ans en 1999. Il a alors été possible d'estimer la population communale des sujets d'âge *i* pour les années 1991 à 1998 à partir de la population au niveau du département en utilisant une interpolation linéaire basée sur ce nouveau rapport et  $P_{1999}$ .

La procédure décrite ci-dessus a été effectuée pour chacune des 36 354 communes, d'abord chez les filles, puis chez les garçons.

# 3.2. Entre 2000 et 2002

Il convient encore une fois de distinguer deux groupes dans la population étudiée : d'une part, les enfants présents lors du recensement de 1999 (donc âgés de 1 à 15 ans en 1999 et

de 4 à 18 ans en 2002), et, d'autre part, ceux qui n'étaient pas encore nés lors de ce recensement mais qui sont nés entre le 8 mars 1999 et le 31 décembre 2002 (qui ont donc moins de 4 ans en 2002).

Là encore, la population communale des enfants âgés de 0 an chaque année entre 2000 et 2002 a été estimée par le nombre de naissances vivantes de l'année considérée.

Pour tous les sujets âgés de 1 à 15 ans en 1999 d'une commune, nous avons calculé la proportion de la population du département qu'ils représentent en 1999 ( $P_{1999}$ ). Nous avons alors estimé la population communale des sujets d'âge *i* pour les années 2000 à 2002 à partir de la population au niveau du département en utilisant une extrapolation linéaire de  $P_{1999}$ .

Pour les sujets âgés de 1 à 3 ans en 2002,  $P_{1999}$  a été remplacé par le rapport du nombre de naissances vivantes dans la commune par celui dans le département pour l'année (2002-*i*) où *i* = 1 à 3 ans en 2002. Nous avons alors estimé la population communale des sujets d'âge *i* pour les années 2000 à 2002 à partir de la population au niveau du département en utilisant une extrapolation linéaire de ce rapport.

# 4. Estimations intercensitaires des populations par zone d'emploi ou par classe de dose estimée autour des centrales nucléaires

Nous avons obtenu des estimations intercensitaires des populations par sexe et par âge (de 0 à 14 ans inclus) au niveau de chaque ZE (respectivement au niveau de chacune des classes de dose estimée autour des centrales nucléaires) en sommant les estimations intercensitaires des populations par sexe et par âge des communes composant chaque ZE (respectivement chaque classe de dose estimée autour des centrales nucléaires).

# 5. Détermination des personnes-années

Le calcul du taux d'incidence d'une maladie nécessite la connaissance du dénominateur : les personnes-années. Dans le cas de maladies rares, telles que les leucémies, on considère

généralement que le nombre de malades est petit devant le nombre de personnes nonmalades résidant dans la zone étudiée, et qu'il n'est donc pas nécessaire de soustraire à cette population le nombre de sujets atteints pour le calcul des personnes-années.

L'estimation des personnes-années à risque à partir des estimations de population obtenues précédemment peut être exécutée au moyen de deux types de méthodes, la méthode en « losange » et la méthode en « carré ». On peut paller de personnes-années à risque entre *anniversaires successifs* ou à *un âge en années révolues (PA<sub>Rev</sub>)* pour la méthode en « carré » et de personnes-années à risque *dans une génération ou selon l'âge atteint (PA<sub>Att</sub>)* pour la méthode en « losange ». Chacune de ces méthodes définit les personnes-années à risque pour une année donnée (par exemple l'année 1992) et pour chaque âge *i* :

$$(PA_{Rev})_i = \frac{1}{2} \left( POP92_i + POP93_i \right)$$
 pour la méthode en « carré »

$$(PA_{Att})_i = \frac{1}{2} \left( POP92_i + POP93_{i+1} \right)$$
 pour la méthode en « losange »

où *POP*92*i* est la population d'âge *i* au 1<sup>er</sup> janvier 1992 dans la zone géographique considérée, *i* étant l'âge en années révolues. La méthode en « losange » (représentée sur la figure 14) a l'avantage de permettre des descriptions par « cohortes » isolées et donc de détecter plus sûrement un effet de « cohorte ».





En effet, dans cette méthode, le même groupe de personnes (aux sorties et entrées par migrations près) reste en observation tout au long de la période considérée.

La méthode en « carré », qui donne des taux entre anniversaires, concerne deux générations et ne permet donc pas de dissocier l'histoire des deux générations. De plus, toute l'information statistique concernant ces deux générations n'est pas rassemblée, puisque deux « carrés » adjacents contiennent une génération commune, chaque génération appartient donc à deux « carrés » (Figure 15).





# 2 cohortes

Cependant, dans le cas d'une pathologie étudiée chez les enfants, il est plus avantageux d'utiliser cette méthode en « carré ». En effet, d'après la littérature, les leucémies présentent un pic d'incidence très important entre les âges de 2 et 5 ans, mais une variation très faible par « cohorte » de naissance. Il est donc important que les différences d'âge entre les enfants soient les plus réduites possibles afin de pouvoir tenir compte de l'effet de l'âge de manière précise. Or, dans la méthode en « losange », la moyenne s'effectue sur des enfants qui peuvent avoir jusqu'à deux ans de différence d'âge au diagnostic. En effet, un enfant diagnostiqué le 2 janvier 1992 à l'âge d'un an à peine et un enfant diagnostiqué le 30 décembre 1992 à l'âge de 2 ans et 11 mois (soit presque 3 ans) ont deux ans de différence

d'âge au diagnostic et sont tous les deux dans le losange sur lequel on effectue la moyenne. Tandis que la méthode en « carré » effectue une moyenne sur des enfants qui n'ont qu'un an de différence d'âge au diagnostic au maximum, bien que les calculs portent sur deux cohortes.

Il semble donc plus intéressant au vu des particularités de la pathologie d'utiliser la méthode dite « carrée » pour le calcul des personnes-années. De plus, il semble que ce soit la méthode la plus utilisée dans la littérature et cela facilitera ainsi la comparabilité de l'étude. L'utilisation de cette méthode évite également de perdre de l'information au niveau des cas survenus chez les enfants de moins de 1 an qui posent problème dans le cas de la méthode en « losange », puisque le premier losange n'est en fait qu'un triangle (Figure 14). Dans le cas d'une pathologie rare comme les leucémies, la perte de quelques cas n'est pas sans importance. On a donc utilisé la méthode en « carré » pour calculer les personnes-années dans cette étude.

#### 6. Nombre de cas attendus

Le nombre de cas de leucémie attendus dans une unité géographique s'obtient en multipliant un taux d'incidence choisi comme référence par le nombre de personnes-années estimé dans cette unité géographique. L'effet important de l'âge et du sexe sur l'incidence des leucémies de l'enfant ainsi que l'absence de tendance temporelle des taux d'incidence annuels sur la période 1990-2001 (voir Chapitre 2) ont justifié l'utilisation des taux d'incidence de la France entière par classe d'âge de 1 an et par sexe sur les douze années d'étude (1990-2001) comme taux de référence pour estimer les nombres de cas attendus chaque année, pour chaque classe d'âge, sexe et unité géographique étudiée, à partir des personnes-années estimées sur cette période.

Les nombres de cas attendus ont ensuite été utilisés pour estimer les SIR:  $SIR = \frac{O}{E}$  où O est le nombre de cas observés et *E* le nombre de cas attendus. Les intervalles de confiance à 95% (95% IC) des *SIR* ont été calculés en utilisant une distribution de Poisson ou l'approximation de Byar (Breslow et Day, 1987).

# 7. Indicateur de stabilité de la population

Les variations de la population dues aux migrations constituent la cause principale d'incertitude pour les estimations de population intercensitaires. Il est donc intéressant de chercher à quantifier la variation globale de la population entre le 1<sup>er</sup> janvier 1990 et le 1<sup>er</sup> janvier 2002. Afin d'évaluer la stabilité de la population de tous les départements d'une part et celle des communes autour des sites nucléaires étudiés d'autre part, nous avons défini un indicateur de cette stabilité par le rapport de la population d'âge *i* au 1<sup>er</sup> janvier 2002 sur celle au 1<sup>er</sup> janvier 1990. Ceci permet de classer les départements et les communes autour des sites nucléaires étudiés de la croissance ou de la décroissance de la population entre 1990 et 2002.

Pour la population des 0-14 ans, 76% des départements ont une population stable avec un indice de stabilité compris entre 0,9 et 1,1, et 24% des départements ont une variation de population modérée (indice de stabilité compris entre 0,7 et 0,9 ou entre 1,1 et 1,3). Cette catégorisation de l'indice de stabilité correspond à une classification empirique au vu des données.

La figure 16 montre la distribution des communes autour des 23 sites nucléaires étudiés dans les différentes classes de l'indice de stabilité, pour les enfants de 0 à 14 ans.



Figure 16 : Indicateur de stabilité de la population des 0 à 14 ans dans les 2107 communes autour des 23 sites nucléaires

Pour la population des 0-14 ans, 37% des 2107 communes autour des sites nucléaires ont une population stable avec un indice de stabilité compris entre 0,9 et 1,1, 44% de ces communes ont une variation de population modérée et 19% de ces communes ont connu une variation importante ou très importante. Il faut préciser qu'à une échelle géographique très fine comme celle des communes, on ne peut faire la part des choses entre une brusque modification de la taille de la population et une évolution régulière modélisée sous forme linéaire. La taille relativement restreinte des populations des 394 communes avec une variabilité de population importante voire très importante peut expliquer cette instabilité démographique. C'est également pour ce type de communes que l'interpolation démographique réalisée est la plus incertaine.

Comme l'interpolation intercensitaire est meilleure pour les unités géographiques à démographie stable, l'estimation des personnes-années à risque et donc celle de l'incidence des leucémies est meilleure. Pour étudier la stabilité des résultats obtenus lors de l'analyse des deux études menées dans le cadre de cette thèse, nous avons exclu les unités géographiques à démographie instable (c'est-à-dire les départements et les ZE ayant un indice de stabilité de la population différent de 1  $\pm$  10% et les communes situées autour des sites nucléaires ayant un indice de stabilité de la population différent de la population différent de 1  $\pm$  30%).

# B. Méthodes statistiques générales

Le but de la modélisation statistique que nous avons utilisée est de mettre à jour la structure sous-jacente des *SIR* des leucémies de l'enfant et en particulier de mettre en évidence les effets propres du facteur d'exposition étudié et des covariables tout en tenant compte des fluctuations aléatoires dans la genèse des variations observées entre les taux d'incidence. Dans le cas de données agrégées, le modèle de base est le modèle de régression de Poisson.

# 1. Le modèle de régression de Poisson

La régression de Poisson est très utilisée en épidémiologie environnementale et professionnelle. Elle permet d'estimer l'association entre des facteurs de risque et des taux d'incidence de maladie et d'évaluer l'existence d'une relation dose-effet pour des variables caractérisant des degrés d'exposition quantitatifs. Elle repose sur un modèle multiplicatif (ou exponentiel).

### 1.1. Le modèle

On note  $O_{ij}$  le nombre de cas appartenant à la strate *i* dénombré dans l'unité géographique *j* durant la période étudiée et  $PA_{ij}$  les personnes-années appartenant à la catégorie *ij* pendant la même période. Sous l'hypothèse d'une maladie rare et non-infectieuse, les cas  $O_{ij}$  peuvent être considérés comme des variables de Poisson indépendantes de paramètres  $\lambda_{ij}PA_{ij}$ , où  $\lambda_{ij}$  est le taux d'incidence correspondant à la strate *i* de l'unité géographique *j*. Pour une catégorie *ij* donnée (sur *k*-*J* catégories au total), l'estimateur du maximum de vraisemblance

du taux d'incidence pour chaque strate est  $\hat{\lambda}_{ij} = \frac{O_{ij}}{PA_{ij}}$ . On est souvent amené à supposer

que le rapport des taux d'incidence  $\lambda_{ij}/\lambda_{ij'}$  pour deux unités géographiques différentes *j* et *j'* est constant quelle que soit la valeur *i* de la variable de stratification. En d'autres termes, on

suppose que le risque relatif de l'unité géographique *j* par rapport à l'unité géographique *j'* est indépendant de la valeur *i* de la variable de stratification.

Dans ce dernier cas, la distribution de Poisson des cas observés permet d'écrire  $E(O_{ij}) = \lambda_{ij} PA_{ij} = \lambda_i^{ref} \rho_j PA_{ij}$ , où les  $\lambda_i^{ref}$  sont les taux d'incidence de référence, souvent nationaux, et  $\rho_j$  sont les risques relatifs de l'unité géographique *j* par rapport à une unité géographique de référence. Or, par définition, le nombre de cas attendus est donné par  $E_{ij} = \lambda_i^{ref} PA_{ij}$ . On peut donc écrire que les cas  $O_{ij}$  suivent une loi de Poisson de paramètre

$$ho_j E_{ij}$$
. On déduit également l'estimateur du maximum de vraisemblance du risque relatif pour

chaque strate : 
$$\hat{\rho}_{j} = \frac{O_{ij}}{E_{ij}} = SIR_{j}$$
.

Les taux d'incidence de référence  $\lambda_i^{\text{ref}}$  sont supposés fixes, bien qu'en pratique ils soient souvent calculés à partir de données incluant les cas observés. On considère cependant que l'effet de cette double prise en compte est négligeable si la zone d'étude est petite par rapport à la zone de référence. On suppose également que les cas de maladie surviennent de manière indépendante. Cette hypothèse exclut les maladies contagieuses mais est cohérente avec l'étiologie de la plupart des pathologies non-infectieuses, et en particulier avec la notion d'un facteur de risque environnemental.

L'utilisation d'une forme de modélisation statistique telle que le modèle de Poisson permet d'étudier la structure de base des taux  $\lambda$  en tenant compte des effets spécifiques de l'âge et des différentes variables d'exposition. La régression de Poisson repose sur un modèle multiplicatif de la forme  $\log(\lambda_{ij}) = \alpha_i + \sum_k \beta_k X_k(j)$  (1) où les  $\lambda_{ij}$  sont les vrais taux d'incidence inconnus, les  $\alpha_i$  sont les paramètres donnant les effets des variables de stratification (telles que l'âge) et l'indice *j* représente les unités géographiques. L'indice k = 1, ..., *K* représente les covariables que l'on souhaite étudier. Les paramètres  $\beta_k$  sont les coefficients de la régression qui décrivent les effets des variables d'intérêt  $X_k$ . Or, les  $O_{ij}$  sont considérés comme des variables de Poisson indépendantes d'espérance  $E(O_{ij}) = \lambda_{ij} PA_{ij}$ , ce qui permet donc d'écrire le modèle (1) de la façon suivante :  $logE(O_{ij}) = log(PA_{ij}) + \alpha_i + \sum_k \beta_k X_k(j)$  (2).

Comme il a été développé plus haut, on note  $E\left(O_{ij}\right) = \rho_j E_{ij}$ , ce qui entraîne une autre écriture du modèle :  $\log E\left(O_{ij}\right) = \log \left(E_{ij}\right) + \alpha_i + \sum_k \beta_k X_k(j)$  (3).

Les coefficients  $\beta_k$  de la régression sont égaux aux logarithmes des risques relatifs de l'unité géographique *j* considérée par rapport à la référence dans le cas de variables indicatrices et de manière générale, une augmentation d'une unité de la variable étudiée correspond à une variation de exp( $\beta_k$ ) du risque relatif.

# 1.2. Adéquation du modèle de Poisson

Dans toute modélisation, la qualité de la représentation des observations par le modèle, autrement dit son adéquation, doit être évaluée avant toute interprétation. Comme nous l'avons vu, le nombre de cas observés suit une loi de Poisson. Dans le cas où les taux d'incidence sont les mêmes sur tout le territoire étudié, la seule source de variabilité dans les cas observés est due aux fluctuations de Poisson. Cependant, s'il existe un facteur influant sur les taux d'incidence de manière à ce qu'ils diffèrent d'un lieu à l'autre, on pourra observer une dispersion extra-Poissonnienne des cas, qu'il faut prendre en compte si elle est importante.

Le modèle de régression de Poisson est un modèle linéaire généralisé avec une fonction de lien log-linéaire et une fonction de variance identité :  $V(\mu) = \mu$ . Ce modèle est un cas particulier ( $\phi = 1$ ) du modèle plus général qui a comme fonction de variance  $V(\mu) = \phi \mu$  où  $\phi$  est un paramètre de dispersion. Sous l'hypothèse  $\phi = 1$ , on suppose qu'il y a uniquement des fluctuations de Poisson entre les observations. Si l'estimation de la dispersion après

ajustement du modèle ( $\hat{\phi}$ ) divisée par le nombre de degrés de liberté n'est pas proche de 1, les données peuvent être sur-dispersées si  $\hat{\phi} > 1$  et sous-dispersées si  $\hat{\phi} < 1$ . Généralement, le cas étudié en épidémiologie géographique est celui de l'existence d'une sur-dispersion. Celle-ci peut être le résultat de trois phénomènes : une forte variabilité de l'incidence due à un facteur de confusion inconnu ou non pris en compte, la non-indépendance des observations d'un lieu à un autre ou l'existence de valeurs « extrêmes » ou « anormales ».

Plusieurs tests de la sur-dispersion ont été utilisés dans nos études : le test de Fisher fondé sur la somme des carrés des résidus, le test du rapport des vraisemblances également connu sous le nom de déviance et le test de Potthoff et Whittinghill. Les deux premiers tests donnent en général des résultats proches mais tous deux peuvent soit surestimer les écarts au modèle si beaucoup d'unités contiennent peu d'évènements, soit les sous-estimer si le nombre de degrés de liberté est faible. La statistique de test de Potthoff et Whittinghill

(Potthoff et Whittinghill, 1966) s'écrit 
$$T = E^+ \sum_{i=1}^{N} \frac{O_i(O_i - 1)}{E_i}$$
 où  $E^+ = \sum_{i=1}^{N} E_i$  et *N* le nombre

d'unités géographiques considérées. Sous l'hypothèse d'homogénéité des risques relatifs sur l'ensemble des unités géographiques considérées, *T* suit asymptotiquement une loi normale de moyenne  $O^+(O^+ - 1)$  et de variance  $2(N-1) O^+(O^+ - 1)$  où  $O^+ = \sum_{i=1}^N O_i$ .

Cependant, cette approximation par la loi normale est inappropriée dans le cas de petits nombres de cas attendus  $E_i$  ou si le nombre d'unités géographiques est petit. Une méthode générale pour éviter l'approximation par la loi normale est de calculer le degré de signification par simulation des observations sous l'hypothèse d'homogénéité des risques relatifs sur l'ensemble des unités géographiques considérées (voir paragraphe 2.1.2).

Dans nos différentes études, les trois tests n'ont pas mis en évidence de sur-dispersion statistiquement significative.

# 2. Autocorrélation spatiale

L'autocorrélation spatiale est l'une des caractéristiques de la dépendance des observations d'une étude géographique. Dans le cadre de l'incidence du cancer, l'association est le plus souvent positive. En d'autres termes, les unités géographiques voisines ont tendance à présenter, en moyenne, des taux plus proches que les unités éloignées.

La mesure de l'autocorrélation spatiale nécessite le choix d'une distance mesurant la proximité géographique entre unités élémentaires. Nous retiendrons ici la matrice indicatrice des voisinages W où  $w_{ij} = 1$  lorsque les unités i et j ont une frontière commune et  $w_{ij} = 0$  sinon. Nous avons envisagé le test de l'existence et/ou la prise en compte de l'autocorrélation spatiale de deux façons : soit en calculant une statistique d'autocorrélation spatiale couramment utilisée, la statistique I de Moran (Cliff et Ord, 1981 – Upton et Fingleton, 1985), soit en utilisant un modèle hiérarchique bayésien incluant des composantes spatiales d'hétérogénéité et de clustering pour modéliser la variabilité extra-Poissonnienne (modèle BYM, Besag *et al.*, 1991).

### 2.1. Indice de Moran

La statistique / de Moran correspond à la définition classique du coefficient d'autocorrélation défini comme le rapport de l'autocovariance sur la variance de la variable aléatoire

considérée : 
$$I = \frac{\sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{N} w_{ij} (x_i - \overline{x}) (x_j - \overline{x}) / s}{\sum_{i=1}^{N} (x_i - \overline{x})^2 / N}$$
 où  $s_0 = \sum_{i=1}^{N} \sum_{j=1}^{N} w_{ij}$  avec  $w_{ii} = 0$ .

Pour tester l'existence d'une autocorrélation spatiale en utilisant l'indice de Moran *I*, il faut connaître la distribution de *I* sous l'hypothèse nulle H<sub>0</sub> d'absence d'autocorrélation. Dans le cas de l'exposition (radon, rayonnements gamma d'origine tellurique (RGT) ou rayonnements cosmiques), la distribution de *I* sous H<sub>0</sub> a été étudiée dans le cadre d'un modèle probabiliste de variables gaussiennes indépendantes. Concernant les *SIR* des leucémies de l'enfant, la distribution de *I* a été simulée sous H<sub>0</sub> (répartition multinomiale du nombre total de cas observés  $O^+$ ).

#### 2.1.1. Modèle probabiliste de variables gaussiennes indépendantes

On suppose dans ce cas que les observations { $Y_i$ , i = 1, ..., N} sont statistiquement indépendantes et ont toutes une distribution gaussienne N( $\mu$ ,  $\sigma^2$ ). L'hypothèse nulle s'écrit alors : H<sub>0</sub> : { $Y_i$ , i = 1, ..., N} i.i.d N( $\mu$ ,  $\sigma^2$ ). Sous cette hypothèse :

$$\mathsf{E}(I) = \frac{-1}{N-1} \quad \text{et} \quad \mathsf{E}(I^2) = \frac{N^2 s_1 - N s_2 + 3 s_0^2}{(N-1)(N+1) s_0^2}$$

avec 
$$s_0 = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N w_{ij}$$
,  $s_1 = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (w_{ij} + w_{ji})^2$ ,  $s_2 = \sum_{i=1}^N (w_{i.} + w_{.i})^2$ ,  $w_{i.} = \sum_{j=1}^N w_{ij}$ ,  
 $w_{.j} = \sum_{i=1}^N w_{ij}$ .

Si l'on a normalisé la matrice *W* alors  $s_0 = N$ . La distribution de *I* est asymptotiquement normale sous certaines conditions sur la matrice *W* (par exemple, il ne faut pas que le nombre de liaisons entre une unité géographique et les autres s'accroisse avec la taille du domaine). La normalité asymptotique est valable dans la situation la plus courante où chaque unité géographique a un nombre fini de liens avec les autres unités (Cliff *et al.*, 1975).

#### 2.1.2. Simulation de la distribution de l'indice de Moran

L'hypothèse H<sub>0</sub> d'un modèle probabiliste de variables gaussiennes indépendantes est problématique car dans le cas des *SIR* des leucémies de l'enfant, il s'agit de variables suivant des lois de Poisson. En effet, cette approche paramétrique suppose que la condition d'identité des niveaux de variabilité des estimateurs d'incidence soit vérifiée, ce qui n'est pas le cas lorsque l'on est en présence d'un découpage géographique induisant des unités élémentaires de niveaux de peuplement très divers comme c'est le cas dans notre étude,

puisque  $\operatorname{Var}\left(SI\hat{R}_{i}\right) = \frac{O_{i}}{E_{i}^{2}} = \frac{SI\hat{R}_{i}}{E_{i}}$ . Cette condition n'est vérifiée que si les unités d'étude ont

un même nombre de personnes-années exposées au risque, ce qui en d'autres termes

signifie qu'elles doivent avoir des populations de taille et de distribution selon l'âge identiques (Besag, 1990). Lorsqu'un découpage administratif est utilisé, comme c'est le cas ici, cette contrainte n'est pas satisfaite. La variation de densité de population peut induire une autocorrélation factice des *SIR* (Smans et Estève, 1992) qui est alors celle des estimations et non pas celle des risques relatifs sous-jacents qui est celle qui nous intéresse.

Ainsi, la mise en évidence d'une éventuelle autocorrélation spatiale de la maladie nécessite la modification de la notion de répartition spatiale aléatoire afin de supprimer la part de l'effet d'autocorrélation induit par les différences de variabilité. Une façon de procéder dans le cadre d'une structure de variabilité des estimateurs de risque relatif donnée, est de réaliser des simulations successives de la répartition des cas de maladie observés entre les différentes unités géographiques en tenant compte de la structure de répartition des personnes-années (Colonna *et al.*, 1993). Sous l'hypothèse d'uniformité des risques relatifs dans les unités géographiques considérées, on simule des  $O_i$  suivant une loi Multinomiale. En effet, sous cette hypothèse et le nombre total de cas étant fixé, le nombre de cas de cancer observés dans les *N* unités, ( $O_1, ..., O_N$ ) a une distribution Multinomiale définie par :

$$[O_1, \dots, O_N | \sum_{i=1}^N O_i] \to M(\sum_{i=1}^N O_i, \frac{E_1}{\sum_{j=1}^N E_j}, \dots, \frac{E_N}{\sum_{j=1}^N E_j})$$

avec  $E_i$  (*i* = 1, ..., N) étant le nombre de cas attendus de l'unité *i*,  $\sum_{i=1}^{N} E_i$  le nombre total de cas

attendus et  $\sum_{i=1}^{N} O_{i}$  le nombre total de cas observés. La simulation d'une telle distribution permet de répartir de manière aléatoire les cas observés entre les différentes unités géographiques en tenant compte de la structure de variabilité induite par la structure de peuplement, la probabilité que chaque cas appartienne à l'unité géographique *i* étant donnée

par 
$$\frac{E_i}{N}$$
. Le test de l'hypothèse nulle d'uniformité des risques relatifs basé sur la  $\sum_{j=1}^{N} E_j$ 

distribution tenant compte de la structure de variabilité (loi Multinomiale) permet de mettre en

évidence une structure d'autocorrélation spatiale des cancers dans une zone d'enregistrement de taille relativement restreinte (Colonna *et al.*, 1993).

Les simulations ont été réalisées avec le logiciel R, séparément pour chaque classe d'âge : elles prennent ainsi en compte les différences éventuelles de répartition des personnesannées selon l'âge. Les simulations successives de la distribution Multinomiale ont permis de construire la distribution de l'indice de Moran *I* sous l'hypothèse nulle d'uniformité des risques relatifs et il nous a alors suffi de regarder où se situait l'indice de Moran initialement calculé sur nos données pour obtenir le degré de signification.

### 2.1.3. Limites de l'indice de Moran

L'indice de Moran a été défini dans le cadre de découpages réguliers et infinis de sorte que toutes les unités aient le même nombre de voisins et qu'il n'y ait pas de problème aux frontières. Les départements de France métropolitaine constituent un cadre tout à fait différent car ils n'ont pas tous le même nombre de voisins et un grand nombre de départements ont une frontière avec une mer, un océan ou un pays voisin. Par ailleurs, l'indice de Moran ne distingue pas la composante Poissonnienne de la composante spatiale sous-jacente. C'est pourquoi, nous avons utilisé un modèle hiérarchique bayésien incluant des composantes spatiales d'hétérogénéité et de clustering (modèle BYM, Besag *et al.*, 1991) pour prendre en compte une éventuelle autocorrélation spatiale.

# 2.2. Modèle BYM

Le niveau 1 de notre modèle s'écrit :  $O_i \sim Poisson(\rho_i E_i)$ . Au niveau 2, on introduit dans le modèle de régression de Poisson un bruit aléatoire qui modélise la variabilité globale (hétérogénéité) sur le domaine et la structure spatiale quand elle existe. Le modèle s'écrit alors log  $\rho_i = \alpha + \beta X + \varepsilon_i$  avec  $\varepsilon_i = u_i + v_i$  qui suit un modèle BYM (Besag *et al.*, 1991) et X la covariable à laquelle on s'intéresse.  $v_i$  et  $u_i$  sont indépendants,  $v_i$  suit une loi N(0,  $\sigma_p^2$ ) (composante d'hétérogénéité),  $u_i$  suit un modèle CAR intrinsèque de variance

conditionnelle  $\sigma_u^2$  (composante de clustering) : pour tout  $i \neq j$ ,  $E(u_i | u_j) = \frac{1}{n_i} \sum_{j=1}^N w_{ij} u_j$  et

$$\operatorname{Var}(u_i | u_j) = \frac{\sigma_u^2}{n_i}$$
 où *N* est le nombre total d'unités géographiques,  $n_i$  le nombre de voisins

de l'unité géographique *i* et *W* la matrice de contiguïté qui caractérise la proximité géographique des unités d'ordre 1. On utilise ici la matrice *W* telle que  $w_{ij} = 1$  si les unités *i* et *j* sont voisins et 0 sinon. Une approche Bayésienne a été utilisée pour estimer les paramètres du modèle. L'estimation de la variabilité *a posteriori* des paramètres est donnée par l'intervalle de crédibilité. Nous avons choisi comme lois *a priori* des paramètres du modèle des lois peu informatives (Besag et Kooperberg,1995 – Kelsall et Wakefield, 1999).

# 3. Analyse de la variabilité de l'exposition

Soient  $m_i$  le nombre de mesures de l'exposition de l'unité géographique i,  $\overline{x}_i$  la moyenne estimée de l'exposition sur les  $m_i$  mesures et  $s_i$  son écart-type estimé. Nous avons étudié si les variations de l'exposition entre les k unités géographiques considérées sont significatives à l'aide d'une analyse de variance classique.

Nous avons déterminé les parts respectives de la variabilité intra unité géographique et de la variabilité inter unité géographique dans la variabilité de toutes les mesures de l'exposition.

On a la relation suivante : 
$$\sigma_{\text{totale}}^2 = \sigma_{\text{inter}}^2 + \sigma_{\text{intra}}^2$$
 et par conséquent :  $\hat{\sigma}_{\text{totale}}^2 = \hat{\sigma}_{\text{inter}}^2 + \hat{\sigma}_{\text{inter}}^2$ .

Les estimateurs sont donnés par :  $\hat{\sigma}_{intra}^2 = s_{res}^2 = \frac{\sum_{i=1}^k (m_i - 1)s_i^2}{\sum_{i=1}^k (m_i - 1)}$  et  $\hat{\sigma}_{inter}^2 = \frac{s_{res}^2 - s_{res}^2}{m_0}$ 

(Armitage et Berry, 1987):  $s_{grp}^2 = \frac{\sum_{i=1}^k m_i (\bar{x}_i - \bar{x})^2}{k-1}, \quad m_0 = \frac{M - \frac{\sum_{i=1}^k m_i^2}{M}}{k-1}$  où  $M = \sum_{i=1}^k m_i$  et

$$\overline{\mathbf{x}} = \frac{\sum_{i=1}^{\kappa} m_i \overline{\mathbf{x}}_i}{\sum_{i=1}^{k} m_i}.$$

Nous avons également déterminé les parts respectives de la variabilité intra et inter unité géographique dans la variabilité de l'exposition moyenne d'une unité géographique *i*. On a la

relation  $\sigma_{\text{exposition moyenne}}^2 = \sigma_{\text{inter}}^2 + \frac{\sigma_{\text{intra}}^2}{m_0}$ . Les estimateurs de  $\hat{\sigma}_{\text{UG}}^2$  et  $\hat{\sigma}_{\text{S}}^2$  sont les mêmes que

précédemment.

# C. Méthodes statistiques propres à l'étude de l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle et l'incidence des leucémies de l'enfant

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'échelle des départements, les principales étant reconduites au niveau des ZE. L'étude a inclus tous les cas (5 330) de leucémies aiguës diagnostiqués entre le 1<sup>er</sup> janvier 1990 et le 31 décembre 2001 chez les enfants de moins de 15 ans résidant en France métropolitaine au moment du diagnostic (RNLE, Clavel *et al.*, 2004).

Les départements ont été classés en cinq catégories définies à partir de leur concentration moyenne en radon. Chaque classe inclut approximativement un quintile des nombres de cas attendus. La moyenne arithmétique correspondant à chaque classe est 31,2, 41,8, 54,6, 77,3 et 142,9 Bq/m<sup>3</sup>. De la même façon, les départements ont été classés en cinq catégories définies à partir de leur dose moyenne due aux RGT, la moyenne arithmétique correspondant à chaque classe et 0,704 mSv/an.

Dans le but d'étudier l'association entre la concentration en radon et l'incidence des leucémies de l'enfant selon le niveau d'exposition aux RGT, les départements ont été classés en trois catégories définies à partir de leur dose moyenne due aux RGT, chaque classe incluant approximativement un tertile du nombre de cas attendus. De façon similaire, pour étudier l'association entre les RGT et l'incidence des leucémies de l'enfant selon le niveau d'exposition au radon, les départements ont été classés en trois catégories définies à partir de leur concentration moyenne en radon, chaque classe incluant approximativement un tertile du nombre de cas attendus de l'enfant selon le niveau d'exposition au radon, les départements ont été classés en trois catégories définies à partir de leur concentration moyenne en radon, chaque classe incluant approximativement un tertile du nombre de cas attendus.

Des interactions potentielles entre l'exposition au radon et l'exposition aux RGT ont été évaluées. Les moyennes arithmétiques des doses dues aux RGT et des concentrations de radon par département ont aussi été considérées comme des variables quantitatives dans des modèles de régression de Poisson univariés et multivariés.

Les analyses écologiques ont tout d'abord été réalisées pour tous les cas (0-14 ans) et pour la période entière (1990-2001). Elles ont ensuite été conduites séparément par classe d'âge (0-4, 5-9 et 10-14 ans), sexe, période (1990-1995, 1996-2001), type de leucémie (LAL, LAM)

et après avoir exclu les cas de trisomie 21 car les enfants présentant une trisomie 21 ont un risque beaucoup plus élevé de développer une leucémie que la population générale (Hasle *et al.*, 2000). Afin d'évaluer la stabilité des résultats, les analyses ont également été effectuées en excluant les départements qui ont une exposition moins « précise » (erreur standard de la moyenne supérieure à 10% de la moyenne) ou une population moins « stable » (la population en 2002 divisée par la population en 1990 supérieur à 1,10 ou inférieur à 0,90).

L'effet de confusion potentiel du statut socio-économique a été pris en compte en introduisant des covariables socio-économiques dans les modèles de régression de Poisson. Ces caractéristiques socio-économiques à l'échelle départementale comprennent le revenu net moyen, la distribution du statut socio-économique (catégories socio-professionnelles), la proportion de bac+2 et plus et la part de la population rurale dans la population du département. Ces caractéristiques ont été obtenues à partir des données des recensements de la population française de 1990 et 1999 (INSEE).

Les associations entre leucémies aiguës et rayonnements cosmiques seuls, entre leucémies aiguës et rayonnements cosmiques ajoutés aux RGT, et entre leucémies aiguës et exposition totale aux radiations ionisantes d'origine naturelle en terme de dose à la moelle estimée ont également été étudiées.

Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant des modèles de régression de Poisson univariés ou multivariés et la procédure GENMOD de SAS®. Nous avons utilisé le logiciel WinBugs pour ajuster le modèle BYM aux données.

D. Matériel et méthodes statistiques propres à l'étude de l'incidence des leucémies de l'enfant à proximité des centrales nucléaires

# 1. Cas observés

Les cas sont tous les enfants de moins de 15 ans, diagnostiqués avec une leucémie aiguë entre le 1<sup>er</sup> janvier 1990 et le 31 décembre 2001 (RNLE, Clavel *et al.*, 2004), et résidant à proximité d'un site nucléaire au moment du diagnostic. Comme l'incidence des leucémies de l'enfant varie avec l'âge, les analyses ont également été réalisées par classe d'âge (0-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans).

Les centrales de Chooz et Civaux ont démarré en 1997 et 1999 respectivement : les cas de leucémie autour de ces deux centrales n'ont été pris en compte qu'à partir de 1997 pour Chooz et 1999 pour Civaux.

# 2. Méthode d'analyse statistique

Les 2 107 communes situées dans un carré de 40 km centré sur chacun des 23 sites étudiés ont été réparties en cinq catégories en fonction du niveau de la dose à la moelle estimée. Chacune des deux catégories d'exposition les plus faibles inclut approximativement un tertile du nombre total de cas de leucémie attendus de façon à garantir la stabilité de l'incidence estimée dans chaque catégorie. Les moyennes arithmétiques correspondantes sont respectivement de 0,021 µSv/an et 0,057 µSv/an. La troisième catégorie a été divisée en trois sous-catégories sur la base d'une échelle logarithmique de façon à parcourir toute l'étendue de variation des doses à la moelle estimées. Les moyennes arithmétiques correspondantes sont respectivement de 0,141 µSv/an, 0,553 µSv/an et 2,13 µSv/an.

Dans un premier temps et dans un but descriptif, nous avons effectué deux tests d'hétérogénéité entre les cinq classes de dose (indicées par i = 1, ..., I) autour des sites, sans prise en compte quantitative de la dose : le test du rapport des vraisemblances des

modèles de Poisson noté T<sub>1</sub> et le test du Khi-2 de Pearson  $T_2 = \sum_i \frac{\left(O_i - E_i\right)^2}{E_i}$ . L'hypothèse

nulle postule une répartition homogène des cas de leucémie par rapport au nombre de cas attendus dans les différentes classes de dose autour d'un site ; l'hypothèse alternative, suppose une hétérogénéité entre ces classes.

Nous avons utilisé deux méthodes qui permettent de tester explicitement l'augmentation du *SIR* des leucémies en fonction de l'augmentation de la dose à la moelle estimée. Le premier test appartient à la famille des tests linéaires des scores de risque et est donné par  $T_{3} = \sum_{i} d_{i} O_{i}$  où  $d_{i}$  est la dose estimée. Il a été adapté des tests utilisés par Bithell *et al.* 

(1994) et discutés pat Bithell (1995). Le deuxième test choisi est adapté de celui que Stone (1988) nomme le « test du maximum de Poisson » et qui a été défini à partir de l'inverse de la distance au site. L'hypothèse fondamentale concernant le risque est qu'il croît en fonction de la dose estimée, sans contrainte sur la forme analytique de cette croissance. Si cette hypothèse s'avère fausse, en raison de conditions météorologiques particulières, par exemple, le test reste valide mais sa puissance statistique risque d'être diminuée. Les communes considérées sont ordonnées en fonction de leur dose estimée. Dans le cadre d'une distribution Poissonnienne des cas  $O_{ij}$ , les hypothèses nulle et alternative s'écrivent

alors : 
$$\begin{aligned} H_0: \rho_1 = \rho_2 = \dots = \rho_N = 1\\ H_1: \rho_1 \geq \rho_2 \geq \dots \geq \rho_N \\ H_1: \rho_1 \geq \rho_2 \geq \dots \geq \rho_N \end{aligned}$$

Le vecteur des estimateurs du maximum de vraisemblance sous l'hypothèse alternative peut être obtenu par une méthode dite de « régression isotonique ». Cette classe de méthodes de régression ne postule pas de forme analytique particulière de la tendance étudiée (contrairement à une régression classique), mais seulement une évolution monotone des couples de points. En d'autres termes, la statistique utilisée est invariante par toute transformation monotone de la variable étudiée. Sous l'hypothèse alternative, le vecteur des estimateurs du maximum de vraisemblance des risques relatifs, obtenu par le biais de

cette méthode, est donné par  $\hat{\rho}_{i} = \min_{s \le i} \left[ \max_{\substack{r=s \\ t \ge i}} \frac{\sum_{r=s}^{t} O_{r}}{\sum_{r=s}^{t} E_{r}} \right]$  où i = 1, ..., N. La distribution de ces

statistiques est relativement difficile à obtenir. Stone postule cependant que, dans la plupart

des cas, l'estimateur de  $\rho_1$  sous H<sub>1</sub> contient la majeure partie de l'information d'intérêt pour le

test de H<sub>0</sub>. Cet estimateur est donné par  $T_4 = \max_{1 \le n \le N} \left( \frac{\sum_{i=1}^n O_i}{\sum_{i=1}^n E_i} \right)$ . Cette statistique est aisément

interprétable puisqu'elle correspond au risque relatif estimé (ou *SIR*) maximal sur l'ensemble des zones successives constituées des classes de dose autour de la source. Ce « test du maximum de Poisson » a l'avantage de sélectionner la dose pour laquelle l'incidence est maximale, tout en tenant compte de cette sélection dans la détermination du degré de signification statistique. Dans la suite, nous désignerons ce test par « test de Stone ». La puissance des tests linéaires des scores de risque et du test de Stone a été discutée par plusieurs auteurs (Bithell, 1995 – White-Koning *et al.*, 2004 – COMARE, 2005).

Pour les quatre tests définis précédemment, nous avons utilisé une référence externe et une référence interne. Dans le cas d'une référence externe, le fait de rejeter l'hypothèse nulle, c'est-à-dire l'hypothèse d'un *SIR* uniforme égal à 1 quelle que soit la dose à la moelle estimée, peut soit mettre en évidence l'existence d'une tendance du *SIR* avec la dose à la moelle estimée, soit être dû à un excès de risque dans la région d'étude par rapport à la France entière prise comme référence externe dans cette étude. L'utilisation d'une référence interne permet de considérer uniquement la distribution des cas dans la région d'étude, en s'affranchissant d'une éventuelle différence globale entre les nombres de cas observés et attendus autour d'un site. Les effectifs attendus sont obtenus en répartissant le nombre total

des cas observés proportionnellement aux personnes-années :  $E'_{ij} = \sum_{j} O_{ij} \frac{PA_{ij}}{\sum_{j} PA_{ij}}$  avec *i* 

correspondant à l'âge et *j* à la classe de dose ou au site. Dans ce cas, le nombre de cas observés dans la classe de dose (ou le site) *j* suit une loi multinomiale :

$$\left(O_{j}\right) \sim \mathsf{M}\left(O^{+}; \pi_{j} = \frac{\rho_{j} \mathsf{E}_{j}^{'}}{\sum_{k} \rho_{ik} \mathsf{E}_{ik}^{'}}\right).$$

La valeur limite à 5% et le degré de signification des quatre tests statistiques utilisés ont été estimés en utilisant une méthode de simulations sous l'hypothèse nulle d'un *SIR* uniforme, égal à 1 quelle que soit la dose à la moelle estimée (logiciel R). Dans le cas d'une référence externe, les 10 000 simulations sont basées sur la distribution de Poisson avec des valeurs attendues égales aux nombres de cas attendus de leucémie. Dans le cas d'une référence interne, elles sont basées sur la distribution multinomiale avec des valeurs attendues proportionnelles aux nombres de cas attendus de leucémie. Pour obtenir la valeur limite à 5%, les 10 000 valeurs de chaque statistique obtenues sont classées par ordre croissant et la valeur limite à 5% correspond à la 9 500<sup>ème</sup> valeur. Dans le cas du test de rapport de vraisemblance et du test de Stone, les statistiques ne peuvent pas prendre toutes les valeurs possibles et il existe beaucoup de valeurs égales de la statistique. C'est pourquoi dans ce cas, on prendra comme valeur limite, la plus petite valeur avec le risque de première espèce  $\alpha$  inférieur à 5%. Pour obtenir le degré de signification, on simule de la même manière sous H<sub>0</sub> et on compte le nombre de fois où l'on dépasse la valeur de la statistique observée sur nos données.

Les analyses statistiques ont tout d'abord été réalisées pour l'ensemble des 23 sites, pour tous les cas (0-14 ans) et pour la période entière (1990-2001). Elles ont ensuite été conduites séparément par classe d'âge (0-4, 5-9 et 10-14 ans), période (1990-1995, 1996-2001), et type de leucémie (LAL, LAM). Les 18 Centres Nucléaires de Production d'Electricité ont été analysés comme un sous-groupe particulier à cause de leurs caractéristiques communes. L'hétérogénéité possible entre les 23 sites étudiés a conduit à une étude individuelle plus détaillée de chaque site. La correction de Bonferroni a été utilisée pour tenir compte de la multiplicité des tests.

Partie 3 : Résultats

# Chapitre 1 : Exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle et incidence des leucémies de l'enfant

# A. Contexte épidémiologique

# 1. Radon et leucémie

La part la plus importante de la dose délivrée par le radon et ses descendants est déposée au niveau des voies respiratoires. Des études épidémiologiques menées sur des populations de mineurs ont montré un risque élevé de mortalité par cancer du poumon, ainsi qu'une relation dose-risque avec l'exposition cumulée au radon. Il est classé comme un carcinogène pulmonaire avéré depuis 1988 (IARC, 1988). Une partie de l'irradiation due au radon peut être délivrée ailleurs que dans le tractus respiratoire, notamment dans la moelle osseuse hématopoïétique (Richardson *et al.*, 1991 – Kendall et Smith, 2002). Les estimations, qui dépendent de l'âge et du modèle dosimétrique, varient de 0,01 à 0,16 mSv par an pour une concentration moyenne de 20 Bq/m<sup>3</sup> à l'intérieur des habitations (Khursheed, 1996 – Rommens *et al.*, 2001). Ces doses estimées sont environ 100 fois inférieures à celles estimées pour les poumons pour un niveau donné d'exposition au radon. Cependant, les radiations ionisantes étant un facteur de risque connu des leucémies, même si les doses sont *a priori* faibles, l'hypothèse a été émise que cette irradiation pourrait entraîner un risque de leucémie chez l'homme.

A partir de la fin des années 1980, des études épidémiologiques écologiques ou cas-témoins se sont intéressées à la relation entre la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat et l'incidence des leucémies de l'enfant (Laurier *et al.*, 2001). Elles sont résumées dans les tables 9 et 10 ci-après. Ces études se sont intéressées à l'ensemble des leucémies aiguës, aux LAL ou aux LAM. Il ressort que, si les études écologiques vont dans le sens d'une association positive entre concentration de radon et incidence des leucémies (Lucie, 1990 – Alexander *et al.*, 1990 – Henshaw *et al.*, 1990 – Muirhead *et al.*, 1991, 1992 – Richardson *et al.*, 1995 – Thorne *et al.*, 1996a et b), la plupart des études cas-témoins ne confirment pas cette relation (Lubin *et al.*, 1998 – Kaletsch *et al.*, 1999 – Steinbuch *et al.*, 1999 – UK Childhood Cancer Study, 2002).

# Table 9 : Association entre concentration de radon et incidence des leucémies de l'enfant : études écologiques

Référence	Période	Nombre d'unités géographiques	Type de leucémies (a) Nombre de cas	Radon	Méthode	Résultats (b)	Signification (c)
Lucie 1990 Angleterre et Pays de Galles	1984-86	22 comtés	LAL (187)	Moyenne au RU : 22,3 Bq/m <sup>3</sup> 18 comtés entre 10 et 40, un à 60, un à 70, un à 110 et un à 120	Corrélation linéaire	(d) <i>r</i> = 0,56 (e) <i>r</i> = 0,57	p < 0,01 p < 0,01
Alexander et al., 1990 Angleterre et Pays de Galles	1984-88	22 comtés administratifs	LAL (438)		Corrélation des rangs de Spearman	(e) <i>p</i> = 0,65	p < 0,005
<b>Muirhead <i>et al.</i>, 1992</b> Angleterre, Ecosse et Pays de Galles	1969-83	459 districts 22 comtés	L et lymphomes non Hodgkiniens		Régression de Poisson	<ul> <li>(f) entre districts : <i>b</i> = 3,85 (5,97)</li> <li>(f) entre comtés : <i>b</i> = 18,9 (10,4)</li> <li>(f) entre districts intra comté : <i>b</i> = -9,61 (8,13)</li> </ul>	ns 0,05 ns
<b>Richardson <i>et al.</i>, 1995</b> Angleterre, Ecosse et Pays de Galles	1969-83	459 districts	6 691 L dont 80,2% de LL et 16,5% ANLL		Régression de Poisson	1974-78: association positive significative qui devient ns en utilisant un modèle hiérarchique bayésien	p < 0,05
Foreman <i>et al.</i> , 1994 Sud-Ouest du Royaume-Uni	1976-85	2 groupes (2 comtés par groupe : Cornwall+Devon et Gloucestershire+ Avon)	L (245)	Cornwall et Devon : expositions au radon les plus élevées Avon et Gloucestershire : niveaux de radon très faibles	Comparaison de taux d'incidence	<i>TI</i> (Cornwall+Devon) = 41,1 [33,8-49,7] <i>TI</i> (Avon+Gloucestershire) = 47,4 [39,7-56,1] -> <i>RR</i> = 0,88	p = 0,30

Référence		Nombre d'unités	Type de	Radon	Méthode	Résultats	Signification
		géographiques	leucémies (a)			(b)	(c)
			Nombre de cas				
Thorne <i>et al.</i> , 1996a	1976-85	283 postcodes	108 L dont	Moyenne du radon dans le groupe :	Test du rapport de	L : <i>RR</i> = 0,90	p = 0,60
Angleterre et Pays de Galles		en 2 groupes :	10 LAM	(>=100 Bq/m <sup>3</sup> ) : 183 Bq/m <sup>3</sup>	vraisemblance	LAL : <i>RR</i> = 0,79	p = 0,28
(Devon et Cornwall)		113 (>=100 Bq/m <sup>3</sup> )	et 98 LAL	(<100 Bq/m <sup>3</sup> ) : 57 Bq/m <sup>3</sup>	du modèle de Poisson	LAM : <i>RR</i> = 2,79	p = 0,11
		170 (<100 Bq/m <sup>3</sup> )					
Thorne <i>et al.</i> , 1996b	1986-95					1986-95, LAM : <i>RR</i> = 2,31	p = 0,08
	1976-95					1976-95, LAM : <i>RR</i> = 2,47	p = 0,02
Gilman et Knox, 1998	1953-80	893 districts	L et lymphomes	Médiane du niveau de radon :	Régression de Poisson	Les rapports de taux donnent la mortalité	ns
Angleterre, Ecosse et			(moins de 4851)	21 Bq/m <sup>3</sup>		cumulée pour 2 fois la moyenne comparée à	
Pays de Galles			Ages < 15 ans	5% des districts ont des niveaux		la mortalité cumulée pour la moyenne (27 Bq/m³)	
				supérieurs à 63 Bq/m <sup>3</sup>		1,06 [0,99-1,12]	
		100 11	440.41 (20.4	<b>N</b> (11)			
Coliman <i>et al.</i> , 1991	1950-79	100 comtes	1194 L (234	Moyenne geometrique de la	Comparaison de taux	RR(229-1375 pCi/1 / 0-228 pCi/1)	
USA (Caroline du Nord)			dans le groupe	concentration de radon dans	de mortalité	=1,26 [1,08-1,47]	p < 0,05
			faible, 585 dans	l'eau du sol :		<i>RR</i> (1376-10692 pCi/l / 0-228 pCi/l)	
			le groupe moyen,	Trois groupes :		= 1,33 [1,13-1,57]	p < 0,05
			375 dans le fort)	0-228 pCi/l, 229-1375 pCi/l			
			Ages < 15 ans	et 1376-10692 pCi/l (g)			
Hoffman <i>et al.</i> . 1993	1970-89	Cercles de 5.	31 L		Comparaison de taux	0-5 km : <i>SIR</i> = 2.82	p = 0.034
Allemagne		10, 15 et 20 km	0-5 ans : 5.		d'incidence	5-10 km : S/R = 1.10	p = 0.49
(Rheinland-Pfalz)		autour d'une	5-10 : 4. 10-15 : 8.			10-15 km : S <i>IR</i> = 1.16	p = 0.39
()		centrale	15-20 : 14			15-20 km : S <i>IR</i> = 0,92	p = 0,65
		2 villages	4 L	360 mBq/l et 75 mBq/l de Ra 226		57% des cas sont dans la zone 0-5 km	
		-		dans l'eau de boisson		pour 23% de la population	
Référence		Nombre d'unités	Type de	Radon	Méthode	Résultats	Signification
------------------------------	---------	------------------------	---------------	---	---------------------	--	----------------
		géographiques	leucémies (a)			(b)	(c)
			Nombre de cas				
Kohli <i>et al.</i> , 2000	1979-95	13 communes de	22 LAL	Classes de radon dans le sol :	Comparaison de taux	Exposition au lieu de naissance :	
Suède		1 comté (Ostergötland)		< 10000 Bq/m <sup>3</sup> : faible risque	d'incidence	<i>RR</i> (élevé/faible) = 5,67 [1,06-42,27]	p < 0,05
				10000 à 50000 Bq/m <sup>3</sup> : risque normal		<i>RR</i> (normal/faible) = 4,64 [1,29-28,26]	p < 0,05
				> 50000 Bq/m <sup>3</sup> : risque élevé		Exposition pendant toute la durée de l'étude :	
						<i>RR</i> (élevé/faible) = 10,07 [1,31-244,14]	p < 0,05
						<i>RR</i> (normal/faible) = 6,40 [1,19-132,86]	p < 0,05
		10		M	0. (1.1)	() 201	0.00
Henshaw <i>et al.</i> , 1990		13 pays	L	Moyenne du radon : entre 10 et 100 Bq/m°	Correlation	(d) r = 0,61	p < 0,02
International				2 pays à 10 - 1 à 20 - 1 à 30 - 2 à 50			
				2 à 70 - 3 à 90 et 1 à 100 Bq/m <sup>3</sup>			
Butland <i>et al.</i> , 1990		7 pays : Canada,	L		Corrélation	<i>r</i> = 0,71	0,05 < p < 0,1
International		Danemark, Suède,			Régression linéaire	<i>b</i> = 0,63 (ec = 0,28)	
Réanalyse de		Finlande, RU, RFA					
Henshaw et al. (1990)		et Pays-Bas					

(a) L = tous les types de leucémies, LL = leucémies lymphoïdes et non spécifiées, ANLL = leucémies aiguës non lymphoïdes, LAL = leucémies aiguës lymphoïdes, LAM = leucémies aiguës myéloïdes

(b) r = coefficient de corrélation, b = pente de la droite de régression, ec = écart-type de b,  $\rho$  = coefficient de corrélation des rangs (Spearman), RR = risque relatif (radon élevé/radon bas), TI = taux d'incidence, SIR = standardized incidence ratio

(c) ns = non significatif (p > 0.05)

(d) Corrélation avec la moyenne arithmétique du radon

(e) Corrélation avec la moyenne géométrique du radon

(f) Coefficient de régression – nombre de cas annuel par 10<sup>8</sup> par Bq/m<sup>3</sup>

(g) 1 pCi/l = 37 Bq/m<sup>3</sup>

Référence	Cas/Témoins (a)	s Période	Age	Critères d'appariement	Estimation de l'exposition au radon	Concentration de radon (b)	Résultats (c)	Tendance (d)
Lubin <i>et al.</i> . 1998 USA	281/281 (LAL)	1989-93	0-14	Age, race et lieu de résidence	Mesures dans les habitations des 5 dernières années (chambre et living) pendant 1 an concentrations de 4 à 2 194 bq/m <sup>3</sup>	Concentration moyenne : cas : 65,4 Bq/m <sup>3</sup> témoins : 79,1 Bq/m <sup>3</sup>	(e) <i>OR</i> (>=148/<37 Bq/m <sup>3</sup> ) = 1,02	p = 0,18
	505/443				concentration moyenne : 70 Bq/m <sup>3</sup> concentration nationale : 46,3 Bq/m <sup>3</sup>	cas : 68,7 Bq/m <sup>3</sup> témoins : 75,7 Bq/m <sup>3</sup>	(f) <i>OR</i> (>=148/<37 Bq/m <sup>3</sup> ) = 1,44	p = 0,33
Kaletsch et al 1999 Allemagne (Basse Saxe)	82/209	1988-93	< 15	Age et sexe	Mesures dans toutes les résidences où l'enfant a vécu au moins 1 an (1 an) concentrations de 10 à 584 Bq/m <sup>3</sup> médiane à 27 Bq/m <sup>3</sup> , 25, 75 et 90 <sup>ème</sup> percentiles = 18,43 et 70 Bq/m <sup>3</sup>	Moyenne : cas : 26,4 Bq/m <sup>3</sup> témoins : 28,5 Bq/m <sup>3</sup> Médiane cas : 22,0 Bq/m <sup>3</sup> témoins : 21 Bq/m <sup>3</sup>	82 cas / 209 témoins : (g) <i>OR</i> (>70/<70) = 1,30 [0,32-5,33]	ns
<b>Steinbuch <i>et al.</i>, 1999</b> USA Canada	0 173/254 (LAM)	1989-93	0-17	Age, race et géographie	Mesures dans la dernière habitation si l'enfant y vit depuis au - 5 ans avant le diagnostic (1 an)	Moyenne arithmétique / géométrique cas : 49,8 / 28,6 Bq/m <sup>3</sup> témoins : 56,0 / 30,2 Bq/m <sup>3</sup>	(h) <i>OR</i> (>100/<37) = 1,12 [0,6-2,0]	ns Trend : p =0,58

#### Table 10 : Association entre concentration de radon et incidence des leucémies de l'enfant : études cas-témoins

Référence	Cas/Témoins (a)	Période	Age	Critères d'appariement	Estimation de l'exposition au radon	Concentration de radon (b)	Résultats (c)	Tendance (d)
<b>Maged <i>et al.</i>, 2000</b> Egypte (Le Caire)	50 LAL 110 tem	1996-98	2-14	Age et sexe	Mesures dans la maison des sujets résidant au Caire depuis leur naissance (chambre et living pendant 3 mois)	Moyenne du radon : cas : 75 Bq/m <sup>3</sup> témoins : 55 Bq/m <sup>3</sup> <i>t</i> = 13, p < 0,001	(i) <i>OR</i> (40-60/<40) = 4,64 [1,2-18] <i>OR</i> (60-90/<40) = 7,42 [2-27,3] <i>OR</i> (>90/<40) = 5,42 [1,3-21,1]	
UK Childhood Cancer Study Investigators 2002 Angleterre, Ecosse et Pays de Galles	805 LAL 1 306 tem 146 autres L 232 tem	1992-96	< 15	Age et sexe	Mesures dans la résidence au moment du diagnostic depuis au - 6 mois (6 mois) dans chambre et pièce principale	Moyenne arithmétique du radon : 24 Bq/m <sup>3</sup> 2,5% > 100 Bq/m <sup>3</sup> Cas : 21,1 Bq/m <sup>3</sup> (ec : 31,0) Témoins : 25,5 Bq/m <sup>3</sup> (ec : 42,4) Moyenne géométrique du radon : Cas : 14,7 Bq/m <sup>3</sup> (ec : 2,3) Témoins : 16,6 Bq/m <sup>3</sup> (ec : 2,3)	LAL : (j) OR(>200/<24) = 0,81 [0,28-2,36] OR(>30,19/<8,10) = 0,77 [0,61-0,99] Autres L : OR(>200/<24) = 1,04 [0,14-7,85] OR(>30,19/<8,10) = 0,71 [0,43-1,19]	ns ns ns ns

(a) L = tous types de leucémie, LAL = leucémies aiguës lymphoïdes, LAM = leucémies aiguës myéloïdes, LA = leucémies aiguës

- (b) t = statistique de Student, ec = écart-type
- (c) *OR* = odds-ratio (radon élevé/radon bas)
- (d) ns = non significatif (p > 0,05), Trend = tendance du risque relatif entre les classes de radon
- (e) Analyse non appariée, ajustée sur le sexe
- (f) Analyse ajustée sur l'âge et le sexe
- (g) Régression logistique : OR ajustés sur le degré d'urbanisation et le SES
- (h) Analyse non appariée, régression logistique : OR ajustés sur âge, race et éducation de la mère et revenu de la famille
- (i) Analyse non appariée
- (j) Analyse non appariée, régression logistique : OR ajustés sur l'âge, le sexe, la région d'étude et la déprivation

L'étude écologique la plus importante a rassemblé les données concernant 13 pays et a détecté une corrélation linéaire, positive et significative de 0,61 (p<0,02) entre la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat et l'incidence des leucémies de l'enfant (Henshaw *et al.*, 1990). Lucie (1990) et Alexander *et al.* (1990) ont suggéré une association écologique, positive et significative entre l'incidence des LAL et la concentration de radon en Grande-Bretagne. Par contre, Thorne *et al.* (1996a et b) n'ont pas observé d'association positive, significative entre l'incidence des LAL et la concentration de radon en Grande-Bretagne, mais ils ont suggéré un excès de cas de LAM pour des concentrations de radon supérieures à 100 Bq/m<sup>3</sup> (risque relatif = 2,47, p=0,02). Il faut cependant noter que six des études écologiques ne sont pas indépendantes puisque les zones géographiques et les périodes se recoupent largement (Lucie, 1990 – Alexander *et al.*, 1990 – Muirhead *et al.*, 1991, 1992 – Foreman *et al.*, 1994 – Richardson *et al.*, 1995 – Thorne *et al.*, 1996a et b).

La plupart des études cas-témoins n'ont pas montré d'association significative entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies, quel que soit le type (LAL ou LAM) (Lubin *et al.*, 1998 – Kaletsch *et al.*, 1999 – Steinbuch *et al.*, 1999 – UK Childhood Cancer Study, 2002). Maged *et al.* (2000) sont les seuls à trouver que les cas de LAL au Caire ont été exposés à une concentration de radon significativement plus élevée que les témoins (p<0,001). Cette étude inclut seulement 50 cas et 110 témoins.

D'autres auteurs ont étudié l'association écologique entre le radon et l'incidence des leucémies de l'enfant mais ils se sont intéressés à la mortalité (Gilman et Knox, 1998), et/ou ils ont utilisé d'autres mesures d'exposition telles que la concentration de radon dans l'eau du sol plutôt que dans l'air (Collman *et al.*, 1991), la distance à une centrale de production d'uranium (Hoffman *et al.*, 1993) et/ou les niveaux de radon dans le sol (Kohli *et al.*, 2000). Ils ont tous suggéré une association positive et significative entre le radon et les leucémies, sauf Gilman et Knox. Notre étude s'intéresse à l'incidence des leucémies plutôt qu'à la mortalité à cause de la différence qu'il peut y avoir entre les deux. En effet, la mortalité par leucémie a fortement diminué au cours de la dernière décennie grâce à l'amélioration des thérapies.

L'UNSCEAR a publié une revue des données internationales sur les concentrations de radon à l'intérieur de l'habitat (UNSCEAR, 2000). Parmi les pays où une association entre le radon et l'incidence des leucémies a été observée, la concentration de radon présente des variations importantes. En Grande-Bretagne, au Canada, aux Etats-Unis et en Allemagne, la concentration de radon est modérée (moyennes arithmétiques respectives : 20, 34, 46 et 50 Bq/m<sup>3</sup>). En France et en Suède, les niveaux de radon sont relativement élevés (moyennes arithmétiques respectives : 88 et 108 Bq/m<sup>3</sup>). Cependant, l'écart-type géométrique des mesures du radon varie moins d'un pays à l'autre (de 2 à 3,6 Bq/m<sup>3</sup>) (Green et al., 1992 -UNSCEAR, 2000). Dans chaque pays, il existe des variations importantes de la concentration de radon. Par exemple, en Grande-Bretagne, même si le niveau moyen de radon est relativement faible, les comtés du Devon et de la Cornouaille présentent des niveaux de radon élevés (moyennes arithmétiques respectives : 68 et 170 Bg/m<sup>3</sup>). Dans 12% des habitations de ces comtés, les concentrations de radon sont supérieures à 200 Bq/m<sup>3</sup> (Thorne et al., 1996a). Dans l'étude internationale de Henshaw et al. (1990), le niveau de radon du pays ayant la concentration la plus élevée (Suède) est 10 fois plus élevé que celui du pays ayant la concentration la plus faible (Pologne).

En France, Viel (1993) s'est intéressé à l'association écologique entre la mortalité par leucémie chez les adultes entre 1984 et 1986 et la concentration de radon dans 41 départements. Il a observé une association positive et significative entre la mortalité par LAM et le radon.

#### 3. Rayonnements gamma et leucémie

L'UNSCEAR a publié une revue des données internationales concernant l'exposition externe due aux débits de dose de rayonnements gamma d'origine tellurique (RGT) (UNSCEAR, 2000). La moyenne pondérée sur la population des débits de dose dans l'air à l'intérieur des habitations est de 84 nGy/h, avec des moyennes nationales variant de 20 à 200 nGy/h. Les valeurs les plus faibles sont observées en Nouvelle-Zélande, Islande et aux Etats-Unis, où elles sont toutes inférieures à 40 nGy/h. Les valeurs les plus élevées ont été relevées en Italie (105 nGy/h), en Espagne (110 nGy/h) et en Suède (110 nGy/h). En France, les niveaux d'exposition aux RGT ont des valeurs intermédiaires (80 nGy/h).

Parmi les études de l'association entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies, certaines se sont également intéressées à la relation avec l'exposition aux rayonnements gamma. Elles ont fourni des résultats discordants, parfois positifs, parfois négatifs, certains significatifs, d'autres non. L'étude internationale de Henshaw *et al.* (1990) a montré une corrélation linéaire, positive et significative de 0,58 (p<0,05). Le niveau d'exposition aux rayonnements gamma du pays ayant le niveau le plus élevé (Suisse) est 3 fois plus élevé que celui du pays ayant le niveau le plus faible (Canada).

Alexander *et al.* (1990), Lucie (1990), Muirhead *et al.* (1991, 1992) et Richardson *et al.* (1995) ont observé une association écologique, négative mais non significative entre l'incidence des leucémies de l'enfant et les rayonnements gamma dans les 22 comtés de Grande-Bretagne où l'exposition nationale moyenne (60 nG/h; UNSCEAR, 2000) est plus faible que la moyenne mondiale (84 nGy/h). Hatch *et al.* (1990) ont étudié l'incidence des cancers de l'enfant en relation avec l'exposition naturelle aux rayonnements gamma dans un voisinage de 10 miles de la centrale nucléaire de Three Mile Island aux Etats-Unis. Bien que les variations des rayonnements gamma soient assez modestes, de 57 à 105 nGy/h, les auteurs ont trouvé une association positive mais non significative entre l'incidence des leucémies de l'enfant et les débits de dose de rayonnements gamma.

Les deux seules études cas-témoins ont fourni des résultats discordants. En Suède (niveau moyen de 110 nGy/h), Axelson *et al.* (2002) ont suggéré une association positive et significative entre l'incidence des LAL (312 cas de LAL et 1 418 témoins) et l'exposition moyenne annuelle aux rayonnements gamma. En revanche, en Grande-Bretagne (niveau moyen de 60 nGy/h), la UK Childhood Cancer Study (2002) n'a pas mis en évidence d'association avec les rayonnements gamma pour les LAL (805 cas et 1 306 témoins) ou pour les autres types de leucémie (146 cas et 232 témoins).

# Table 11 : Association entre exposition aux rayonnements gamma telluriques et incidence des leucémies de l'enfantEtudes écologiques et études cas-témoins

#### Etudes écologiques

Référence	Période	Unités géographiques	Type de leucémie (a) (nombre de cas)	Gamma (b)	Méthode	Résultats (b)	Signification (c)
Henshaw et al., 1990 International		13 pays	L âges: 0-14	Dose de rayonnement γ intérieur : de 270 μSv/an (Canada) à 950 μSv/an (Suisse), moyenne=596 μSv/an En Grande-Bretagne=490 μSv/an, en France=680 μSv/an r (radon – gamma intérieur) = 0,78 (p < 0,001)	Corrélation linéaire	<i>r</i> = 0,58	p < 0,05
<b>Lucie 1990</b> Angleterre et Pays de Galles	1984-86	22 comtés	LAL (187) âges: 0-14	Moyenne en Grande-Bretagne : 60 nGy/h (gamma intérieur de l'habitat) Moyenne dans l'étude : 45 nGy/h	Corrélation linéaire	r = - 0,11 Cumbria exclu : r = - 0,01	ns ns
<b>Alexander <i>et al.</i>, 1990</b> Angleterre et Pays de Galles	1984-88	22 comtés	LAL (438) âges: 0-14		Coefficient de corrélation des rangs de Spearman	<i>ρ</i> = - 0,13	ns
<b>Muirhead <i>et al.</i>, 1992</b> Angleterre, Ecosse et Pays de Galles	1969-83	459 districts 22 comtés	L et lymphomes non Hodgkiniens âges: <15	Gamma intérieur : 5 classes (< 20, 20-40, 40-60, 60-80, > 80 nGy/h) – Gamma extérieur : 6 classes (< 20, 20-30, 30-40, 40-50, 50-60, > 60 nGy/h)	Régression de Poisson (d)	<ul> <li>(e) entre districts: b = - 4,95 (3,38)</li> <li>(e) entre comtés : b = - 9,56 (5,44)</li> <li>(e) entre districts intra comté : b = 3,98 (5,05)</li> <li>Association négative entre L et gamma extérieur</li> </ul>	ns 0,05 ns ns

Référence	Période	Unités géographiques	Type de leucémie (a) (nombre de cas)	Gamma (b)	Méthode	Résultats (b)	Signification (c)
Richardson <i>et al.</i> , 199 Angleterre, Ecosse et Pays de Galles	<b>5</b> 1969-83	459 districts (391 pour gamma Intérieur, 394 pour gamma extérieur)	6 691 L avec 80,2% de LL et 16,5% ANLL âges: <15	Gamma telluriques intérieurs : r (SES) = -0,31 r (latitude) = 0,41 - r (longitude) = 0,31 Gamma telluriques extérieurs	Régression de Poisson	(f) 1979-83 : L, ANLL : association négative qui devient ns après ajustement sur SES et tendance spatiale Pas d'association entre L, LL ou ANLL et gamma extérieur	p < 0,05 ns ns
<b>Hatch <i>et al.</i>, 1990</b> USA	1975-85	69 petites sous-unités géographiques dans les 10 miles d'une centrale nucléaire (Three Mile Island)	49 L (<15) 104 L (0-24) âges: < 15 âges: 0-24	Gamma extérieur entre 0,057 et 0,105 µGy/h Expositions annuelles de 0,5 à 1 mGy	Régression logistique (MLE)	<i>OR</i> ajusté sur âge et sexe : <i>OR</i> (haut/bas)=2,43 [0,5-12,9] <i>OR</i> (haut/bas)=2,98 [0,7-13,3]	ns ns

(a) L = toutes leucémies, LL = leucémie lymphoïde, ANLL = leucémie aiguë non-lymphoïde, ALL = leucémie aiguë lymphoïde

(b) r = coefficient de corrélation, b = pente de régression, () = écart-type de b,  $\rho$  = coefficient de corrélation des rangs de Spearman, SES = score socio-économique, OR = odds ratio (haut/bas)

(c) ns = non significatif (p>0,05)

(d) Radon, gamma intérieur et extérieur dans le modèle. Les analyses univariées donnent les mêmes résultats. Le coefficient de régression « entre comtés » devient significatif p<5%

(e) Coefficient de régression – nombre de cas annuel pour 10<sup>8</sup> par unité de niveau de radiation

(f) Association avec gamma intérieur, ns = non significatif

#### Etudes cas-témoins

Référence	Cas/Témoins (a)	Période	Age (ans)	Critères appariement	Estimation de l'exposition aux rayonnements gamma	Dose de gamma	Résultats (b)	Tendance (c)
Axelson <i>et al.</i> , 2002 Suède	312 LAL 1 418 témoins	1980-89	< 20	Age, sexe et comté	Adresse déjà enregistrée d'une maison en béton de schiste argileux d'alun Exposition cumulée	Exposition > 0,10 μSv/h Radiation : habituellement 0,30 μSv/h, Rarement inférieur à 0,20 μSv/h. Dans 30000 logements : 0,50 μSv/h (parfois 1,20 μSv/h)	Mantel-Haenszel <i>OR</i> =1,4 [1,0-2,0] Fraction étiologique = 6,8% <i>OR</i> <sub>MH</sub> (3-6 mSv/<3 mSv)=1,1 [0,60-1,8] <i>OR</i> <sub>MH</sub> (6-12 mSv/<3 mSv)=1,8 [0,69-4,3] <i>OR</i> <sub>MH</sub> (>12 mSv/<3 mSv)=1,4 [0,08-12]	
					Exposition cumulée divisée par âge (exposition moyenne annuelle)		<i>OR</i> (bas/jamais de maison en béton)=1,3 [0,84-2,1] <i>OR</i> (élevé/ jamais de maison en béton)=1,5 [0,98-2,3]	p = 0,028
UK Childhood Cancer Study Investigators 2002 Angleterre, Ecosse et Pays de Galles	805 LAL 1306 témoins	1992-96	< 15	Age et sexe	Mesures à la dernière résidence si elle a été habitée au moins 6 mois (6 mois) dans la chambre et la pièce principale	Distribution des mesures des gamma de 5086 ménages témoins : Dose moyenne : 843 μGy/an Valeurs individuelles variant de moins de 100 μGy/an à 2027 μGy/an (rayons cosmiques inclus)	LAL : (d) $OR(650,3-798,5/<650,3 \mu Gy/an) = 1,03 [0,74-1,45]$ $OR(798,5-916,2/<650,3 \mu Gy/an) = 1,21 [0,86-1,70]$ $OR(916,2-1045,3/<650,3 \mu Gy/an) = 0,97 [0,68-1,39]$ $OR(>=1045,3 /<650,3 \mu Gy/an) = 0,95 [0,66-1,37]$	ns
	146 autres L 232 témoins						Autres L : <i>OR</i> (650,3-798,5/<650,3 μGy/an) = 0,87 [0,36-2,11] <i>OR</i> (798,5-916,2/<650,3 μGy/an) = 1,18 [0,52-2,72] <i>OR</i> (916,2-1045,3/<650,3 μGy/an) = 0,66 [0,27-1,60] <i>OR</i> (>=1045,3 /<650,3 μGy/an) = 0,68 [0,26-1,82]	ns

(a) L = toutes leucémies, LAL = leucémie aiguë lymphoïde - (b) OR = odds ratio - (c) ns = non-significatif (p>0,05), tendance = test de tendance - (d) Analyse non appariée, régression logistique : OR ajusté sur âge, sexe, et score de pauvreté

En France, Tirmarche *et al.* (1988) se sont intéressés à l'association écologique entre la mortalité par leucémie chez les enfants entre 1971 et 1978 et l'exposition aux RGT dans 53 départements. Aucune association significative n'a été mise en évidence. Viel (1993) a montré une association négative et significative entre la mortalité par LAM chez les adultes et les rayonnements gamma dans 41 départements. Aucune association n'a été observée pour la mortalité par LAL.

#### 4. Conclusion

Contrairement aux études cas-témoins qui n'ont pas mis d'association en évidence, la plupart des études écologiques ont montré une association positive et significative entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies de l'enfant. Concernant la relation avec l'exposition aux rayonnements gamma, les études convergent moins : l'association est tantôt positive, tantôt négative, significative ou non significative.

#### 5. Objectifs de l'étude

La présente étude est la première à considérer l'association écologique entre l'incidence des leucémies de l'enfant et la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat en France où l'exposition moyenne est connue pour être relativement élevée et présenter d'importants contrastes entre les unités géographiques.

Elle a également pour objectif d'examiner l'existence d'une association écologique entre les RGT et/ou les rayonnements cosmiques et l'incidence des leucémies aiguës chez les enfants de 0 à 14 ans en France et d'évaluer si cette association pourrait expliquer une éventuelle association écologique entre l'incidence des leucémies et la concentration de radon.

#### **B.** Résultats

#### 1. Autocorrélation spatiale de l'exposition et des leucémies

La valeur de l'indice d'autocorrélation de Moran observée au niveau des départements est 0,501 pour la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat, 0,414 pour les débits de dose de RGT et 0,477 pour les débits de dose de rayonnements cosmiques. Ces trois valeurs diffèrent toutes « très » significativement de zéro ( $p<10^{-6}$ ).

La valeur de l'indice d'autocorrélation de Moran observée au niveau des départements pour le *SIR* des leucémies de l'enfant est -0,133. A partir de la simulation de la distribution de l'indice de Moran sous l'hypothèse nulle d'incidence uniforme des leucémies, on n'a pas mis en évidence d'autocorrélation des *SIR* des leucémies de l'enfant au niveau des départements.

En utilisant le modèle BYM (Besag *et al.*, 1991) présenté au chapitre 4, les résultats restent inchangés : les valeurs estimées des coefficients de régression et les intervalles de crédibilité à 95% demeurent similaires. Dans un souci de simplification, nous ne montrons dans la suite que les résultats obtenus avec les régressions de Poisson.

#### 2. Variabilité de l'exposition

La concentration de radon et les débits de dose de RGT et de rayonnements cosmiques varient d'un département à l'autre et la variabilité des mesures est loin d'être négligeable. Ces variations sont significatives avec un degré de signification inférieur à 10<sup>-6</sup>.

Une analyse des composantes de la variance a permis de décomposer en une variabilité intra et une variabilité inter départements :

- d'une part la variabilité de l'ensemble des 13 240 mesures du radon effectuées sur la France entière ;

- et d'autre part la variabilité des 95 expositions moyennes départementales du radon.

La variabilité de l'ensemble des mesures sur la France entière est essentiellement due à la variabilité intra département (76% de la variabilité totale). Un modèle introduisant la

variabilité de la concentration de radon intra département et utilisant une approche Bayésienne a également été ajusté et les résultats des analyses restent inchangés (Fortunato et al., soumis pour publication).

La variabilité des expositions moyennes départementales est due pour l'essentiel à la variabilité inter départements (98% de la variabilité totale). L'incertitude statistique sur l'estimation de la concentration moyenne départementale de radon est donc négligeable devant la variabilité inter départements, ce qui permet de bien classer les départements en catégorie d'exposition moyenne au radon.

Dans le cas des débits de dose de RGT, la variabilité de l'ensemble des mesures est due pour 60% à la variabilité intra département et pour 40% à la variabilité inter départements. Par contre, la variabilité du débit de dose départemental moyen de RGT est essentiellement due à la variabilité inter départements qui en explique 98%. En ce qui concerne les rayonnements cosmiques, la variabilité de l'ensemble des mesures est due pour 42% à la variabilité intra département et pour 58% à la variabilité inter départements. La variabilité de l'exposition moyenne départementale aux rayonnements cosmiques est presque exclusivement due à la variabilité inter départementale qui en explique 99,8%.

#### 3. Radon et leucémie

La table 12 montre les *SIR* pour toutes les leucémies aiguës, les LAL et les LAM dans chacune des cinq classes d'exposition au radon. Une association écologique, positive et significative a été mise en évidence au niveau des départements entre la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat et l'incidence des LAM chez les enfants de 0 à 14 ans. Le *SIR* est de 1,19 (95% IC = [1,03-1,38]) pour 100 Bq/m<sup>3</sup>. On observe également une association écologique, positive et significative au niveau des zones d'emploi : le *SIR* est de 1,16 (95% IC = [1,01-1,32]) pour 100 Bq/m<sup>3</sup>.

 Table 12 : Association écologique entre la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat et l'incidence de toutes les leucémies aiguës (5 330), des LAL (4 346) et des LAM (912) chez les enfants de 0 à 14 ans (France, 95 départements; 1990-2001)

	Etendue totale du radon exp $\hat{oldsymbol{eta}}^{\mathrm{c}}$ pour 100 Bq/m $^{3}$ - 95% IC						
Classes de départements par concentration de radon	Classe Moyenne ± sem <sup>a</sup>	< 34,7 31,2 ± 0,994	35,0 - 46,1 41,8 ± 0,922	48,1 - 60,8 54,6 ± 1,29	61,5 - 92,0 77,3 ± 1,51	> 93,9 142,9 ± 3,33	
Toutes leucémies aiguës	0 <i>/ E</i> <sup>ь</sup> <i>SIR / SIR</i> (Ref.)	1055 / 1100,9 <b>1,00 (Ref.)</b>	1042 / 1080,8 <b>1,01</b> [0,92-1,10]	1084 / 1079,3 <b>1,05</b> [0,96-1,14]	1086 / 1022,2 <b>1,11</b> [1,02-1,21]	1063 / 1046,7 <b>1,06</b> [0,97-1,15]	<b>1,04</b> [0,98-1,11] - p=0,20
LAL	0 / E <sup>♭</sup> SIR / SIR(Ref.)	860 / 896,8 1 <b>,00 (Ref.)</b>	848 / 881,7 <b>1,00</b> [0,91-1,10]	906 / 880,6 <b>1,07</b> [0,98-1,18]	895 / 833,6 <b>1,12</b> [1,02-1,23]	837 / 853,2 <b>1,02</b> [0,93-1,12]	<b>1,01</b> [0,94-1,08] - p=0,88
LAM	0 <i>/ E</i> <sup>ь</sup> <i>SIR / SIR</i> (Ref.)	183 / 189,1 <b>1,00 (Ref.)</b>	181 / 184,6 <b>1,01</b> [0,82-1,24]	161 / 184,1 <b>0,90</b> [0,73-1,12]	179 / 174,8 <b>1,06</b> [0,86-1,30]	208 / 179,4 <b>1,20</b> [0,98-1,46]	<b>1,19</b> [1,03-1,38] - p=0,02

<sup>a</sup> sem : standard error of the mean (écart-type de la moyenne)

<sup>b</sup> O : cas observés; E : nombre de cas attendus de leucémie – Référence : taux d'incidence de la France entière par âge et sexe (1990-2001) – SIR : Standardized Incidence Ratio = O/E

<sup>c</sup> β̂: Coefficient du radon dans la régression de Poisson du logarithme du SIR des leucémies sur la moyenne arithmétique du radon considérée comme une variable quantitative

 $\exp \hat{\beta}$ : facteur multiplicatif d'augmentation du SIR quand l'exposition au radon augmente de 100 Bq/m<sup>3</sup>

Les résultats sont stables par classe d'âge (0-4, 5-9 et 10-14 ans), sexe et période (1990-1995 et 1996-2001), pour toutes les leucémies aiguës et les LAL. L'association avec les LAM semble cependant limitée aux cas de moins de 10 ans. Lorsque les analyses sont restreintes aux enfants âgés de 1 à 14 ans ou de 1 à 4 ans, les résultats ne changent pas. Ni l'exclusion des cas atteints de trisomie 21 (134), ni celle des départements ayant des valeurs extrêmes du *SIR* ne modifie les résultats.

Toutes les covariables écologiques étudiées sont négativement et significativement corrélées avec le radon, sauf la part de la population rurale dans la population du département qui est positivement et significativement corrélée avec le radon. Aucune des covariables étudiées n'est associée significativement avec l'incidence des leucémies aiguës de l'enfant, des LAL et des LAM. L'association positive observée entre la concentration de radon et l'incidence des LAM reste significative lorsque les covariables sont incluses dans le modèle de régression de Poisson, et la force de l'association demeure inchangée.

#### 4. Rayonnements gamma telluriques et leucémie

La table 13 montre les *SIR* pour toutes les leucémies aiguës, les LAL et les LAM dans chacune des cinq classes d'exposition aux RGT. Aucune association n'a été mise en évidence entre l'exposition aux RGT et l'incidence des leucémies de l'enfant, pour les LAL ou pour les LAM.

Les résultats sont stables par classe d'âge (0-4, 5-9 et 10-14 ans), sexe et période (1990-1995 et 1996-2001), pour toutes les leucémies aiguës, les LAL et les LAM. Ni l'exclusion des cas atteints de trisomie 21 (134), ni celle des départements ayant des valeurs extrêmes du *SIR* ne modifie les résultats.

### Table 13 : Association écologique entre l'exposition aux rayonnements gamma d'origine tellurique (RGT) et l'incidence des leucémies de l'enfant dans les 95 départements (1990-2001)

		Quintil	les d'exposition aux	< rayonnements ga	Sv/an)	Etendue totale de l'exposition aux RGT exp $\hat{oldsymbol{eta}}^{\mathrm{c}}$ pour 1 mSv/an - 95% IC	
Classe de départements par exposition aux RGT	Classe Moyenne ± sem <sup>a</sup>	< 0,349 0,303 ± 0,010	0,350-0,384 0,364 ± 0,003	0,385-0,448 0,406 ± 0,004	0,449-0,560 0,508 ± 0,007	> 0,560 0,704 ± 0,020	
Toutes leucémies aiguës	O / E <sup>♭</sup> SIR / SIR(Ref.)	1068 / 1073,3 <b>1,00 (Ref.)</b>	1038 / 1053,4 <b>0,99</b> [0,91-1,08]	1067 / 1096,9 <b>0,98</b> [0,90-1,06]	1083 / 1028,4 <b>1,06</b> [0,97-1,15]	1074 / 1078,0 <b>1,00</b> [0,92-1,09]	<b>1,00</b> [0,84-1,19] - p=0,98
LAL	O / E <sup>♭</sup> SIR / SIR(Ref.)	865 / 875,7 <b>1,00 (Ref.)</b>	847 / 858,4 <b>1,00</b> [0,91-1,10]	877 / 894,5 <b>0,99</b> [0,90-1,09]	884 / 838,4 <b>1,07</b> [0,97-1,17]	873 / 879,0 <b>1,01</b> [0,91-1,10]	<b>1,01</b> [0,83-1,22] - p=0,94
LAM	O / E <sup>♭</sup> SIR / SIR(Ref.)	191 / 183,1 <b>1,00 (Ref.)</b>	176 / 180,7 <b>0,93</b> [0,76-1,15]	178 / 187,6 <b>0,91</b> [0,74-1,12]	183 / 176,1 <b>1,00</b> [0,81-1,22]	184 / 184,4 <b>0,96</b> [0,78-1,17]	<b>0,95</b> [0,62-1,44] - p=0,81

<sup>a</sup> sem : standard error of the mean (écart-type de la moyenne)

<sup>b</sup> O : cas observés; E : nombre de cas attendus de leucémie – Référence : taux d'incidence de la France entière par âge et sexe (1990-2001) – SIR : Standardized Incidence Ratio = O/E

<sup>c</sup> β<sup>2</sup>: Coefficient des RGT dans la régression de Poisson du logarithme du SIR des leucémies sur la moyenne arithmétique de l'exposition aux RGT considérée comme une variable quantitative

 $\exp \hat{\beta}$ : facteur multiplicatif d'augmentation du SIR quand l'exposition aux RGT augmente de 1 mSv/an

Le revenu net moyen, la proportion de cadres et la proportion de bac+2 et plus dans la population du département sont négativement et significativement corrélés avec l'exposition aux RGT. La part de la population rurale dans la population du département est positivement mais non significativement corrélée avec l'exposition aux RGT. L'inclusion de ces covariables écologiques dans le modèle de régression de Poisson ne modifie pas les résultats concernant l'absence d'association entre l'exposition aux RGT et l'incidence des leucémies de l'enfant.

#### 5. Radon, rayonnements gamma telluriques et leucémie

La table 14 montre l'association entre la concentration de radon et l'incidence de toutes les leucémies aiguës, des LAL et des LAM dans chaque tertile d'exposition aux RGT. Aucune association entre le radon et l'incidence de toutes les leucémies ou celle des LAL n'a été observée dans chaque tertile d'exposition aux RGT. L'intensité de l'association positive observée entre la concentration de radon et l'incidence des LAM est approximativement la même dans chacun des tertiles. Le *SIR* associé à une augmentation de 100 Bq/m<sup>3</sup> de l'exposition au radon est 1,29 (95% IC = [1,09-1,53]). Ce *SIR* a été obtenu grâce à un modèle de régression de Poisson multivarié incluant l'exposition aux RGT considérée comme une variable qualitative.

La table 15 montre l'association entre l'exposition aux RGT et l'incidence de toutes les leucémies aiguës, des LAL et des LAM dans chaque tertile de concentration en radon. Aucune association entre l'exposition aux RGT et l'incidence de toutes les leucémies aiguës, des LAL et des LAM n'a été observée dans chaque tertile de concentration en radon. Aucune interaction significative n'a été observée entre la concentration de radon et l'exposition aux RGT pour toutes les leucémies aiguës, les LAL et les LAM.

	, 1330-2001)				
		Tertiles d'exposition au	ux rayonnements gamm	a telluriques (mSv/an)	
					$\exp \hat{\beta}^{d}$ pour 100 Bq/m <sup>3</sup> -
Classe de départements	Classe	< 0,375	0,375-0,495	> 0,496	95% IC
par exposition aux RGT	Moyenne $\pm$ sem <sup>a</sup>	0,336 ± 0,003	$0,414 \pm 0,003$	$0,608 \pm 0,004$	
Radon dans chaque classe de RGT	Moyenne (Bq/m <sup>3</sup> )	61,4	71,5	121,5	
	Ecart-type (Bq/m <sup>3</sup> )	94,6	107,3	210,1	
	Minimum – Maximum (Bq/m <sup>3</sup> )	21,9 – 143,5	26,4 - 128,9	37,8 – 262,1	
Corrélation (Spearman) Radon – RG	T – p-value	<b>0,05</b> (p=0,80)	<b>0,54</b> (p=0,002)	<b>0,33</b> (p=0,04)	
Nombre de départements <i>O / E</i> <sup>b</sup>		25 1826 / 1827,5	30 1723 / 1736,1	40 1781 / 1766,4	
Toutes leucémies aiguës	exp ${oldsymbol{\hat{eta}}}{}^\circ$ pour 100 Bq/m $^3$ - 95% IC	<b>1,12</b> [0,87-1,43]	<b>1,19</b> [1,01-1,40]	<b>1,01</b> [0,92-1,10]	<b>1,05</b> [0,97-1,13] – p=0,20
LAL	exp ${oldsymbol{\hat{eta}}}{}^{\mathrm{c}}$ pour 100 Bq/m $^{3}$ - 95% IC	<b>1,10</b> [0,83-1,44]	<b>1,13</b> [0,94-1,36]	<b>0,95</b> [0,86-1,05]	<b>1,00</b> [0,92-1,08] - p=0,94
LAM	exp ${oldsymbol{\hat{eta}}}{}^\circ$ pour 100 Bq/m $^3$ - 95% IC	<b>1,18</b> [0,66-2,12]	<b>1,35</b> [0,90-2,01]	<b>1,29</b> [1,05-1,58]	<b>1,29</b> [1,09-1,53] – p=0,004

## Table 14 : Association écologique entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies de l'enfant par catégorie d'exposition aux rayonnements gamma d'origine tellurique (RGT) (France, 95 départements ; 1990-2001)

<sup>a</sup> sem : standard error of the mean (écart-type de la moyenne)

<sup>b</sup> O: cas observés ; *E*: nombre de cas attendus de leucémie – Référence : taux d'incidence de la France entière par âge et sexe (1990-2001)

° β<sup>°</sup>: Coefficient du radon dans la régression de Poisson du logarithme du SIR des leucémies sur la moyenne arithmétique du radon par classe d'exposition aux RGT

 $\hat{\beta}$ : facteur multiplicatif d'augmentation du SIR quand l'exposition au radon augmente de 100 Bq/m<sup>3</sup>, par classe d'exposition aux RGT

<sup>d</sup> β̂: Coefficient du radon dans la régression de Poisson du logarithme du SIR des leucémies sur la moyenne arithmétique du radon, ajusté sur l'exposition aux RGT considérée comme une variable qualitative

 $\exp \hat{\beta}$ : facteur multiplicatif d'augmentation du *SIR* quand l'exposition au radon augmente de 100 Bq/m<sup>3</sup>, ajusté sur l'exposition aux RGT considérée comme une variable qualitative Aucune interaction entre la concentration de radon et l'exposition aux RGT n'a été mise en évidence pour toutes les leucémies aiguës, les LAL ou les LAM

		Tertiles de	e concentration de rado	n (Bq/m³)			
Classe de départements par concentration de radon	Classe Moyenne ± sem <sup>a</sup>	< 44,5 37,4 ± 0,757	44,5 – 72,2 57,4 ± 0,983	> 72,2 124,4 ± 2,41	exp $\hat{oldsymbol{eta}}^{ ext{d}}$ pour 1 mSv/an - 95% IC		
RGT dans chaque classe de radon Moyenne (mSv/an) Ecart-type (mSv/an) Minimum – Maximum (mSv/an)		0,396 0,158 0,221 – 0,586	0,471 0,199 0,282 - 0,904	0,502 0,211 0,243 – 0,875			
Corrélation (Spearman) Radon – R	<b>0,29</b> (p=0,25)	<b>0,41</b> (p=0,02)	<b>0,62</b> (p<10 <sup>-4</sup> )				
Nombre de départements O / E <sup>b</sup>		17 1762 / 1848,0	30 1740 / 1731,6	48 1828 / 1750,4			
Toutes leucémies aiguës	exp $\hat{oldsymbol{eta}}$ ° pour 1 mSv/an $$ - 95% IC	<b>0,72</b> [0,41-1,28]	<b>0,97</b> [0,73-1,27]	<b>0,81</b> [0,60-1,11]	<b>0,87</b> [0,72-1,06] - p=0,17		
LAL	exp $\hat{oldsymbol{eta}}^{\mathrm{c}}$ pour 1 mSv/an $$ - 95% IC	<b>0,85</b> [0,46-1,60]	<b>1,00</b> [0,74-1,35]	<b>0,78</b> [0,55-1,11]	<b>0,89</b> [0,72-1,11] – p=0,30		
LAM	exp $\hat{oldsymbol{eta}}^{\mathrm{c}}$ pour 1 mSv/an – 95% IC	<b>0,43</b> [0,11-1,66]	<b>0,78</b> [0,38-1,62]	<b>1,00</b> [0,49-2,04]	<b>0,81</b> [0,50-1,30] – p=0,38		

 Table 15 : Association écologique entre l'exposition aux rayonnements gamma d'origine tellurique (RGT) et l'incidence des leucémies

 de l'enfant par classe de concentration en radon

<sup>a</sup> sem: standard error of the mean (écart-type de la moyenne)

<sup>b</sup> O : cas observés ; E : nombre de cas attendus de leucémie – Référence : taux d'incidence de la France entière par âge et sexe (1990-2001)

<sup>c</sup> β<sup>2</sup>: Coefficient des RGT dans la régression de Poisson du logarithme du SIR des leucémies sur la moyenne arithmétique de l'exposition aux RGT dans chaque classe de radon

 $\hat{\beta}$ : facteur multiplicatif d'augmentation du *SIR* quand l'exposition aux RGT augmente de 1 mSv/an, par classe de radon

 ${}^{d}\hat{\beta}$ : Coefficient des RGT dans la régression de Poisson du logarithme du *SIR* des leucémies sur la moyenne arithmétique de l'exposition aux RGT, ajusté sur la concentration de radon considérée comme une variable qualitative

 $\hat{\beta}$ : facteur multiplicatif d'augmentation du SIR quand l'exposition aux RGT augmente de 1 mSv/an, ajusté sur la concentration de radon considérée comme une variable qualitative

Aucune interaction entre la concentration de radon et l'exposition aux RGT n'a été mise en évidence pour toutes les leucémies aiguës, les LAL ou les LAM

#### 6. Radiations ionisantes d'origine naturelle et leucémie

Le SIR mesurant l'association écologique entre l'exposition aux rayonnements cosmiques et l'incidence des LAM chez les enfants de 0 à 14 ans est supérieur à 1 mais non significativement : 1,21 (95% IC = [0,78-1,88], p = 0,41). Cependant, il devient très proche de 1 dans les modèles de régression multivariés incluant la concentration de radon : 0,99 (95% IC = [0,60-1,64], p = 0,97). Inversement, l'association positive entre la concentration de radon et l'incidence des LAM reste inchangée dans les modèles de régression multivariés incluant les rayonnements cosmiques.

Aucune association brute ou ajustée sur la concentration de radon n'a été mise en évidence entre l'exposition à l'ensemble des rayonnements gamma (telluriques et cosmiques) et l'incidence d'un type de leucémie aiguë quel qu'il soit. En ce qui concerne l'étude de l'association entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies, en utilisant un modèle de régression multivarié incluant l'ensemble des rayonnements gamma, les résultats demeurent similaires à ceux obtenus en utilisant un modèle de régression multivarié incluant seulement les RGT.

Une association positive à la limite de la signification a été observée entre l'incidence des LAM et la dose totale à la moelle estimée due à l'ensemble des radiations ionisantes d'origine naturelle (SIR = 1,14 pour 1 mSv/an, 95% IC = [0,96-1,37], p = 0,14). Cette association disparaît lorsqu'on utilise un modèle de régression multivarié incluant la concentration de radon.

Toutes les analyses statistiques ont également été faites en utilisant les débits de dose de RGT mesurés lors de la campagne de mesure de l'IRSN au lieu de ceux mesurés par les dosimètres TLD. Les résultats sont similaires.

#### **C.** Discussion

#### 1. Synthèse des résultats

Une association positive, significative a été mise en évidence entre la concentration de radon et l'incidence des LAM (*SIR* = 1,19 [1,03-1,38] pour 100 Bq/m<sup>3</sup>). L'existence d'une association positive, significative pour un type de leucémie (les LAM) et pas pour l'autre (les LAL) n'est vraisemblablement pas due à une imprécision du diagnostic qui a été documenté par cytologie. Cette association avec les LAM serait limitée aux enfants de moins de 10 ans. Elle reste significative et de même intensité lorsqu'on l'ajuste sur l'exposition aux RGT. Aucune interaction entre le radon, les RGT et les rayonnements cosmiques n'a été observée sur le risque de LAM : ce résultat consolide l'évidence d'un effet « propre » de la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat sur le risque de LAM. En revanche, aucune association n'a été observée entre l'exposition aux RGT et l'incidence des leucémies, quel que soit le type, l'âge (0-4, 5-9 ou 10-14 ans), le sexe, la période (1990-1995 ou 1996-2001) ou lorsqu'on l'ajuste sur la concentration de radon ou enfin lorsque des covariables écologiques, socio-économiques sont introduites dans les modèles de régression. Des résultats similaires sont obtenus lorsque les mesures des RGT provenant de la campagne nationale sont utilisées.

L'association positive mais non significative observée entre l'exposition aux rayonnements cosmiques et l'incidence des LAM disparaît lorsqu'on l'ajuste sur la concentration de radon. Les concentrations de radon les plus élevées se situent dans les zones montagneuses où l'exposition aux rayonnements cosmiques est également élevée.

#### 2. Comparaison avec la littérature

L'association écologique, positive observée entre la concentration de radon et l'incidence des LAM est cohérente avec les résultats de la plupart des études écologiques sur les leucémies de l'enfant. La concentration moyenne nationale de radon est 85 Bq/m<sup>3</sup> et l'excès de risque relatif observé pour l'ensemble des leucémies est 7% pour 100 Bq/m<sup>3</sup>, de sorte que 5,4% (95% IC = [0,01%-11,3%]) des leucémies de l'enfant seraient attribuables au radon

sous l'hypothèse d'une association causale et totalement expliquée par l'association écologique entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies. Cette estimation du risque attribuable est plus faible que celle donnée par Henshaw *et al.* (1990). D'après cette étude, 5% des leucémies de l'enfant seraient attribuables au radon, mais la concentration moyenne de radon considérée est 20 Bq/m<sup>3</sup> (moyenne arithmétique nationale de Grande-Bretagne). Sur la base des résultats de la présente étude, la valeur du risque attribuable pour une concentration de radon de 20 Bq/m<sup>3</sup> serait 1,3%. Cependant, une ré-analyse des données de Henshaw *et al.*, limitée aux données les plus fiables a été faite par Butland *et al.* (1990) et elle montre que seulement de 0,5% à 1% des leucémies de l'enfant seraient attribuables au radon pour une concentration de 20 Bq/m<sup>3</sup>. L'estimation de Butland *et al.* (1990) est cohérente avec celle issue de la présente étude.

La plupart des études cas-témoins n'ont pas montré d'association significative entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies de l'enfant (Lubin *et al.*, 1998 – Kaletsch *et al.*, 1999 – Steinbuch *et al.*, 1999 – UK Childhood Cancer Study, 2002). D'après les résultats de la présente étude, si l'association entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies de l'enfant est causale, elle serait limitée aux LAM et expliquerait seulement 5,4% de toutes les leucémies aiguës de l'enfant en France. Une telle association serait très difficile à mettre en évidence dans une étude cas-témoins.

Les résultats de la présente étude ne sont pas non plus incohérents avec la littérature en ce qui concerne l'exposition aux RGT. Peu d'études se sont intéressées à l'association entre l'exposition aux RGT et l'incidence des leucémies de l'enfant. Elles fournissent des résultats discordants, tantôt positifs, tantôt négatifs, significatifs ou non significatifs.

Les trois principales sources d'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle ont été prises en compte dans la présente étude : radon (59%), RGT (19%) et rayonnements cosmiques (12%) (Billon *et al.*, 2005). Les données d'exposition due à l'ingestion d'eau et d'aliments ne sont pas disponibles. Bien que cette exposition puisse être importante dans certaines circonstances (Hoffmann *et al.*, 1993), en France elle ne représente que 10% de l'exposition totale de la population aux radiations ionisantes d'origine naturelle (Billon *et al.*, 2005). La concentration moyenne de radon en France est relativement élevée avec une

moyenne arithmétique de 88 Bq/m<sup>3</sup> par rapport aux pays où se situent les études menées sur le même sujet. L'exposition varie de façon importante entre les départements (22 à 262 Bq/m<sup>3</sup>). Avec une moyenne arithmétique de 0,49 mSv/an, l'exposition moyenne aux RGT en France est d'un niveau moyen, comparable à celui de la Grande-Bretagne (0,37 mSv/an), plus élevé que celui des Etats-Unis où le plus bas niveau a été relevé (moins de 0,24 mSv/an), mais plus faible que celui de la Suède où le niveau le plus élevé a été enregistré (0,67 mSv/an) (UNSCEAR, 2000).

#### 3. Limites et avantages des études écologiques

Un enjeu important des études écologiques est de prendre correctement en compte la qualité des données, les biais potentiels et les facteurs de confusion (Elliott et Wartenberg 2004). Dans notre étude, nous avons essayé de tenir compte de ces aspects. L'importante base de données sur laquelle s'appuie notre étude constitue un de ses principaux atouts. Les RGT ont été mesurés par des dosimètres TLD dans environ 1 000 sites à travers la France. 8 737 mesures des débits de dose de RGT couvrant 62% des départements et 13 240 mesures de la concentration de radon à l'intérieur de l'habitat couvrant tous les départements sont disponibles grâce à la campagne nationale de mesure menée par l'IRSN. Les débits de dose des rayonnements cosmiques ont été calculés dans toutes les communes françaises. Cette importante base de données a permis à l'analyse écologique de fournir une estimation de la variabilité inter et intra département de l'exposition de la population française au radon, aux RGT et aux rayonnements cosmigues. Un autre avantage de notre étude réside dans le fait qu'elle inclut un grand nombre de cas de leucémie de l'enfant (5 330) enregistrés par le Registre National des Leucémies et des Lymphomes de l'Enfant. Ces cas ont été diagnostiqués dans toute la France métropolitaine sur une période de 12 ans (1990-2001). Le nombre de notifications par cas est relativement élevé (2,5) et l'estimation de l'exhaustivité proche de 100% (99,2%) (Clavel et al., 2004).

Les mesures des trois composantes de l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle utilisées dans notre étude sont de qualité différente du fait d'un nombre de mesures

et de méthodes d'évaluation différentes. Cependant, il est peu probable que cette différence de « qualité » explique l'absence d'association entre l'exposition aux RGT et l'incidence des leucémies de l'enfant lorsque l'on utilise les 1 000 mesures réalisées par les dosimètres TLD. En effet, lorsque l'étude s'appuie sur les 8 737 mesures des RGT issues de la campagne de métrologie de l'IRSN qui sont de ce fait d'une qualité comparable aux 13 240 mesures du radon, les résultats restent inchangés.

La concentration de radon à l'intérieur de l'habitat varie de façon non négligeable à l'intérieur d'une même unité géographique. Elle peut dépendre de la saison à laquelle les mesures ont été réalisées, mais aussi de certaines caractéristiques de l'habitat, (étage, date et matériaux de construction). En effet, le radon se concentre de manière plus importante dans les caves et les sous-sols, plus fréquemment rencontrés dans les pavillons. Or, les campagnes de mesures ont privilégié les mesures dans les habitats individuels. La base de radon principale (comprenant 13 240 mesures) que nous avons utilisée tout au long de l'étude inclut les mesures dans les sous-sols mais pas dans les caves. Cependant, les principales analyses ont été reconduites à partir d'une base de radon qui exclut à la fois les mesures dans les caves et les sous-sols. Les résultats demeurent inchangés. En outre, les habitats mesurés au cours de la campagne nationale de mesures ne sont pas dans les mêmes proportions, au niveau du département, que les logements recensés par l'INSEE. Il est donc nécessaire de redresser les concentrations en radon en fonction de la distribution réelle des habitats de type pavillon ou immeuble, et de période de construction antérieure ou postérieure à 1948. La moyenne de la concentration de radon sur une période de 12 mois est généralement considérée comme la meilleure estimation de la concentration de radon sur le long terme. Cependant, à cause de contraintes pratiques, les détecteurs de radon ne sont restés en place que 2 mois. Des méthodes pour corriger la concentration de radon de la variation saisonnière ont été développées par l'IRSN de façon à obtenir une estimation non biaisée de la concentration moyenne annuelle de radon à partir des mesures de radon sur une courte période (Baysson et al., 2003) : toutes les analyses de la présente étude ont également été réalisées en utilisant une moyenne de radon corrigée de la variation saisonnière et tenant compte des caractéristiques de l'habitat (Billon et al., 2005). Les résultats restent inchangés.

Des variations géographiques de la concentration de radon et des débits de dose de RGT ont non seulement été observées entre les départements mais aussi à l'intérieur des départements. La variabilité d'exposition individuelle à l'intérieur d'une unité géographique peut modifier l'association écologique par rapport à la relation individuelle sous-jacente (Elliott *et al.*, 2000). Cependant, si l'on se place sous l'hypothèse d'une relation linéaire entre l'exposition moyenne et l'incidence moyenne des leucémies de l'enfant, on ne s'attend pas à un effet majeur de cette différence aux faibles niveaux d'exposition décrits dans la présente étude. Un modèle introduisant la variabilité de la concentration de radon intra département et utilisant une approche Bayésienne a également été ajusté et les résultats restent inchangés (Fortunato *et al.*, soumis pour publication).

Les concentrations de radon dans les départements sont corrélées spatialement et une association positive a été observée avec les LAM. Cependant, aucune autocorrélation spatiale des *SIR* n'a été mise en évidence entre les départements avec le test de Moran. La raison la plus probable est que la puissance du test de Moran serait limitée par la variabilité Poissonnienne importante des cas observés et l'intensité modérée de l'association observée. Comme l'utilisation du test de Moran est optimale pour des variables gaussiennes, la distribution de la statistique de Moran a été simulée grâce au logiciel R sous l'hypothèse d'uniformité des *SIR* et un modèle BYM (Besag *et al.*, 1991) a été utilisé, ce qui ne modifie pas les résultats.

#### 4. Facteurs de confusion potentiels

L'exposition aiguë à des doses modérées ou élevées de radiations ionisantes, certaines thérapies oncologiques, la Trisomie 21 et quelques syndromes génétiques ont été identifiés comme étant des facteurs de risque des leucémies. Les hypothèses de recherche concernant des facteurs infectieux, environnementaux et génétiques sont de mieux en mieux documentées. De tels facteurs de risque n'ont pas été étudiés dans notre étude mais leur distribution spatiale pourrait être similaire à celle du radon ou celle des RGT. Cependant, l'inclusion de variables socio-économigues dans les modèles de régression ne modifie pas

les résultats des analyses. Néanmoins, la possibilité ne peut pas être exclue que des facteurs de confusion inconnus qui auraient une distribution géographique similaire à celle du radon et des RGT expliquent l'association observée entre la concentration de radon et l'incidence des LAM et masquent une association potentielle entre l'exposition aux RGT et l'incidence des leucémies de l'enfant.

#### 5. Puissance

La mise en évidence d'une association positive entre la concentration de radon et l'incidence des LAM et l'absence d'évidence concernant l'association potentielle entre l'exposition aux RGT et l'incidence des leucémies peuvent résulter de la plus faible variabilité géographique des débits de dose de RGT comparée à celle du radon. En utilisant le coefficient de conversion proposé par Richardson *et al.* (1991), la variation de la dose à la moelle moyenne due au radon a été estimée à 1,32 mSv/an (minimum = 0,12 mSv/an et maximum = 1,44 mSv/an). La dose à la moelle moyenne due aux RGT varie de 0,22 à 0,90 mSv/an (variation de 0,68 mSv/an). L'étendue de variation de la dose due aux RGT est moitié moindre que celle due au radon.

La puissance statistique du test de l'existence d'une association écologique entre l'exposition aux RGT et l'incidence des LAM a été estimée par simulation, en se plaçant sous l'hypothèse que si elle existe, cette association a la même pente (ou 1 fois et demie la pente ou la moitié de la pente) que l'association écologique observée entre le radon et l'incidence des LAM. Sous cette hypothèse et en utilisant 10 000 simulations, la puissance statistique de l'analyse pour mettre en évidence cette association serait de 39% (respectivement 73% et 12%). Ceci pourrait contribuer à expliquer qu'aucune association entre l'exposition aux RGT et l'incidence des leucémies en France n'ait été observée.

#### 6. Conclusion

Les études s'intéressant à la relation entre l'exposition aux rayonnements gamma et l'incidence des leucémies ont fourni des résultats discordants, mais de façon cohérente à la UK Childhood Cancer Study (2002), la présence étude basée sur des données agrégées, ne met pas en évidence d'association écologique entre l'incidence des leucémies et les RGT pour cette étendue de variation (de 0,22 à 0,90 mSv/an). Notre étude renforce l'hypothèse d'une association écologique, positive, modérée entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies qui a été observée par la plupart des études écologiques que se sont intéressées au sujet. Cette association est observée pour les LAM, chez les enfants de moins de 10 ans et l'exposition aux rayonnements gamma n'est pas facteur de confusion pour cette association. Pour progresser dans l'analyse d'une association entre le radon et les leucémies de l'enfant, une étude cas-témoins bien planifiée devra inclure un nombre important de cas et de témoins avec des mesures individuelles du radon et des contrastes d'exposition suffisants.

# Chapitre 2 : Incidence des leucémies de l'enfant à proximité des centrales nucléaires

#### A. Contexte épidémiologique

Aujourd'hui, malgré l'accumulation d'une vingtaine d'années de résultats, l'existence d'un excès de risque de leucémie parmi les enfants vivant à proximité d'un site nucléaire demeure encore fortement controversée. De nombreuses études épidémiologiques ont été réalisées afin d'analyser le risque de leucémie chez les jeunes de 0 à 24 ans à proximité des sites nucléaires. On distingue deux types d'études : les études de type écologique et les études de type analytique.

Dans le cadre des études écologiques, on cherche à déterminer si l'incidence ou la mortalité des leucémies à proximité des sites nucléaires est plus élevée que ne le laissait prévoir l'incidence ou la mortalité de référence. La méthode consiste généralement à diviser la région étudiée en zones (souvent circulaires et concentriques) classées selon leur distance au site considéré et à comparer le nombre de cas observés dans ces zones pendant une période donnée au nombre de cas attendus pour cette même période. Parmi ces études, certaines ne s'intéressent qu'à un seul site nucléaire, et d'autres, souvent appelées « études multi-sites », considèrent plusieurs sites simultanément. La méthodologie d'étude de ces dernières est analogue à celle des études à site unique, cependant le nombre de cas dans les études multi-sites étant plus important, leur puissance statistique est meilleure. D'autre part, il convient de distinguer les études mises en place à la suite du signalement d'un excès de cas (études a posteriori), d'une part, et, d'autre part, les analyses qui ont pour but le test d'une hypothèse établie a priori (études a priori). Les premières cherchent à vérifier l'existence de l'excès signalé et ne permettent pas l'évaluation de la probabilité de rejeter l'hypothèse nulle d'incidence normale des cas. Dans le deuxième cas, au contraire, le choix a priori de la période et de la zone géographique étudiée ainsi que de l'hypothèse testée permettent bien de tester cette hypothèse.

Depuis le début des années 1990, des études analytiques du risque de leucémie aux alentours des sites nucléaires ont été mises en place dans le but de tester des hypothèses

qui permettraient d'expliquer les excès localisés de leucémies qui y ont été observés. Ces études sont généralement effectuées suite à la mise en évidence par une étude écologique d'un excès de cas significatif. Il s'agit le plus souvent d'études cas-témoins.

Tout en évoquant certains résultats d'études analytiques, nous allons surtout nous intéresser aux études écologiques qui ont été mises en place durant ces dernières années, puisque notre étude appartient à cette dernière catégorie. Deux articles de synthèse sur le sujet de l'incidence des leucémies aux alentours des sites nucléaires ont été réalisés par Laurier *et al.* (1999) et Laurier *et al.* (2002). Nous considérerons tout d'abord les études effectuées dans d'autres pays, avant de nous intéresser plus spécifiquement à la France. La figure 17 et la table 16 résument les caractéristiques et les résultats des principales études écologiques multi-sites effectuées.



Figure 17 : Etudes écologiques multi-sites de l'incidence des leucémies chez les enfants résidant à proximité de sites nucléaires

Etude	Pays	Nombre de sites	Période	Ages étudiés	Rayon de la zone	Nombre total de cas/décès ( <i>O</i> )	Nombre total d'attendus ( <i>E</i> )	Incidence ou Mortalité	O/E	Signification
Cook-Mozzaffari <i>et al.</i> , 1989a	Angleterre et Pays de Galles	15	1969-78	0-24 ans	10 miles	4230	3678,3	Μ	1,15	0,01
Hattchouel <i>et al.</i> , 1995	France	13	1968-89	0-24 ans	16 km	69	86,2	М	0,8	NS
Jablon <i>et al.</i> , 1991	2 états aux USA	62	1950-84	0-9 ans	« county »	850	875,2	М	1,03	NS
						577	424,3	I	1,36	0,01
McLaughlin <i>et al.</i> , 1993	Canada (Ontario)	5	1950-87	0-14 ans	25 km	54	46,2	М	1,17	NS
			1964-86	0-14 ans	25 km	95	88,8	Ι	1,07	NS
Michaelis <i>et al.</i> , 1992	RFA	20	1980-90	0-14 ans	15 km	274	258,5	I	1,06	NS
Bithell <i>et al.</i> , 1994	Angleterre et Pays de Galles	23	1966-87	0-14 ans	25 km	3694	3726,6	I	0,99	NS
		6 témoins				406	397,4	I	1,02	NS
Waller <i>et al.</i> , 1995	Suède	4	1980-90	0-15 ans		656		I		NS
Sharp <i>et al.</i> , 1996	Ecosse	7	1968-93	0-14 ans	25 km	399	410,91	I	0,97	NS
Kaatsch <i>et al.</i> , 1998	Allemagne		1991-95	0-14 ans	15 km	2390	2390,0	I	1,00	NS

 Table 16 : Etudes écologiques multi-sites sur la mortalité (première partie de la table) et/ou l'incidence (deuxième partie de la table)

 des leucémies chez les enfants résidant à proximité de sites nucléaires

#### 1. Etudes réalisées dans d'autres pays

Un exemple, très connu du grand public et encore fréquemment cité dans le monde scientifique, de l'intervention des médias dans ce type d'études est le documentaire télévisé diffusé en 1983 en Grande-Bretagne annonçant la découverte d'un cluster important de cas de leucémie chez des enfants habitant le village de Seascale (7 cas enregistrés entre 1955 et 1984 pour moins de 1 attendu) (Black, 1984). Ce village étant situé à trois kilomètres au sud du site de retraitement de déchets nucléaires de Sellafield (dans le Nord-Ouest de l'Angleterre), les auteurs de cette étude ont attribué l'excès de cas aux rejets radioactifs du site. Plusieurs études ont par la suite confirmé l'existence dans ce village d'un excès important de cas par rapport au nombre de cas attendus, qui persiste également dans le temps, sans que les raisons de cet excès aient pu être identifiées (COMARE, 1996). En effet, une étude a entrepris une reconstruction quantitative des doses estimées de rayonnements ionisants à la moelle pour les individus de 0 à 25 ans habitant le village de Seascale (Simmonds, 1995). D'après ces estimations, le nombre de cas attribuables à l'exposition à des rayonnements ionisants toutes sources confondues était de 0,46 et celui attribuable aux rejets du site de Sellafield était de 0,05, comparé aux 12 cas observés à Seascale entre 1955 et 1992.

Un second cluster a été rapporté en 1986 en Ecosse autour du site de retraitement des déchets de Dounreay (COMARE, 1988). La persistance de ce cluster a également été confirmée même si le risque relatif a tendance à diminuer avec le temps (Sharp, 1996). Un troisième cluster a été observé en 1987 autour des deux arsenaux nucléaires de Aldermaston et Burghfield en Angleterre qui semble persister dans le temps mais le risque est plus faible (COMARE, 1989). Des analyses avec estimation des doses reçues, comparables à celles faites à Seascale, ont été effectuées à Dounreay et ont entraîné des conclusions semblables. Les modèles d'estimation des risques utilisés reposent sur des suppositions et il est difficile de quantifier les marges d'incertitudes qui leur sont associées. Cependant ces résultats tendent à montrer que l'hypothèse d'un effet des expositions environnementales aux radiations ionisantes ne permet pas d'expliquer les excès de cas observés parmi les jeunes autour de ces sites nucléaires.

En Allemagne, entre 1990 et 1991, 5 cas de leucémie pour 0,12 cas attendus ont été diagnostiqués chez les enfants de moins de 15 ans résidant dans le village de Elbmarsch à quelques kilomètres de la centrale nucléaire de Krümmel (Schleswig-Holstein) (Grosche *et al.*, 1992). Cet excès persiste dans le temps (Grosche *et al.*, 1999).

Une des premières études multi-sites à grande échelle a porté sur les variations géographiques de la mortalité par leucémie des 0-24 ans en Angleterre et au Pays de Galles entre 1969 et 1978 en relation avec la proximité de 15 centrales nucléaires (Cook-Mozaffari *et al.*, 1989a). Un excès de 15% de la mortalité par leucémie (et en particulier la mortalité par LAL : 21%) des 0-24 ans a été relevé dans les districts ayant au moins 0,1% de leur population vivant à moins de 10 miles d'un site (p=0,01). Cependant, aucune tendance du risque relatif en fonction de la distance aux sites n'a été mise en évidence. Les auteurs concluent donc que leur étude n'a pas montré de lien entre l'excès de risque observé et les rejets des centrales nucléaires.

En 1991, Jablon et al. ont entrepris une étude aux Etats-Unis comparant la mortalité par leucémie de 1950 à 1984 dans 107 « counties » (zones administratives américaines) comprenant ou avoisinant des centrales nucléaires à celle de 292 « counties » témoins, ainsi qu'une étude de l'incidence des leucémies dans deux états, le Connecticut et l'Iowa. L'étude n'a pas mis en évidence d'excès de mortalité par leucémie des 0-9 ans dans les « counties » proches des sites nucléaires par rapport aux « counties » témoins. De plus, le risque relatif de mortalité par leucémie des 0-9 ans du groupe « proche » par rapport au groupe « témoin » est légèrement plus élevé avant la mise en service industriel des sites (1.08) qu'après (1,03). Concernant l'étude de l'incidence, une seule des quatre centrales étudiées présente un SIR plus élevé et significatif de 1,55 (44 cas observés, p<0,01) après la mise en service, qui existe cependant déjà avant la mise en service du site (SIR=1,19, 49 cas, non significatif). Pour les quatre sites ensemble, toujours chez les 0-9 ans, le SIR est passé de 1,13 (non significatif) avant les mises en service à 1,36 (p<0,01) après. Les auteurs ont cependant conclu que leur étude ne met pas en évidence d'excès de risque de leucémie autour des sites nucléaires, en mentionnant toutefois une limite de leur étude. En effet, la taille relativement importante des unités géographiques considérées ne permet

vraisemblablement pas de mettre en évidence un excès de cas dans le voisinage immédiat d'un site nucléaire donné.

Une étude écologique a été mise en place pour comparer les taux de mortalité et d'incidence de leucémie des enfants de 0 à 14 ans résidant à moins de 25 km des 5 sites nucléaires de la province d'Ontario au Canada avec les taux pour l'ensemble de la province pour les années 1950 à 1987 (McLaughlin *et al.*, 1993). Il n'a pas été mis en évidence d'excès significatif de cas de leucémie. Les auteurs invitent cependant à la prudence dans l'interprétation de ces estimations puisque les sites étudiés sont de types différents et ont donc potentiellement des émissions de nature et de quantité différentes. Enfin, les risques de leucémie sont comparables avant et après la mise en service du site de Pickering (seul site pour lequel cette analyse a été faite).

En 1994, une étude d'incidence faisant appel à de nouvelles méthodes statistiques a été mise en œuvre en Grande-Bretagne par Bithell *et al.*. Pour la quasi-totalité des sites (21 sites sur 23), le rapport des cas de leucémie observés sur les cas attendus (O/E) n'est pas significativement supérieur à 1, les deux exceptions étant les sites de Sellafield (O/E=1,30, p=0,00002) et de Burghfield (O/E=1,10, p=0,031). Ainsi, malgré le raffinement des méthodes utilisées, aucune augmentation générale du nombre de leucémies et de lymphomes non-Hodgkiniens autour des installations nucléaires n'a été mise en évidence dans cette étude. Excepté dans le cas du site de Sellafield, l'hypothèse d'un risque lié à la distance n'a pas non plus été confirmée.

Dans une étude sur la distribution géographique de l'incidence des leucémies en Suède (Waller *et al.*, 1995), un cluster de deux cas de leucémie parmi les enfants de 0 à 15 ans a été détecté par une des méthodes utilisées près du site nucléaire de Forsmark, mais n'a pas été confirmé par les deux autres méthodes. Les auteurs ont conclu que la probabilité d'un cluster de leucémies n'est pas plus élevée autour des quatre sites nucléaires étudiés que dans le reste du pays.

L'étude de Sharp *et al.* (1996) en Ecosse a observé plus de cas qu'attendu dans trois des 7 sites nucléaires étudiés, mais la différence observée n'est significative (9 cas, 4,53 attendus,

*O/E*=1,99, p=0,03) que dans le cas du site de retraitement des déchets nucléaires de Dounreay. Pour aucun des sites (même celui de Dounreay), le test linéaire du score n'a indiqué de tendance du risque avec la distance.

En Allemagne, une étude de l'incidence des leucémies basée sur 20 sites nucléaires comparés à 20 sites témoins n'a pas montré d'excès de cas de leucémie parmi les enfants âgés de moins de 15 ans habitant à moins de 15 km d'un site nucléaire (Michaelis *et al.*, 1992). Les auteurs ont cependant observé un risque plus élevé parmi les enfants âgés de moins de 5 ans habitant à moins de 5 km des sites ayant été mis en service avant 1970 (p=0,02). Cet excès a été attribué à une incidence particulièrement basse dans les zones témoins. Une analyse plus récente portant sur des données de 1991 à 1995 n'a pas pu reproduire ces résultats (Kaatsch *et al.*, 1998). Les mêmes auteurs ont effectué une analyse poolée, rassemblant les deux études (1980-1995) et basée sur 2390 cas. Elle a conduit à un risque relatif de 1,00 pour les leucémies aiguës (95% IC = [0,87-1,16]) (pour des enfants de moins de 15 ans vivant à moins de 15 km d'un site). Les auteurs ont donc conclu que sur la base de ces études, l'incidence des leucémies chez les enfants n'est pas plus élevée autour des sites nucléaires.

#### 2. Etudes réalisées en France

Malgré la prépondérance de la production nucléaire en France, seules deux études multisites publiées ont porté sur la mortalité par leucémie aux alentours des centrales nucléaires (Hill et Laplanche, 1992 – Hattchouel *et al.*, 1995). La première n'a pas mis en évidence d'excès de la mortalité par leucémie parmi les personnes de moins de 25 ans habitant à proximité des 6 sites nucléaires considérés dans l'étude (tous mis en service avant 1975). Hattchouel *et al.* ont étendu le champ de l'étude précédente en y ajoutant 7 sites nucléaires dont les mises en service vont de 1975 à 1985 et en incluant, en plus des données de mortalité de la période 1968-1987, celles des années 1988 et 1989, qui n'étaient pas disponibles lors de la mise en place de la première étude. Cette étude n'a trouvé aucun excès de la mortalité par leucémie entre 1968 et 1989 parmi les jeunes de 0 à 25 ans

résidant autour des 13 sites nucléaires étudiés. Aucune différence entre les sites de retraitement de déchets et les sites de production et aucune tendance linéaire du risque avec l'accroissement de la distance du site n'ont été relevées.

Une étude de la mortalité par leucémie chez les enfants a été réalisée à proximité du site de Marcoule (usine de retraitement du combustible irradié). Elle n'a pas mis en évidence d'excès de mortalité (Challeton de Vathaire et al., 1998). Une autre étude à proximité de ce site n'a pas mis en évidence d'excès d'incidence des leucémies de l'enfant (Bouges et al., 1999). L'usine de retraitement du combustible irradié de La Hague (Nord Cotentin) a été étudiée de façon intensive (Dousset, 1989 - Viel et Richardson, 1990 - Hill et Laplanche, 1992 - Viel et al., 1993, 1995 - Pobel and Viel, 1997 - Guizard et al., 1997, 2001 - Boutou et al., 2002). Entre 1989 et 1992, trois études ont examiné la mortalité par leucémie chez les jeunes de 0 à 25 ans résidant à proximité de l'usine de La Hague : elles n'ont pas montré d'excès de mortalité par leucémie (Dousset, 1989 - Viel et Richardson, 1990 - Hill et Laplanche, 1992). En 1993, une étude d'incidence chez les moins de 25 ans entre 1978 et 1990 n'a pas trouvé d'excès de risque à proximité du site, ni de gradient avec la distance (Viel et al., 1993). En 1995, la même équipe (Viel et al., 1995) a continué le suivi jusqu'en 1992 et a relevé un excès de cas de leucémie à la limite de la signification à moins de 10 km du site de retraitement des déchets nucléaires de La Hague (4 cas, O/E=2,8, p=0,06). Cette étude, ainsi qu'une étude cas-témoins (Pobel et Viel, 1997) mettant en cause la fréquentation des plages et la consommation de fruits de mer, ont conduit les auteurs à conclure à l'existence d'arguments convaincants suggérant une relation causale entre l'exposition environnementale aux rayonnements ionisants et le risque de leucémie. Ces conclusions ont toutefois soulevé une vive polémique dans le monde scientifique : la méthodologie utilisée dans l'étude (petite taille d'échantillon, biais potentiels) et les différences entre les résultats réellement obtenus et les conclusions tirées ont remis l'étude en question. Les études commissionnées par les pouvoirs publics suite à ces polémiques n'ont pas confirmé l'excès de cas de leucémie chez les jeunes à proximité du site de La Hague. Une étude radioécologique a notamment montré que les doses très faibles reçues par la population suite aux rejets des sites nucléaires de la région du Nord-Cotentin (où est

situé le site de La Hague) ne peuvent expliquer les cas de leucémie observés (GRNC, 1999 – Laurier *et al.*, 2000 – Rommens *et al.*, 2000).

Une étude récente de l'incidence des leucémies de l'enfant autour de tous les sites nucléaires français n'a pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence des leucémies de l'enfant à proximité des 29 principaux sites nucléaires pendant la période 1990-1998, ni de tendance du *SIR* avec une augmentation de la distance au site pour tous les enfants de moins de 15 ans (White-Koning *et al.*, 2004). En comparaison avec cette étude, la présente étude inclut trois années d'observations supplémentaires (1990-2001) et est fondée non plus sur la seule distance au site mais sur une estimation de la dose due aux rejets radioactifs gazeux des sites en fonctionnement normal.

### 3. Etudes réalisées autour de sites envisagés pour la construction d'un site nucléaire

Trois des études multi-sites déjà citées (Cook-Mozaffari *et al.*, 1989b – Michaelis *et al.*, 1992 – Bithell *et al.*, 1994) ont également considéré la fréquence des leucémies de l'enfant près de sites où la construction d'un site nucléaire a été envisagée mais non entreprise. Dans l'étude de Cook-Mozaffari *et al.*, le risque relatif de leucémie de l'enfant autour de ces sites (1,14) est presque identique à celui observé près des installations nucléaires existantes (1,16). Dans l'étude de Michaelis *et al.*, le risque relatif autour des sites potentiels est légèrement plus élevé que celui autour des sites nucléaires en fonctionnement. Enfin, l'étude de Bithell *et al.* n'a révélé aucun excès de cas de leucémie.

#### 4. Conclusion

Des excès de risque de leucémie ont été rapportés parmi les jeunes de 0 à 24 ans résidant autour des sites nucléaires, en particulier en Grande-Bretagne à proximité de l'usine de retraitement du combustible irradié de Sellafield (COMARE, 1996), en Ecosse aux alentours de l'usine de retraitement du combustible irradié de Dounreay (COMARE, 1988) et en Allemagne à proximité de la centrale nucléaire de Krümmel (Grosche *et al.*, 1999). Cependant, les études systématiques de l'incidence des leucémies autour de l'ensemble des sites nucléaires d'un pays n'ont pas mis en évidence d'excès de risque, ni d'augmentation de l'incidence des leucémies autour de tous les sites avec la distance au site (Laurier *et al.*, 1999, 2002 – White-Koning *et al.*, 2004).

Cependant, en raison des excès de cas observés pour certains âges ou à certaines distances des sites détectés dans quelques études, des incertitudes subsistent sur les effets des radiations à faibles doses liées au fonctionnement normal des installations nucléaires.

#### 5. Objectifs de l'étude

Les études épidémiologiques de l'incidence des leucémies de l'enfant autour des sites nucléaires ont analysé l'incidence comme une fonction de la distance aux sites, sans tenir compte d'informations sur les niveaux ou la distribution géographique de la dose due aux rejets radioactifs gazeux des sites (Laurier *et al.*, 1999). Cependant, une telle approche peut conduire à des regroupements inappropriés d'unités géographiques étudiées sur la base de la distance au site. En effet, la dispersion des radionucléides n'est généralement pas la même dans toutes les directions (isotropie), elle ne décroît pas linéairement avec la distance et les niveaux de dose ne sont pas les mêmes pour tous les sites. La présente étude s'intéresse pour la première fois à l'incidence des leucémies de l'enfant (1990-2001) à proximité des sites nucléaires français en considérant un zonage géographique défini à partir d'estimations de la dose à la moelle délivrée à la population due aux rejets radioactifs gazeux des sites nucléaires en fonctionnement normal dans l'environnement.

En France, les niveaux de la contamination environnementale sont généralement en dessous des limites de détection de l'enregistrement en routine. C'est pourquoi les doses ont été estimées à partir de données enregistrées concernant les rejets et d'une modélisation mathématique du transfert des radionucléides dans l'environnement. Cette approche est utilisée dans le domaine de la réglementation pour estimer les doses des groupes critiques de la population dans le contexte des procédures d'autorisation de rejet (Chartier *et al.*, 2002). Dans cette étude, cette approche a été adaptée pour estimer la distribution
géographique des doses dues aux rejets radioactifs gazeux dans des carrés de 40 km centrés sur 23 sites nucléaires français et pour définir un zonage spatial basé sur l'ordre de grandeur des doses.

# **B.** Résultats

Dans la table 17 figure la distribution des cas de leucémie observés et attendus et des *SIR* par catégorie de dose estimée pour l'ensemble des 18 Centres Nucléaires de Production d'Electricité (CNPE) et pour l'ensemble des 23 sites. Le nombre total de cas de leucémie observés (O = 750) à proximité des 23 sites est plus faible que le nombre de cas attendus (E = 795,01) mais de façon non significative (*SIR* = 0,94, 95% IC = [0,88-1,01]).

	Dose à la moell				/			
	Classes	Exposition moyenne	Nombre de communes	0	Е	SIR	IC 95%	p (unilatéral)
18 CNPE	< 0,045	0,022	594	99	102,5	0,97	[0,79-1,18]	0,39
	0,045-0,072	0,057	261	22	28,0	0,78	[0,49-1,19]	0,15
	0,072-0,316	0,143	553	95	88,4	1,07	[0,87-1,31]	0,25
	0,316-1,0	0,544	130	23	25,5	0,90	[0,57-1,35]	0,35
	≥ 1,0	2,09	45	3	8,58	0,35	[0,07-1,02]	0,03
	Total 18 CNPE		1583	242	253,0	0,96	[0,84-1,08]	0,26
23 sites	< 0,045	0,021	877	242	262,3	0,92	[0,81-1,05]	0,11
	0,045-0,072	0,057	357	261	269,0	0,97	[0,86-1,10]	0,33
	0,072-0,316	0,141	636	203	211,1	0,96	[0,83-1,10]	0,30
	0,316-1,0	0,553	171	37	41,6	0,89	[0,63-1,23]	0,27
	≥ 1,0	2,13	66	7	10,9	0,64	[0,26-1,32]	0,15
	Total 23 sites		2107	750	795,0	0,94	[0,88-1,01]	0,06

Table 17 : Distribution des nombres de cas de leucémie aiguë observés (*O*) et attendus (*E*) chez les enfants de moins de 15 ans par catégorie de dose estimée due aux rejets radioactifs gazeux au voisinage de l'ensemble des 18 CNPE et de l'ensemble des 23 sites nucléaires en France (1990-2001)

Si l'on considère l'ensemble des 18 CNPE ou l'ensemble des 23 sites, aucune hétérogénéité des cinq classes de dose n'a été mise en évidence. Aucune tendance du *SIR* avec l'augmentation de la dose n'a été observée, que la dose soit considérée de manière qualitative ou quantitative. Lorsque l'on considère les 18 CNPE, le *SIR* le plus élevé (1,07) correspond à la classe de dose intermédiaire (0,072-0,316  $\mu$ Sv/an), le *SIR* le plus faible (0,35) correspond à la classe de dose la plus élevée (≥ 1,0  $\mu$ Sv/an) et tous les autres *SIR* 

sont inférieurs à 1. Lorsque l'on considère l'ensemble des 23 sites, tous les *SIR* sont inférieurs à 1 : le *SIR* le plus élevé (0,97) correspond à la classe de dose 0,045-0,072  $\mu$ Sv/an et le *SIR* le plus faible (0,64) correspond à la classe de dose la plus élevée ( $\geq$  1,0  $\mu$ Sv/an).

Le test du rapport de vraisemblance et le test du Khi-2 de Pearson ont mis en évidence une hétérogénéité significative entre les 23 sites (p = 0,025 et p = 0,027 respectivement). Un excès de cas significatif a été observé pour Chinon (O = 20, SIR = 1,83, 95% IC = [1,12-2,83]) et deux déficits de cas significatifs ont été trouvés pour Fessenheim (O = 17, SIR = 0,50, 95% IC = [0,29-0,80]) et pour Pierrelatte/Tricastin (O = 6, SIR = 0,41, 95% IC = [0,15-0,90]). Si l'on utilise la correction de Bonferroni pour tenir compte de la multiplicité des tests (23 comparaisons), ni l'excès de cas, ni les déficits ne restent significatifs. La correction de Bonferroni étant conservative, il convient d'être prudent quant à l'interprétation de cet excès et de ces déficits de cas.

Les tests sont largement influencés par le site de Saclay qui se situe près de Paris et qui inclut la majorité des cas. C'est pourquoi les principales analyses ont été reconduites sur les 22 sites restants, en excluant Saclay. Ces 22 sites regroupent 292 cas de leucémie observés pour un nombre de cas attendus de 310,88 (SIR = 0.94, 95 %IC = [0.83-1.05]). Aucune hétérogénéité des cinq classes de dose et aucune tendance du SIR avec une augmentation de la dose estimée n'ont été mises en évidence.

Dans la table 18 figure la distribution des cas de leucémie observés et attendus et des *SIR* par catégorie de dose estimée pour chacun des 23 sites. Aucune hétérogénéité des cinq classes de dose et aucune tendance du *SIR* avec une augmentation de la dose estimée n'ont été mises en évidence pour aucun des 23 sites. Le test du rapport de vraisemblance basé sur un modèle de régression de Poisson ne montre pas d'hétérogénéité significative entre les pentes de régression de l'incidence des leucémies sur la dose estimée pour chacun des 23 sites séparément (p = 0,46). L'estimation commune de ces pentes n'est pas significativement différente de 0 : exp  $\hat{\beta} = 0,83$  pour 1 µSv/an (95% IC = [0,58-1,20]) avec  $\hat{\beta}$  coefficient de régression associé à la dose estimée.

# Table 18 : Distribution des nombres de cas de leucémie aiguë observés (*O*) et attendus (*E*) chez les enfants de moins de 15 ans par catégorie de dose estimée due aux rejets radioactifs gazeux au voisinage de chacun des 23 sites nucléaires en France (1990-2001)

	-	Dose estimée (µSv/an)												
Sites Nucléaires (année <sup>a</sup> )	Nb	<	0,045	0,04	5-0,072	0,07	2-0,316	0,3	316-1,0		≥ 1,0	т	otal	
	COM	0	Е	0	Е	0	Е	0	Е	0	Е	0	Е	
Centres Nucléaires de Production d'Electricité (CNPE)														
Belleville (1987)	58	1	0,79	2	0,63	3	2,82	0	0,34	0	0,11	6	4,68	
Bugey (1979)	132	9	8,46	6	5,11	15	10,70	1	1,11	0	0,39	31	25,77	
Cattenom (1986)	122	4	1,48	1	1,92	13	14,83	6	8,69	0	0,58	24	27,50	
Chinon (1987)	88	9	4,85	1	1,11	7	3,30	3	1,31	0	0,32	20	10,90	
<b>Chooz</b> ( <i>1997</i> )	22	1	0,52	0	0,30	1	0,51	0	0,07	0	0,03	2	1,44	
Civaux (1999)	58	3	0,99	0	0,19	0	0,51	0	0,03	0	0,02	3	1,75	
Cruas (1983)	93	7	4,83	1	0,43	4	2,69	2	1,98	2	3,34	16	13,26	
Dampierre (1980)	51	2	0,77	0	1,50	4	3,12	0	0,49	0	0,15	6	6,02	
Fessenheim (1977)	69	17	31,86	0	0,53	0	1,35	0	0,20	0	0	17	33,94	
Flamanville (1985)	27	0	0,43	0	0,57	0	0,36	2	0,54	0	0,32	2	2,22	
Golfech (1990)	110	1	2,32	1	3,57	2	3,40	1	0,52	0	0,54	5	10,35	
Gravelines (1980)	63	7	12,05	2	1,35	19	18,75	1	4,66	1	1,49	30	38,30	
Le Blayais (1981)	89	1	0,72	0	1,69	5	3,34	1	1,09	0	0	7	6,84	
Nogent (1987)	121	2	2,84	0	2,23	1	1,78	2	0,90	0	0	5	7,75	
Paluel (1984)	127	0	1,34	1	0,98	4	4,66	0	0,50	0	0,54	5	8,01	
<b>Penly</b> ( <i>1990</i> )	133	7	4,20	3	1,81	5	5,36	0	0,36	0	0,33	15	12,06	
St Alban (1985)	143	16	16,18	1	1,62	8	7,84	3	2,28	0	0,32	28	28,24	
St Laurent (1981)	77	12	7,87	3	2,47	4	3,08	1	0,47	0	0,11	20	13,99	
Total CNPE	1583	99	102,49	22	28,03	95	88,39	23	25,54	3	8,58	242	253,03	
SIR⁵		(	0,97		0,78		1,07		0,90		0,35	(	0,96	
[95%IC] <sup>c</sup>		[0,7	9-1,18]	[0,4	9-1,19]	[0,8	7-1,31]	[0,5	57-1,35]	[0,	07-1,02]	[0,8	4-1,08]	
<b>Pierrelatte/Tricastin</b> ( <i>1980</i> )	78	2	4,10	0	1,66	3	6,26	1	2,45	0	0	6	14,47	
Total CNPE + Pierrelatte/Tricastin	1661	101	106,59	22	29,69	98	94,65	24	27,99	3	8,58	248	267,49	
SIR <sup>♭</sup>		(	0,95		0,74		1,04		0,86		0,35	(	0,93	
[95% IC] <sup>c</sup>		[0,7	7-1,15]	[0,4	6-1,12]	[0,8	4-1,26]	[0,5	55-1,28]	[0,	07-1,02]	[0,8	2-1,05]	
Autres sites:														
Cadarache (1963)	47	7	6,18	1	0,90	3	1,52	0	0,14	0	0	11	8,74	
La Hague (1967)	43	0	0	0	0	0	0	10	8,15	3	1,81	13	9,97	
Romans-sur-Isère	114	20	24,68	0	0	0	0	0	0	0	0	20	24,68	
Saclay (1950)	242	114	124,88	238	238,45	102	114,96	3	5,32	1	0,52	458	484,13	
<b>Sous-total</b> (CNPE et autres sites sauf Saclay)	1865	128	137,45	23	30,59	101	96,16	34	36,28	6	10,39	292	310,88	
SIR <sup>♭</sup>		(	0,93		0,75		1,05		0,94		0,58	(	0,94	
[95% IC] <sup>c</sup>	ری [0,78-1,11]		8-1,11]	[0,48-1,13]		[0,86-1,28]		[0,6	[0,65-1,31]		[0,21-1,26]		[0,83-1,05]	
Total (CNPE et autres sites)	2107	242	262,34	261	269,04	203	211,12	37	41,60	7	10,91	750	795,01	
SIR⁵		(	0,92		0,97	(	0,96		0,89		0,64	(	0,94	
[95% IC] <sup>c</sup>		[0,8	1-1,05]	[0,8	86-1,10]	[0,8	3-1,10]	[0,6	63-1,23]	[0,:	26-1,32]	[0,8	8-1,01]	

<sup>a</sup> Première année de mise en service - <sup>b</sup> SIR = Standardized Incidence Ratio = O/E - <sup>c</sup> [95% IC] = intervalle de confiance à 95% du SIR - <sup>d</sup> Nombre de communes

La table 19 montre la distribution des nombres de cas de leucémie observés et attendus et du *SIR* par catégorie de dose estimée, pour chaque classe d'âge (0-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans). Aucune hétérogénéité des cinq classes de dose n'a été mise en évidence pour aucune des classes d'âge. Aucune tendance du *SIR* avec l'augmentation de la dose n'a été observée, que la dose soit considérée de manière qualitative ou quantitative, pour aucune des classes d'âge, que l'on considère l'ensemble des 18 CNPE, des 23 sites ou les 22 sites.

Dose es (µSv/	ose estimée (µSv/an) < 0,045		0,045 - 0,072	0,072 - 0,316	0,316 - 1,0	≥ 1,0	Total
0-4 ans							
	0	111	149	110	19	5	394
	Е	134,60	145,01	109,39	20,69	5,38	415,08
	SIR	0,82	1,03	1,01	0,92	0,93	0,95
	95% IC	[0,68-0,99]	[0,87-1,21]	[0,83-1,21]	[0,55-1,43]	[0,30-2,17]	[0,86-1,05]
5-9 ans							
	0	72	71	52	6	1	202
	Е	76,81	75,63	61,02	12,49	3,27	229,22
	SIR	0,94	0,94	0,85	0,48	0,31	0,88
	95% IC	[0,73-1,18]	[0,73-1,18]	[0,64-1,12]	[0,18-1,05]	[0,01-1,70]	[0,76-1,01]
10-14 ans							
	0	59	41	41	12	1	154
	Е	50,93	48,40	40,71	8,42	2,25	150,71
	SIR	1,16	0,85	1,01	1,42	0,44	1,02
	95% IC	[0,88-1,49]	[0,61-1,15]	[0,72-1,37]	[0,74-2,49]	[0,01-2,47]	[0,87-1,20]

Table 19 : Distribution des nombres de cas de leucémie aiguë observés (O) et
attendus (E) chez les enfants de moins de 15 ans par classe d'âge et par catégorie de
dose estimée due aux rejets radioactifs gazeux au voisinage de chacun des 23 sites
nucléaires en France (1990-2001)

SIR = Standardized Incidence Ratio = O/E; 95% IC = Intervalle de confiance à 95% du SIR

Aucune hétérogénéité des cinq classes de dose et aucune tendance du *SIR* avec une augmentation de la dose estimée considérée qualitativement ou quantitativement n'ont été mises en évidence pour aucune période (1990-1995 ou 1996-2001), pour aucun type de leucémie (LAL ou LAM), en considérant l'ensemble des 18 CNPE ou l'ensemble des 23 sites. Les principales analyses ont été reconduites en utilisant une référence interne : les résultats demeurent inchangés.

# **C.** Discussion

### 1. Synthèse des résultats

Le nombre de cas de leucémie aiguë observés (O = 750) dans un carré de 40 km centré sur un des 23 sites nucléaires considérés entre 1990 et 2001 est plus faible qu'attendu (E =795,01) mais de façon non significative (SIR = 0.94, 95 %IC = [0.88-1.01]). Le SIR n'est supérieur à 1 dans aucune des cinq catégories de dose estimée. Aucune tendance du SIRavec une augmentation de la dose estimée n'a été mise en évidence pour tous les enfants de moins de 15 ans ou pour chacune des classes d'âge étudiées (0-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans).

#### 2. Comparaison avec la littérature

Les résultats de notre étude sont cohérents avec ceux des études épidémiologiques qui se sont intéressées à l'incidence des leucémies de l'enfant à proximité de l'ensemble des sites nucléaires d'un pays en utilisant la distance aux sites comme indicateur d'exposition et qui n'ont pas mis en évidence d'augmentation de l'incidence des leucémies à proximité des sites nucléaires (Laurier *et al.*, 1999 – White-Koning *et al.*, 2004)

D'après les données de la littérature sur les effets de l'exposition aux radiations ionisantes, aucun effet significatif associé à de si faibles doses ne peut être observé (UNSCEAR, 2000). L'absence d'excès de risque ou de tendance associés aux doses estimées dues aux rejets radioactifs gazeux des sites en fonctionnement normal dans notre étude n'est donc pas surprenante.

# 3. Limites de la méthode d'estimation de l'exposition

Les estimations des doses reposent sur une méthode simple mais la démarche comporte de nombreuses étapes qui impliquent de nombreuses données, hypothèses et approximations. Les résultats doivent donc être considérés comme donnant des ordres de grandeur des doses permettant le classement des communes entre elles, mais ne peuvent en aucun cas prétendre à une dosimétrie exacte. Des imprécisions sur les doses estimées ne peuvent être exclues. Cependant, comme la même méthodologie a été utilisée pour tous les sites nucléaires, s'il existe des erreurs dans le modèle ou sur des paramètres génériques, alors les doses estimées seraient uniformément augmentées ou diminuées, le zonage géographique resterait le même et les résultats des analyses seraient inchangés. Inversement, des imprécisions concernant des caractéristiques locales des sites (principalement les conditions météorologiques), pourraient conduire à un zonage incorrect. Néanmoins, ces données météorologiques proviennent de mesures réalisées sur plusieurs années, elles peuvent donc être considérées comme relativement précises. Le zonage géographique basé sur les doses estimées et utilisé dans notre étude semble donc correct.

Pour les CNPE et les sites de Cadarache, Saclay, Romans-sur-Isère et Pierrelatte, il a été fait l'hypothèse d'un rejet à une hauteur nulle. Dans la réalité, la hauteur des cheminées des différentes installations varie entre 10 et 70 mètres environ. Compte tenu du fait que les cheminées dépassent de peu le bâtiment réacteur et de la présence de bâtiments proches, il a été considéré que le panache est « rabattu » dans le champ proche du point de rejet ; ceci conduit à considérer le rejet comme étant au sol. Pour le site de La Hague, la hauteur de la cheminée est égale à 100 mètres : un rejet au sol ne peut être considéré et la hauteur de rejet réelle a été prise en compte. Le fait de considérer le rejet au sol plutôt qu'à la hauteur réelle est discutable et l'effet est d'autant plus grand que la hauteur est grande et que les populations sont situées dans le champ proche du site. Cette hypothèse a conduit à surestimer les doses et ce d'autant plus que la distance au site est faible, mais elle n'affecte pas outre mesure le gradient géographique, élément majeur de la modélisation.

Aucune estimation des rejets réels de carbone 14 ne figure dans les dossiers de Demande d'Autorisation de Rejets et de Prélèvements d'Eau (DARPE) des CNPE. Faute de pouvoir disposer de ces rejets, ce sont donc les limites de rejet demandées par l'exploitant dans les dossiers DARPE des CNPE qui ont été prises en compte. Ces valeurs surestiment vraisemblablement la contribution du carbone 14 à la dose estimée.

Ces doses ont été estimées pour les adultes car une étude de sensibilité a montré que les doses estimées sont approximativement les mêmes pour tous les âges considérés.

La méthode d'estimation des doses est basée sur des données de rejets récentes (fin des années 1990). La gestion des rejets gazeux des sites nucléaires a été améliorée au cours du temps ; les activités rejetées dans les années 1980 sont bien supérieures à celles des années 1990. Les rejets réels annuels moyens types sont illustratifs de la période 1996-2000. Etant inférieurs aux rejets moyens des années 1980, les utiliser pour l'ensemble de la période de fonctionnement des CNPE conduirait très vraisemblablement à une sous-estimation des rejets réels des CNPE sur l'ensemble de leur période de fonctionnement. Par contre, ils correspondent assez bien à la période de diagnostic des leucémies (1990-2001).

D'autres contributions à la dose totale de radiation pourraient être prises en compte : les radiations provenant directement des installations nucléaires ainsi que leurs rejets liquides. Les radiations provenant directement des sites sont mineures et peuvent être négligées. Les doses dues aux rejets liquides sont probablement du même ordre de grandeur que celles dues aux rejets gazeux mais elles peuvent être considérées comme homogènes au niveau géographique auquel nous avons étudié les rejets gazeux. En effet, elles n'ont pas de logique géographique : elles dépendent principalement des habitudes agricoles locales, des chaînes de collecte et de distribution des aliments ainsi que des comportements individuels (baignade, pêche, consommation d'aliments contaminés par irragation par des cours d'eau). Les doses dues aux rejets liquides des sites nucléaires ne peuvent pas être estimées dans notre étude mais nous avons considéré que les doses estimées dues aux rejets gazeux donnaient une classification correcte des communes. De plus, des analyses tenant compte du type d'environnement des sites (mer, cours d'eau, étang) ne modifient pas les résultats.

# 4. Avantages à utiliser des doses estimées

Les études épidémiologiques de l'incidence des leucémies de l'enfant à proximité des sites nucléaires ont analysé l'incidence comme une fonction de la distance aux sites. Cependant, la dispersion des radionucléides n'est généralement pas isotrope, les doses estimées ne décroissent pas linéairement avec la distance et les niveaux de dose ne sont pas les mêmes pour tous les sites. La méthode de zonage basée sur les doses permet d'estimer la vraie

distribution spatiale de l'agent carcinogène dans l'environnement même si cette méthode repose sur des ordres de grandeur des doses (Morin et Backe, 2002, 2003). A cause de caractéristiques topologiques et météorologiques, les zones définies à partir des estimations des doses sont très différentes de cercles concentriques centrés sur les sites (Morin et Backe, 2002, 2003). La dose estimée et la distance sont corrélées négativement et significativement (coefficient de corrélation des rangs de Spearman  $\rho = -0,58$ , p<10<sup>-4</sup>), mais il reste une importante variabilité de la dose dans chaque bande concentrique de 5 km (0-5 km, 5-10 km, 10-15 km et 15-20 km) comme le montre la figure 18.



Figure 18 : Relation entre la dose à la moelle estimée et la distance au site

Le contraste de la dose moyenne entre la catégorie de dose la plus faible et la catégorie de dose la plus élevée (étendue : 2,11  $\mu$ Sv/an et rapport : 106) est beaucoup plus important que le contraste maximal entre les bandes concentriques 0-5 km et 15-20 km (étendue : 1,16  $\mu$ Sv/an et rapport : 30).

# 5. Doses estimées autour des sites et doses estimées dues aux radiations ionisantes d'origine naturelle

La dose à la moelle estimée attribuable aux rejets radioactifs gazeux délivrée à la population est très faible pour toutes les communes situées dans un carré de 40 km centré sur les sites considérés (dose moyenne inférieure à 0,20  $\mu$ Sv/an et dose maximale de quelques microSieverts). En comparaison, la dose à la moelle due aux radiations ionisantes d'origine naturelle (radon, rayonnements gamma d'origine tellurique, rayons cosmiques, ingestion de radionucléides) a été estimée à 2 700  $\mu$ Sv/an pour les enfants (Billon *et al.*, 2005 – Evrard *et al.*, 2005, 2006). La dose à la moelle due aux examens médicaux a été approximativement estimée à 740  $\mu$ Sv/an (Rommens *et al.*, 2001). La dose à la moelle moyenne due aux rejets radioactifs gazeux estimée pour les enfants de moins de 15 ans vivant à proximité d'une centrale est donc 1 000 à 10 000 fois inférieure à la dose à la moelle moyenne due aux radiations ionisantes d'origine naturelle.

#### 6. Conclusion

Les études épidémiologiques de l'incidence des leucémies de l'enfant à proximité des sites nucléaires ont analysé l'incidence comme une fonction de la distance aux sites. Dans notre étude, l'utilisation d'un zonage basé sur des estimations de dose plutôt que la distance a été utilisé pour la première fois afin d'améliorer la caractérisation de l'exposition de la population. Cette approche présente l'avantage de considérer la distribution non isotropique des rejets gazeux des sites nucléaires en fonctionnement normal dans l'environnement. Elle fournit également une illustration du faible niveau des doses dues aux rejets gazeux comparativement aux autres sources d'exposition aux radiations ionisantes. Aucune tendance de l'incidence des leucémies de l'enfant n'a été mise en évidence en utilisant ce zonage de l'ensemble des communes situées à proximité des 23 sites nucléaires considérés dans cette étude sur la période 1990-2001.

Partie 4 : Conclusion et perspectives

Depuis les années 1950, de nombreuses études épidémiologiques ont permis de démontrer chez l'homme l'existence d'effets à long terme des expositions aux rayonnements ionisants. C'est le cas des cancers, notamment des leucémies. Les études « aux fortes doses », en particulier celle des survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki, ont permis de quantifier le risque, de déterminer la relation existant entre la dose et les effets, et d'identifier certains facteurs modifiants. Les résultats de ces études ont servi de base aux normes de radioprotection actuelles. A partir de la fin des années 1970 ont été mises en place des études épidémiologiques portant sur des populations exposées à des doses faibles délivrées avec de faibles débits. C'est notamment le cas des expositions naturelles.

Les travaux effectués dans le cadre de cette thèse ont permis de mieux cerner l'estimation du risque de leucémie associé à l'exposition environnementale aux radiations ionisantes en France métropolitaine :

- Analyse de l'association entre l'incidence des leucémies et l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle (radon et rayonnements gamma) sur l'ensemble du territoire métropolitain;
- Analyse de l'incidence des leucémies à proximité des sites nucléaires en fonction de l'estimation de la dose due à leurs rejets gazeux.

Qu'il s'agisse de l'estimation de la dose due à l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle ou de celle de la dose due aux rejets radioactifs gazeux des installations nucléaires, les données d'exposition décrites dans le chapitre 3 placent les études sur lesquelles cette thèse s'appuie dans le domaine des très faibles doses (inférieures à 10 mSv/an).

Notre étude renforce l'hypothèse d'une association écologique, positive, modérée entre la concentration de radon et l'incidence des leucémies qui a été observée par la plupart des études écologiques que se sont intéressées au sujet. Dans notre étude, cette association est observée spécifiquement pour les leucémies aiguës myéloïdes. L'intensité de cette relation est telle que pour avoir une chance de la mettre en évidence dans une étude cas-témoins, il serait nécessaire d'inclure un nombre important de cas et de témoins. Malgré la stabilité de

cette association lorsqu'elle est ajustée sur l'exposition aux rayonnements gamma et sur différentes variables socio-démographiques et socio-économiques, on ne peut cependant pas exclure qu'elle soit expliquée par des facteurs de confusion inconnus. Si tel est le cas, il est important d'identifier ces facteurs et d'analyser s'ils sont susceptibles d'expliquer également l'association écologique observée dans d'autres pays, sur d'autres périodes. Sur un plan biologique, les raisons pour lesquelles l'exposition au radon devrait être plus spécifiquement liée à un accroissement des LAM et non des LAL resteraient à élucider. Sur un plan épidémiologique, en ce qui concerne l'exposition aux rayonnements gamma ou X, les études de sujets adultes ayant reçu une radiothérapie pour un premier cancer ont montré que l'accroissement d'incidence des leucémies secondaires lié à cette exposition concernait les LAM. Cependant, parmi les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki de tous âges, il existe à la fois un excès de risque de LAL et de LAM. Notre observation d'un risque plus élevé dans les populations plus exposées au radon et donc aux particules alpha pour les LAM mais pas pour les LAL est à rapprocher des résultats analogues obtenus dans l'étude de Thorne et al. réalisée dans les deux comtés de Grande-Bretagne où l'exposition au radon est la plus élevée. On ne dispose pas d'autres études épidémiologiques portant sur les leucémies de l'enfant et différentiant les LAL et LAM.

L'étude de l'incidence des leucémies de l'enfant à proximité des sites nucléaires fournit une illustration du très faible niveau des doses dues aux rejets gazeux de ces installations en fonctionnement normal comparativement aux sources d'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle. D'après les données de la littérature sur les effets de l'exposition aux radiations ionisantes, aucun effet significatif associé à de si faibles doses ne peut être observé (UNSCEAR, 2000). L'absence d'excès de risque ou de tendance associés aux doses estimées dues aux rejets radioactifs gazeux des sites en fonctionnement normal dans notre étude n'est donc pas surprenante.

Les perspectives de recherche à l'issu de ce travail sont nombreuses :

 Les travaux effectués dans le cadre de cette thèse s'appuient sur deux études écologiques. Seule une étude fondée sur le recueil d'informations au niveau des individus permettrait de prendre en compte des caractéristiques individuelles des sujets comme l'histoire résidentielle complète, la dosimétrie exacte du lieu de résidence, le temps passé à l'intérieur de l'habitat, la consommation alimentaire... Une telle étude, de type cas-témoins devrait cependant comporter un nombre important de sujets et être fondée sur des recueils d'informations individuelles de qualité pour fournir des informations réellement complémentaires à celles des études écologiques disponibles dont la présente étude ;

- La couverture du territoire français en termes de mesures de débit de dose des rayonnements gamma lors de la campagne de métrologie de l'IRSN est incomplète. Il serait intéressant de poursuivre cette campagne et de l'élargir aux départements manquants. Ces données permettraient de disposer d'un plus grand nombre de mesures, d'une meilleure estimation de la variabilité inter et intra département et de réaliser notre étude à l'échelle des zones d'emploi ;
- La poursuite de la campagne de mesure de la concentration de radon dans l'habitat permettrait d'améliorer la connaissance des expositions domestiques au radon en France en caractérisant mieux la variabilité des mesures, notamment dans les zones à niveau d'exposition potentiellement élevé. La campagne de mesure a montré que les variations du radon à l'intérieur d'un département ne sont pas aléatoires (IPSN et DGS, 2000) : il serait donc intéressant de modéliser plus finement l'exposition au radon en tenant compte des variations géographiques des mesures d'une commune à l'autre, de la nature géologique des sous-sols...
- Pour progresser dans l'analyse d'une association entre l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle et le risque de leucémie de l'enfant, l'analyse d'une étude cas-témoins est envisagée en complément de l'analyse écologique. Cette étude inclut environ 1200 cas de leucémie aiguë de l'enfant et 1200 témoins de population générale. Dans cette enquête, l'histoire résidentielle complète est connue et des variables comme l'étage d'habitation, le type de l'habitat et l'âge de l'habitation, utilisées pour décrire les logements dans les campagnes de métrologie de l'IRSN, avaient été introduites dans le questionnaire. Il s'agit en fait d'une étude « mixte » puisque la pathologie et les facteurs de confusion potentiels sont mesurés à l'échelle de l'individu alors que l'exposition est

fondée sur une estimation écologique des doses, c'est-à-dire sur une estimation de la dose dans l'unité géographique à laquelle appartient l'individu ;

Pour ce qui est de l'exposition due au fonctionnement normal des sites nucléaires, le travail effectué a permis de déterminer certaines limites de la méthode d'estimation des doses à proximité des sites nucléaires et d'identifier des voies possibles d'amélioration. L'analyse des rejets réels des sites au niveau qualitatif, notamment pour le carbone 14 rejeté par les Centres Nucléaires de Production d'Electricité ainsi qu'au niveau quantitatif pour les rejets effectués dans le passé permettrait une estimation plus exacte des doses. La prise en compte de la hauteur réelle de la cheminée ainsi qu'une étude des modes de vie des populations en fonction de leur unité géographique d'appartenance permettrait également d'améliorer la précision des calculs. Une prolongation possible de cette étude pourrait consister en la réalisation d'une analyse de la sensibilité des estimations aux différentes hypothèses. Afin d'étendre le champ des connaissances sur le risque associé à une exposition continue et durable à de très faibles doses de radiations ionisantes, il importe de continuer la surveillance systématique de l'incidence des leucémies de l'enfant autour des centrales nucléaires, et de poursuivre, en parallèle, une surveillance permanente et quantitative des niveaux de doses autour des sites, ainsi que des études radio-écologiques s'appuyant sur cette dosimétrie.

Bibliographie

1. Alexander FE, McKinney PA and Cartwright RA (1990). Radon and leukaemia. *Lancet* 335(8701): 1336-1337.

2. Andersson M, Carstensen B and Storm HH (1995). Mortality and cancer incidence after cerebral arteriography with or without Thorotrast. *Radiat Res* 142(3): 305-320.

3. Armitage P and Berry G (1987). Components of variance. In *Statistical methods in medical research*. Blackwell scientific publications: 196-200.

4. Aurengo A, Averbeck D, Bonnin A, Le Guen B, Masse R, Monier R, Tubiana M, Valleron J and de Vathaire F (2005). La relation dose-effet et l'estimation des effets cancérogènes des faibles doses de rayonnements ionisants. Académie des Sciences - Académie nationale de Médecine.

5. Axelson O, Fredrikson M, Akerblom G and Hardell L (2002). Leukemia in childhood and adolescence and exposure to ionizing radiation in homes built from uranium-containing alum shale concrete. *Epidemiology* 13(2): 146-150.

6. Baysson H, Billon S, Laurier D, Rogel A and Tirmarche M (2003). Seasonal correction factors for estimating radon exposure in dwellings in France. *Radiat Prot Dosimetry* 104(3): 245-252.

7. Benhamou E and Laplanche A (1991). Estimation de la population à risque entre deux recensements pour le calcul d'un taux d'incidence ou de mortalité par cancer: comparaison de quatre méthodes. *Rev Epidemiol Sante Publique* 39: 71-77.

8. Berrington A, Darby SC, Weiss HA and Doll R (2001). 100 years of observation on British radiologists: mortality from cancer and other causes 1897-1997. *Br J Radiol* 74(882): 507-19.

9. Bertrand M (1993). Consommation et lieu d'achat des produits alimentaires en 1991. INSEE, INSEE Résultats: France.

10. Besag J (1990). Discussion of a paper by Cuzick and Edwards. *J R Statist Soc B* 52: 100.

11. Besag J, York J and Mollié A (1991). Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. *Ann Inst Statist Math* 43(1): 1-59.

12. Besag J and Kooperberg CL (1995). On conditional and intrinsic autoregressions. *Biometrika* 82: 733-746.

13. Billon S, Morin A, Caër S, Baysson H, Gambard JP, Backe JC, Rannou A, Tirmarche M and Laurier D (2005). French population exposure to radon, terrestrial gamma and cosmic rays. *Radiat Prot Dosim* 113: 314-320.

14. Bithell JF and Stewart AM (1975). Pre-natal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. *Br J Cancer* 31(3): 271-287.

15. Bithell JF, Dutton SJ, Draper GJ and Neary NM (1994). Distribution of childhood leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas near nuclear installations in England and Wales. *BMJ* 309(6953): 501-505.

16. Bithell JF (1995). The choice of test for detecting raised disease risk near a point source. *Stat Med* 14(21-22): 2309-2322.

17. Black D (1984). Investigation of the possible increased incidences of cancer in West Cumbria. HMSO. London, United Kingdom.

18. Blettner M, Zeeb H, Auvinen A, Ballard TJ, Caldora M, Eliasch H, Gundestrup M, Haldorsen T, Hammar N, Hammer GP, Irvine D, Langner I, Paridou A, Pukkala E, Rafnsson V, Storm H, Tulinius H, Tveten U and Tzonou A (2003). Mortality from cancer and other causes among male airline cockpit crew in Europe. *Int J Cancer* 106(6): 946-952.

19. Boice JD, Jr., Blettner M, Kleinerman RA, Stovall M, Moloney WC, Engholm G, Austin DF, Bosch A, Cookfair DL, Krementz ET and et al. (1987). Radiation dose and leukemia risk in patients treated for cancer of the cervix. *J Natl Cancer Inst* 79(6): 1295-1311.

20. Bouges S, Daurès JP and Hébrard M (1999). Incidence des leucémies aiguës, lymphomes et cancers thyroïdiens chez les enfants de moins de 15 ans vivant autour du site nucléaire de Marcoule de 1985 à 1995. *Rev Epidemiol Sante Publique* 47: 205-217.

21. Boutou O, Guizard AV, Slama R, Pottier D and Spira A (2002). Population mixing and leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *Br J Cancer* 87: 740-745.

22. Brenner DJ, Doll R, Goodhead DT, Hall EJ, Land CE, Little JB, Lubin JH, Preston DL, Preston RJ, Puskin JS, Ron E, Sachs RK, Samet JM, Setlow RB and Zaider M (2003). Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: assessing what we really know. *Proc Natl Acad Sci USA* 100(24): 13761-13766.

23. Breslow NE and Day NE (1987). Statistical methods in cancer research, Vol. II. The design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications n<sup>8</sup>2: Lyon, France.

24. Butland BK, Muirhead C and Draper G (1990). Radon and leukaemia. Lancet 335(8701): 1338-1339.

25. Cardis E, Gilbert ES, Carpenter L, Howe G, Kato I, Armstrong BK, Beral V, Cowper G, Douglas A, Fix J and et al. (1995). Effects of low doses and low dose rates of external ionizing radiation: cancer mortality among nuclear industry workers in three countries. *Radiat Res* 142(2): 117-32.

26. Cardis E, Vrijheid M, Blettner M, Gilbert E, Hakama M, Hill C, Howe G, Kaldor J, Muirhead CR, Schubauer-Berigan M, Yoshimura T, Bermann F, Cowper G, Fix J, Hacker C, Heinmiller B, Marshall M, Thierry-Chef I, Utterback D, Ahn YO, Amoros E, Ashmore P, Auvinen A, Bae JM, Solano JB, Biau A, Combalot E, Deboodt P, Diez Sacristan A, Eklof M, Engels H, Engholm G, Gulis G, Habib R, Holan K, Hyvonen H, Kerekes A, Kurtinaitis J, Malker H, Martuzzi M, Mastauskas A, Monnet A, Moser M, Pearce MS, Richardson DB, Rodriguez-Artalejo F, Rogel A, Tardy H, Telle-Lamberton M, Turai I, Usel M and Veress K (2005). Risk of cancer after low doses of ionising radiation: retrospective cohort study in 15 countries. *BMJ* 331(7508): 77.

27. Cessac B, Beaugelin-Seiler K, Métivier JM, Morin A, Mourlon C and Vincent G (2002). Ciblex : Banque de données de paramètres descriptifs de la population française au voisinage d'un site pollué. Note technique DPRE/02-03 DPHD/02-02. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire: Fontenay-aux-Roses, France.

28. Challeton de Vathaire C, de Vathaire F and Bourguignon M (1998). Etude de la mortalité par cancer entre 1968 et 1994 autour du site nucléaire de Marcoule. *Rayonnements Ionisants* 2: 41-46.

29. Chartier M, Desprès A, Supervil S, Conte D, Hubert P, Oudiz A and Champion D (2002). Guide d'examen pour l'étude de l'impact radiologique d'une installation nucléaire de base (INB) fournie à l'appui des demandes d'autorisations de rejets. Rapport IRSN/02-24. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire: Fontenay-aux-Roses, France.

30. Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Vilmer E, Bellec S, Perrillat-Menegaux F and Hémon D (2004). Incidence of childhood leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in France - National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 13(2): 97-103.

31. Cliff AD, Haggett P, Ord JK, Bassett K and Davies R (1975). Elements of spatial structure: a quantitative approach. Cambridge University Press.

32. Cliff AD and Ord JK (1981). Spatial processes: Models and applications. Pion: London, United Kingdom.

33. Collman GW, Loomis DP and Sandler DP (1991). Childhood cancer mortality and radon concentration in drinking water in North Carolina. *Br J Cancer* 63(4): 626-629.

34. Colonna M, Esteve J and Menegoz F (1993). Détection de l'autocorrélation spatiale du risque de cancer dans le cas où la densité de population est hétérogène. *Rev Epidemiol Sante Publique* 41(3): 235-240.

35. COMARE (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment) (1988). Second report. Investigation of the possible increased incidence of leukaemia in young people near the Dounreay nuclear establishment, Caithness, Scotland. HMSO. COMARE: London, United Kingdom.

36. COMARE (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment) (1989). Investigation of the possible increased incidence of childhood cancer in the West Berkshire and North Hampshire area, in which are situated the Atomic Weapons Research Establishment, Aldermaston, and the Royal Ordnance Factory, Burghfield. COMARE III. HMSO. COMARE: London, United Kingdom.

37. COMARE (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment) (1996). Fourth report. The incidence of cancer and leukaemia in young people in the vicinity of the Sellafield site, West-Cumbria: Further studies and an update of the situation since the publication of the report of the Black advisory group in 1984. COMARE: London, United Kingdom.

38. COMARE (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment) (2005). Tenth report. The incidence of childhood cancer around nuclear installations in Great Britain. COMARE: London, United Kingdom.

39. Cook-Mozaffari PJ, Darby SC, Doll R, Forman D, Hermon C, Pike MC and Vincent T (1989a). Geographical variation in mortality from leukaemia and other cancers in England and Wales in relation to proximity to nuclear installations, 1969-78. *Br J Cancer* 59(3): 476-485.

40. Cook-Mozaffari P, Darby S and Doll R (1989b). Cancer near potential sites of nuclear installations. *Lancet* 2(8672): 1145-1147.

41. Curtis RE, Boice JD, Jr., Stovall M, Bernstein L, Greenberg RS, Flannery JT, Schwartz AG, Weyer P, Moloney WC and Hoover RN (1992). Risk of leukemia after chemotherapy and radiation treatment for breast cancer. *N Engl J Med* 326(26): 1745-1751.

42. Curtis RE, Boice JD, Jr., Stovall M, Bernstein L, Holowaty E, Karjalainen S, Langmark F, Nasca PC, Schwartz AG, Schymura MJ and et al. (1994). Relationship of leukemia risk to radiation dose following cancer of the uterine corpus. *J Natl Cancer Inst* 86(17): 1315-1324.

43. Damber L, Larsson LG, Johansson L and Norin T (1995). A cohort study with regard to the risk of haematological malignancies in patients treated with x-rays for benign lesions in the locomotor system. I. Epidemiological analyses. *Acta Oncol* 34(6): 713-719.

44. Darby SC, Reeves G, Key T, Doll R and Stovall M (1994). Mortality in a cohort of women given X-ray therapy for metropathia haemorrhagica. *Int J Cancer* 56(6): 793-801.

45. Darby SC, Whitley E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, Morrison HI, Tirmarche M, Tomasek L, Radford EP and et al. (1995). Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst* 87(5): 378-384.

46. Darby SC, Harz D and Doll R (2001). A parallel analysis of individual and ecological data on residential radon and lung cancer in south-west England. *J R Statist Soc A* 164: 193-203.

47. Davis FG, Boice JD, Jr., Hrubec Z and Monson RR (1989). Cancer mortality in a radiation-exposed cohort of Massachusetts tuberculosis patients. *Cancer Res* 49(21): 6130-6136.

48. de Vathaire F and Le Vu B (1996). Cancer mortality in French Polynesia between 1984 and 1992. *Br J Cancer* 74(10): 1680-1681.

49. de Vathaire F, Schlumberger M, Delisle MJ, Francese C, Challeton C, de la Genardiere E, Meunier F, Parmentier C, Hill C and Sancho-Garnier H (1997). Leukaemias and cancers following iodine-131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 75(5): 734-739.

50. de Vathaire F (2005). Données épidémiologiques sur les effets cancérigènes des faibles doses de rayonnements ionisants. *Environnement, Risques & Santé* 4(4): 283-293.

51. Delongchamp RR, Mabuchi K, Yoshimoto Y and Preston DL (1997). Cancer mortality among atomic bomb survivors exposed in utero or as young children, October 1950-May 1992. *Radiat Res* 147(3): 385-395.

52. Doll R, Evans HJ and Darby SC (1994). Paternal exposure not to blame. *Nature* 367(6465): 678-680.

53. Doll R and Wakeford R (1997). Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 70: 130-139.

54. dos Santos Silva I, Jones M, Malveiro F and Swerdlow A (1999). Mortality in the Portuguese thorotrast study. *Radiat Res* 152(6 Suppl): S88-92.

55. Doury A (1976). Une méthode de calcul pratique et générale pour la prévision numérique des pollutions véhiculées par l'atmosphère. Rapport CEA R 4280 (Rev 1). Commissariat à l'Energie Atomique: Saclay, France.

56. Dousset M (1989). Cancer mortality around La Hague nuclear facilities. *Health Phys* 56(6): 875-884.

57. Eckerman KF and Ryman JC (1993). External exposure to radionuclides in air, water and soil. Federal guidance report 12. US Environmental Protection Agency. Oak Ridge National Laboratory.

58. Elliott P, Wakefield J, Best N and Briggs DJ (2000). Spatial Epidemiology: Methods and Applications. eds. P. Elliott, J. Wakefield, N. Best and D. J. Briggs. Oxford University Press: Oxford, United Kingdom.

59. Elliott P and Wartenberg D (2004). Spatial Epidemiology: current approaches and future challenges. *Environ Health Perspect* 112(9): 998-1006.

60. Epidemiological Study Group of Nuclear Workers (Japan) (1997). First analysis of mortality of nuclear industry workers in Japan, 1986-1992. *J Health Phys* 32(173-184).

61. Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougla E, Tirmarche M and Clavel J (2005). Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukemia incidence in France, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev* 14(2): 147-157.

62. Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougla E, Tirmarche M and Clavel J (In Press). Childhood leukaemia incidence and exposure to indoor radon, terrestrial and cosmic gamma radiation. *Health Phys.* 

63. Foreman NK, Thorne R, Berry PJ, Oakhill A and Mott MG (1994). Childhood malignancies in the south-west region of England, 1976-1985. *Med Ped Oncol* 23: 14-19.

64. Fortunato L, Guihenneuc-Jouyaux C, Laurier D, Tirmarche M, Clavel J and Hémon D (Soumis pour publication). Introduction of within-area risk factor distribution in ecological Poisson regression models. *Stat Methods Med Res*.

65. Gambard JP, Mitton N and Pirard P (2000). Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon IPSN-DGS. Bilan et représentation cartographique des mesures au 01 janvier 2000. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, http://www.irsn.fr.

66. Gardner MJ, Snee MP, Hall AJ, Powell CA, Downes S and Terrell JD (1990). Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 300(6722): 423-429.

67. Gardner MJ (1993). Investigating childhoof leukaemia rates around the Sellafield nuclear power plant. *International Statistical Review* 61(2): 231-244.

68. Gilman EA and Knox EG (1998). Geographical distribution of birth places of children with cancer in the UK. *Br J Cancer* 77(5): 842-849.

69. Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Patte C, Bergeron C, Hémon D and Clavel J (2006). Survival in France after childhood acute leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma (1990-2000). *Eur J Cancer* 42: 534-541.

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

71. Greaves MF (1997). Aetiology of acute leukaemia. Lancet 349(9048): 344-349.

72. Green BM, Lomas PR and O'Riordan MC (1992). Radon in dwellings in England. Rapport NRPB R254. National Radiological Protection Board: London, United Kingdom.

73. Griem ML, Kleinerman RA, Boice JD, Jr., Stovall M, Shefner D and Lubin JH (1994). Cancer following radiotherapy for peptic ulcer. *J Natl Cancer Inst* 86(11): 842-849.

74. Grosche B (1992). Leucémies infantiles dans le voisinage des centrales nucléaires en Allemagne. Symposium sur les agrégats de leucémies. Atomic Energy Control Board: Ottawa, Ontario, Canada: 19-25.

75. Grosche B, Lackland D, Mohr L, Dunbar J, Nicholas J, Burkart W and Hoel D (1999). Leukaemia in the vicinity of two tritium-releasing nuclear facilities: a comparison of the Kruemmel site, Germany, and the Savannah river site, South Carolina, USA. *J Radiol Prot* 19: 243-252.

76. Groupe Radioécologie Nord-Cotentin (1999). Synthèse: estimation des niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants et risque de leucémies associés de populations du Nord-Cotentin. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire: Fontenay-aux-Roses, France.

77. Guizard AV, Spira A, Troussard X and Collignon A (1997). Incidence des leucémies de 0 à 24 ans dans le Nord-Cotentin. *Rev Epidemiol Sante Publique* 45: 530-535.

78. Guizard AV, Boutou O, Pottier D, Troussard X, Pheby D, Launoy G, Slama R, Spira A and ARKM (2001). The incidence of childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant (France): a survey for the years 1978-1998. *J Epidemiol Community Health* 55: 469-474.

79. Hall P, Berg G, Bjelkengren G, Boice JD, Jr., Ericsson UB, Hallquist A, Lidberg M, Lundell G, Tennvall J, Wiklund K and et al. (1992). Cancer mortality after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. *Int J Cancer* 50(6): 886-890.

80. Harder RL and Desmarais RN (1972). Interpolation Using Surface Spliness. *Journal of Aircraft* 9: 189-191.

81. Hasle H, Clemmensen IH and Mikkelsen M (2000). Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet* 355(9199): 165-169.

82. Hatch M and Susser M (1990). Background gamma radiation and childhood cancers within ten miles of a US nuclear plant. *Int J Epidemiol* 19(3): 546-552.

83. Hatch M, Ron E, Bouville A, Zablotska L and Howe G (2005). The Chernobyl disaster: cancer following the accident at the Chernobyl nuclear power plant. *Epidemiol Rev* 27: 56-66.

84. Hattchouel JM, Laplanche A and Hill C (1995). Leukaemia mortality around French nuclear sites. *Br J Cancer* 71(3): 651-653.

85. Hawkins MM, Wilson LM, Stovall MA, Marsden HB, Potok MH, Kingston JE and Chessells JM (1992). Epipodophyllotoxins, alkylating agents, and radiation and risk of secondary leukaemia after childhood cancer. *BMJ* 304(6832): 951-958.

86. Henshaw DL, Eatough JP and Richardson RB (1990). Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. *Lancet* 335(8696): 1008-1012.

87. Hill C and Laplanche A (1992). Mortalité par cancer autour d'installations nucléaires françaises entre 0 et 24 ans. INSERM/Douin: Paris, France.

88. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H and Engels EA (2003). Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *Am J Epidemiol* 158(8): 724-735.

89. Hoffmann W, Kranefeld A and Schmitz-Feuerhake I (1993). Radium-226contaminated drinking water: hypothesis on an exposure pathway in a population with elevated childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 101(3): 113-115.

90. Hubbard LM and Swedjemark GA (1993). Challenges in comparing radon data sets from the same Swedish houses: 1955-1990. *Indoor Air* 3: 361-368.

91. Infante-Rivard C, Mathonnet G and Sinnett D (2000). Risk of childhood leukemia associated with diagnostic irradiation and polymorphisms in DNA repair genes. *Environ Health Perspect* 108(6): 495-498.

92. Inskip PD, Kleinerman RA, Stovall M, Cookfair DL, Hadjimichael O, Moloney WC, Monson RR, Thompson WD, Wactawski-Wende J, Wagoner JK and et al. (1993). Leukemia, lymphoma, and multiple myeloma after pelvic radiotherapy for benign disease. *Radiat Res* 135(1): 108-124.

93. International Agency for Research on Cancer (1988). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: man-made mineral fibres and radon. Vol. 43. IARC press: Lyon, France.

94. International Agency for Research on Cancer (2000). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: ionizing radiation, Part 1: X- and gamma-radiation, and neutrons. Vol. 75. IARC press: Lyon, France.

95. International Agency for Research on Cancer (2002). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: non-ionising radiation, Part 1: static and extremely low frequency electric and magnetic fields. Vol. 80. IARC press: Lyon, France.

96. International Commission of Radiological Protection (1991). Publication 60: 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, 60. Annals of the ICRP Volume 21/1-3. International Commission on Radiological Protection: Oxford, United Kingdom.

97. International Commission of Radiological Protection (1995). Publication 68: Dose Coefficients for Intakes of Radionuclides by Workers, 68. Annals of the ICRP Volume 24/2, Replacement of ICRP Publication 61. International Commission on Radiological Protection: Oxford, United Kingdom.

98. International Commission of Radiological Protection (1996). Publication 72: Agedependent Doses to the Members of the Public from Intake of Radionuclides Part 5, Complication of Ingestion and Inhalation Coefficients, 72. Annals of the ICRP Volume 26/1. International Commission on Radiological Protection: Oxford, United Kingdom.

99. International Commission of Radiological Protection (2002). The ICRP database of dose coefficients: workers and members of the public. Version 1.0. CD-ROM distributed by Elsevier Science Ltd: Oxford, United Kingdom.

100. IPSN and DGS (2000). Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon IPSN-DGS. Note technique SEGR/LEADS-2000/14. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire - Direction Générale de la Santé.

101. Ivanov VK, Tsyb AF, Konogorov AP, Rastopchin EM and Khait SE (1997). Casecontrol analysis of leukaemia among Chernobyl accident emergency workers residing in the Russian Federation, 1986-1993. *J Radiol Prot* 17: 137-157.

102. Ivanov EP, Tolochko GV, Shuvaeva LP, Ivanov VE, Iaroshevich RF, Becker S, Nekolla E and Kellerer AM (1998). Infant leukemia in Belarus after the Chernobyl accident. *Radiat Environ Biophys* 37(1): 53-55.

103. Jablon S, Hrubec Z and Boice JD, Jr. (1991). Cancer in populations living near nuclear facilities. A survey of mortality nationwide and incidence in two states. *JAMA* 265(11): 1403-1408.

104. Kaatsch P, Kaletsch U, Meinert R and Michaelis J (1998). An extended study on childhood malignancies in the vicinity of German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* 9(5): 529-533.

105. Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, Van Leeuwen FE, Henry-Amar M, Fiorentino MV, Bell J, Pedersen D, Band P, Assouline D and et al. (1990). Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 322(1): 7-13.

106. Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Schuz J, Czarwinski R and Michaelis J (1999). Childhood cancer and residential radon exposure - results of a population-based case-control study in Lower Saxony (Germany). *Radiat Environ Biophys* 38(3): 211-5.

107. Kelsall JE and Wakefield JC (1999). Discussion of "Bayesian models for spatially correlated disease and exposure data", by Best NG, Arnold RA, Thomas A, Waller LA et Conlon EM. In *Bayesian Statistics 6*. eds Berger JO Bernardo JM, Dawid AP et Smith AFM. Oxford University Press: Oxford, United Kingdom: 151.

108. Kendall GM and Smith TJ (2002). Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J Radiol Prot* 22(4): 389-406.

109. Khursheed A (1996). Doses from radon to tissues other than lung. *Radiol Prot Bull* 181: 33-35.

110. Kinlen L (1988). Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet* 2(8624): 1323-1327.

111. Kinlen LJ, Clarke K and Hudson C (1990). Evidence from population mixing in British New Towns 1946-85 of an infective basis for childhood leukaemia. *Lancet* 336(8715): 577-582.

112. Kinlen LJ and Stiller C (1993). Population mixing and excess of childhood leukemia. *BMJ* 306(6882): 930.

113. Kinlen LJ (1995a). Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br J Cancer* 71(1): 1-5.

114. Kinlen LJ, Dickson M and Stiller CA (1995b). Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Sellafield nuclear site. *BMJ* 310(6982): 763-768.

115. Kinlen LJ and Petridou E (1995c). Childhood leukemia and rural population movements: Greece, Italy, and other countries. *Cancer Causes Control* 6(5): 445-450.

116. Kohli S, Noorlind Brage H and Lofman O (2000). Childhood leukaemia in areas with different radon levels: a spatial and temporal analysis using GIS. *J Epidemiol Community Health* 54(11): 822-826.

117. Krestinina LY, Preston DL, Ostroumova EV, Degteva MO, Ron E, Vyushkova OV, Startsev NV, Kossenko MM and Akleyev AV (2005). Protracted radiation exposure and cancer mortality in the Techa River Cohort. *Radiat Res* 164(5): 602-611.

118. Langner I, Blettner M, Gundestrup M, Storm H, Aspholm R, Auvinen A, Pukkala E, Hammer GP, Zeeb H, Hrafnkelsson J, Rafnsson V, Tulinius H, De Angelis G, Verdecchia A, Haldorsen T, Tveten U, Eliasch H, Hammar N and Linnersjo A (2004). Cosmic radiation and cancer mortality among airline pilots: results from a European cohort study (ESCAPE). *Radiat Environ Biophys* 42(4): 247-256.

119. Laurier D and Bard D (1999). Epidemiologic studies of leukaemia among persons under 25 years of age living near nuclear sites. *Epidemiol Rev* 21(2): 188-206.

120. Laurier D, Rommens C, Drombry-Ringeard C, Merle-Szeremeta A and Degrange JP (2000). Evaluation du risque de leucémie radio-induite à proximité d'installations nucléaires: l'étude radio-écologique Nord-Cotentin. *Rev Epidemiol Sante Publique* 48(2): 24-36.

121. Laurier D, Valenty M and Tirmarche M (2001). Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. *Health Phys* 81(3): 272-88.

122. Laurier D, Grosche B and Hall P (2002). Risk of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear installations: findings and recent controversies. *Acta Oncol* 41(1): 14-24.

123. Le Deley MC, Leblanc T, Shamsaldin A, Raquin MA, Lacour B, Sommelet D, Chompret A, Cayuela JM, Bayle C, Bernheim A, de Vathaire F, Vassal G and Hill C (2003). Risk of secondary leukemia after a solid tumor in childhood according to the dose of epipodophyllotoxins and anthracyclines: a case-control study by the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *J Clin Oncol* 21(6): 1074-1081.

124. Little MP, Charles MW and Wakeford R (1995). A review of the risks of leukemia in relation to parental pre-conception exposure to radiation. *Health Phys* 68(3): 299-310.

125. Little MP (2001). Comparison of the risks of cancer incidence and mortality following radiation therapy for benign and malignant disease with the cancer risks observed in the Japanese A-bomb survivors. *Int J Radiat Biol* 77(4): 431-464.

126. Little MP (2002). Absence of evidence for differences in the dose-response for cancer and non-cancer endpoints by acute injury status in the Japanese atomic-bomb survivors. Int *J* Radiat Biol 78(11): 1001-1010.

127. Lubin JH, Linet MS, Boice JD, Jr., Buckley J, Conrath SM, Hatch EE, Kleinerman RA, Tarone RE, Wacholder S and Robison LL (1998). Case-control study of childhood acute lymphoblastic leukemia and residential radon exposure. *J Natl Cancer Inst* 90(4): 294-300.

128. Lucie NP (1990). Radon and acute lymphoblastic leukaemia. *Leukemia and lymphoma* 1: 213-216.

129. Lundell M and Holm LE (1996). Mortality from leukemia after irradiation in infancy for skin hemangioma. *Radiat Res* 145(5): 595-601.

130. MacKenzie J, Perry J, Ford AM, Jarrett RF and Greaves M (1999). JC and BK virus sequences are not detectable in leukaemic samples from children with common acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 81(5): 898-899.

131. Maged AF, Mokhtar GM, El-Tobgui MM, Gabbr AA, Attia NI and Abu Shaby MM (2000). Domestic radon concentration and childhood cancer study in Cairo, Egypt. *Environ Carcino&Ecotox Revs* C18(2): 153-170.

132. McLaughlin JR, Clarke EA, Nishri ED and Anderson TW (1993). Childhood leukemia in the vicinity of Canadian nuclear facilities. *Cancer Causes Control* 4(1): 51-58.

133. Meinert R, Kaletsch U, Kaatsch P, Schuz J and Michaelis J (1999). Associations between childhood cancer and ionizing radiation: results of a population-based case-control study in Germany. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 8(9): 793-799.

134. Menegaux F, Steffen C, Bellec S, Baruchel A, Lescoeur B, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Hemon D and Clavel J (2005). Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. *Cancer Detect Prev* 29(6): 487-493.

135. Michaelis J, Keller B, Haaf G and Kaatsch P (1992). Incidence of childhood malignancies in the vicinity of west German nuclear power plants. *Cancer Causes Control* 3(3): 255-263.

136. Michaelis J, Kaletsch U, Burkart W and Grosche B (1997). Infant leukaemia after the Chernobyl accident. *Nature* 387(6630): 246.

137. Mohan AK, Hauptmann M, Freedman DM, Ron E, Matanoski GM, Lubin JH, Alexander BH, Boice JD, Jr., Doody MM and Linet MS (2003). Cancer and other causes of mortality among radiologic technologists in the United States. *Int J Cancer* 103(2): 259-67.

138. Mori T, Kido C, Fukutomi K, Kato Y, Hatakeyama S, Machinami R, Ishikawa Y, Kumatori T, Sasaki F, Hirota Y, Kiyosawa K, Hayashi S, Tanooka H and Sobue T (1999). Summary of entire Japanese thorotrast follow-up study: updated 1998. *Radiat Res* 152(6 Suppl): S84-7.

139. Morin A and Backe JC (2002). Programme Environnement et Santé 1999. Une estimation de l'exposition du public due aux rejets radioactifs des centrales nucléaires. Note technique SEGR/SAER/02-51 Indice 1. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire: Fontenay-aux-Roses, France.

140. Morin A and Backe JC (2003). Programme Environnement et Santé 1999. Une estimation de l'exposition du public due aux rejets radioactifs des sites nucléaires de Cadarache, Saclay, Romans-sur-Isère et Pierrelatte. Note technique SER/UETP/03-73 Indice 1. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire: Fontenay-aux-Roses, France.

141. Muirhead CR, Butland BK, Green BM and Draper GJ (1991). Childhood leukaemia and natural radiation. *Lancet* 337(8739): 503-504.

142. Muirhead CR, Butland BK, Green BM and Draper GJ (1992). An analysis of childhood leukaemia and natural radiation in Britain. *Radiat Prot Dosim* 45: 657-660.

143. Muirhead CR, Kendall GM, Darby SC, Doll R, Haylock RG, O'Hagan JA, Berridge GL, Phillipson MA and Hunter N (2004). Epidemiological studies of UK test veterans: II. Mortality and cancer incidence. *J Radiol Prot* 24(3): 219-241.

144. Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J and Qureshi S (1998). International Incidence of Childhood Cancer. Vol. 2. IARC Scientific Publications n°144: Lyon, France.

145. Petridou E, Trichopoulos D, Dessypris N, Flytzani V, Haidas S, Kalmanti M, Koliouskas D, Kosmidis H, Piperopoulou F and Tzortzatou F (1996). Infant leukaemia after in utero exposure to radiation from Chernobyl. *Nature* 382(6589): 352-353.

146. Pierce DA, Shimizu Y, Preston DL, Vaeth M and Mabuchi K (1996). Studies of the mortality of atomic bomb survivors. Report 12, Part I. Cancer: 1950-1990. *Radiat Res* 146(1): 1-27.

147. Pierce DA and Preston DL (2000). Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 154(2): 178-186.

148. Pirard P, Robé MC and Roy M (1998). Expositions par inhalation du radon atmosphérique. In *Métivier H, Robé MC: Le radon de l'environnement à l'homme*. eds EDP Sciences. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire: Paris, France: 83-106.

149. Pobel D and Viel JF (1997). Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited. *BMJ* 314: 101-106.

150. Potthoff RF and Whittinghill M (1966). Testing for homogeneity. II. The Poisson distribution. *Biometrika* 53(1): 183-90.

151. Pottier D (1992). Population at risk. In *Cancer Incidence in Five Continents*. IARC Scientific Publications: Lyon, France: 174-177.

152. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T and Matsui T (1994). Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 137: S68-97.

153. Preston DL, Shimizu Y, Pierce DA, Suyama A and Mabuchi K (2003). Studies of mortality of atomic bomb survivors. Report 13: Solid cancer and noncancer disease mortality: 1950-1997. *Radiat Res* 160(4): 381-407.

154. Preston DL, Pierce DA, Shimizu Y, Cullings HM, Fujita S, Funamoto S and Kodama K (2004). Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 162(4): 377-389.

155. Rannou A, Gambard JP and Brenot J (1992). Campagnes de mesure de l'irradiation naturelle gamma et radon en France - Bilan de 1977 à 1990. Note technique 92-10. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire SEGR/LEADS: Fontenay-aux-Roses, France.

156. Richardson RB, Eatough JP and Henshaw DL (1991). Dose to red bone marrow from natural radon and thoron exposure. *Br J Radiol* 64: 608-624.

157. Richardson S, Monfort C, Green M, Draper G and Muirhead C (1995). Spatial variation of natural radiation and childhood leukaemia incidence in Great Britain. *Stat Med* 14(21-22): 2487-2501.

158. Rommens C, Morin A and Merle-Szeremeta A (1999). Le modèle FOCON d'évaluation de l'impact dosimétrique des rejets radioactifs atmosphériques des installations nucléaires en fonctionnement normal. *Radioprotection* 34: 195-209.

159. Rommens C, Laurier D and Sugier A (2000). Methodology and results of the Nord-Cotentin radioecological study. *J Radiol Prot* 20: 361-380.

160. Rommens C, Ringeard C and Hubert P (2001). Exposure of red bone marrow to ionizing radiation from natural and medical sources in France. *J Radiol Prot* 21: 209-219.

161. Ron E, Modan B and Boice JD, Jr. (1988). Mortality after radiotherapy for ringworm of the scalp. *Am J Epidemiol* 127(4): 713-725.

162. Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, Harris BS, 3rd, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Warshauer ME, Wong FL and Boice JD, Jr. (1998). Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. *JAMA* 280(4): 347-355.

163. Ron E (2002). Cancer risks from medical radiation. Where the new biology meets epidemiology: impact on radiation risk estimates. In *Thirthy-eighth NCRP annual meeting*: Arlington, Virginia, USA: National Council on Radiation Protection and Measurements.

164. Ross JA, Potter JD, Reaman GH, Pendergrass TW and Robison LL (1996). Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control* 7(6): 581-590.

165. Sharp L, Black RJ, Harkness EF and McKinney PA (1996). Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in the vicinity of nuclear sites in Scotland, 1968-93. *Occup Environ Med* 53(12): 823-831.

166. Shilnikova NS, Preston DL, Ron E, Gilbert ES, Vassilenko EK, Romanov SA, Kuznetsova IS, Sokolnikov ME, Okatenko PV, Kreslov VV and Koshurnikova NA (2003). Cancer mortality risk among workers at the Mayak nuclear complex. *Radiat Res* 159(6): 787-798.

167. Shu XO, Reaman GH, Lampkin B, Sather HN, Pendergrass TW and Robison LL (1994). Association of paternal diagnostic X-ray exposure with risk of infant leukemia. Investigators of the Childrens Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 3(8): 645-653.

168. Shu XO, Potter JD, Linet MS, Severson RK, Han D, Kersey JH, Neglia JP, Trigg ME and Robison LL (2002). Diagnostic X-rays and ultrasound exposure and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia by immunophenotype. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11(2): 177-185.

169. Simmonds JR, Robinson CA, Philipps AW, Muirhead CR and Fry F (1995). Risks of leukemia and other cancers in Seascale from all sources of ionising radiation exposure. NRPB-R276. HMSO. National Radiological Protection Board: Chilton, United Kingdom.

170. Smans M and Estève J (1992). Practical approaches to disease mapping. In *In: Elliott P, Cuzick, J, English D, Stern D. Geographical and environmental epidemiology: methods for small area statistics*. Oxford University Press: Oxford, United Kingdom.

171. Smith M (1997). Considerations on a possible viral etiology for B-precursor acute lymphoblastic leukemia of childhood. *J Immunother* 20(2): 89-100.

172. Smith MA, Simon R, Strickler HD, McQuillan G, Ries LA and Linet MS (1998). Evidence that childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions. *Cancer Causes Control* 9(3): 285-298.

173. Steinbuch M, Weinberg CR, Buckley JD, Robison LL and Sandler DP (1999). Indoor residential radon exposure and risk of childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 81(5): 900-6.

174. Stevens W, Thomas DC, Lyon JL, Till JE, Kerber RA, Simon SL, Lloyd RD, Elghany NA and Preston-Martin S (1990). Leukemia in Utah and radioactive fallout from the Nevada test site. A case-control study. *JAMA* 264(5): 585-91.

175. Stone RA (1988). Investigations of excess environmental risks around putative sources: statistical problems and a proposed test. *Stat Med* 7(6): 649-660.

176. Sugier A and Hubert P (2002). Dans le domaine des rayonnements ionisants, les données dosimétriques existantes sont-elles suffisantes? *Rev Epidemiol Sante Publique* 50: 13-26.

177. Tao Z, Zha Y, Akiba S, Sun Q, Zou J, Li J, Liu Y, Kato H, Sugahara T and Wei L (2000). Cancer mortality in the high background radiation areas of Yangjiang, China during the period between 1979 and 1995. *J Radiat Res (Tokyo)* 41 Suppl: 31-41.

178. Thompson DE, Mabuchi K, Ron E, Soda M, Tokunaga M, Ochikubo S, Sugimoto S, Ikeda T, Terasaki M, Izumi S and et al. (1994). Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part II: Solid tumors, 1958-1987. *Radiat Res* 137(2 Suppl): S17-67.

179. Thorne R, Foreman NK and Mott MG (1996a). Radon in Devon and Cornwall and paediatric malignancies. *Eur J Cancer* 32A(2): 282-5.

180. Thorne R, Foreman NK and Mott MG (1996b). Radon exposure and incidence of paediatric malignancies. *Eur J Cancer* 32A(13): 2371-2.

181. Tirmarche M, Rannou A, Mollié A and Sauve A (1988). Epidemiological study of regional cancer mortality in France and natural radiation. *Radiat Prot Dosim* 24: 479-482.

182. Tucker MA, Meadows AT, Boice JD, Jr., Stovall M, Oberlin O, Stone BJ, Birch J, Voute PA, Hoover RN and Fraumeni JF, Jr. (1987). Leukemia after therapy with alkylating agents for childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 78(3): 459-464.

183. UK Childhood Cancer Study Investigators (2002). The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionizing radiation: 2: gamma radiation. *Br J Cancer* 86(11): 1727-1731.

184. UK Childhood Cancer Study Investigators (2002). The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionizing radiation: 1: radon gas. *Br J Cancer* 86(11): 1721-1726.

185. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (1994). Epidemiological studies of radiation carcinogenesis. In UNSCEAR: Sources and effects of *ionizing radiation, 1994 Report to the General Assembly.* United Nations: New-York, USA: 11.

186. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (2000). Exposure from natural radiation sources. In UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation, 2000 report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations: New-York, USA: 133.

187. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (2000). Exposure from natural radiation sources. In UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation, 2000 report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations: New-York, USA: 415.

188. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (2000). Exposure from natural radiation sources. In UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation, 2000 report to the General Assembly, with scientific annexes. United Nations: New-York, USA: 504.

189. Upton G and Fingleton B (1985). Spatial data analysis by example. Vol. 1 : Point pattern and quantitative data. Wiley: Chichester, England.

190. van Kaick G, Dalheimer A, Hornik S, Kaul A, Liebermann D, Luhrs H, Spiethoff A, Wegener K and Wesch H (1999). The german thorotrast study: recent results and assessment of risks. *Radiat Res* 152(6 Suppl): S64-71.

191. Viel JF and Richardson ST (1990). Childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *BMJ* 300(6724): 580-581.

192. Viel JF (1993). Radon exposure and leukaemia in adulthood. *Int J Epidemiol* 22(4): 627-630.

193. Viel JF, Richardson S, Danel P, Boutard P, Malet M, Barreler P, Reman O and Carré A (1993). Childhood leukaemia incidence in the vicinity of La Hague nuclear-waste reprocessing facility (France). *Cancer Causes Control* 4: 341-343.

194. Viel JF and Pobel D (1995). Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant: a sensitivity analysis. *Stat Med* 14: 2459-2472.

195. Wakeford R and Little MP (2003). Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol* 79(5): 293-309.

196. Wakeford R (2004). The cancer epidemiology of radiation. *Oncogene* 23(38): 6404-6428.

197. Waller LA, Turnbull BW, Gustafsson G, Hjalmars U and Andersson B (1995). Detection and assessment of clusters of disease: an application to nuclear power plant facilities and childhood leukaemia in Sweden. *Stat Med* 14(1): 3-16.

198. Weiss HA, Darby SC, Fearn T and Doll R (1995). Leukemia mortality after X-ray treatment for ankylosing spondylitis. *Radiat Res* 142(1): 1-11.

199. White-Koning ML, Hémon D, Laurier D, Tirmarche M, Jougla E, Goubin A and Clavel J (2004). Incidence of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear sites in France, 1990-1998. *Br J Cancer* 91(5): 916-922.

200. Wick RR, Nekolla EA, Gossner W and Kellerer AM (1999). Late effects in ankylosing spondylitis patients treated with 224Ra. *Radiat Res* 152(6 Suppl): S8-S11.

201. Zeeb H, Blettner M, Langner I, Hammer GP, Ballard TJ, Santaquilani M, Gundestrup M, Storm H, Haldorsen T, Tveten U, Hammar N, Linnersjo A, Velonakis E, Tzonou A, Auvinen A, Pukkala E, Rafnsson V and Hrafnkelsson J (2003). Mortality from cancer and other causes among airline cabin attendants in Europe: a collaborative cohort study in eight countries. *Am J Epidemiol* 158(1): 35-46.

Articles

# Ecological Association between Indoor Radon Concentration and Childhood Leukaemia Incidence in France, 1990-1998

Evrard AS<sup>1</sup>, Hémon D<sup>1</sup>, Billon S<sup>2</sup>, Laurier D<sup>2</sup>, Jougla E<sup>3</sup>, Tirmarche M<sup>2</sup>, Clavel J<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM U170-IFR69, Villejuif, France

<sup>2</sup> Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, IRSN/DRPH/SRBE/LEPID, Fontenayaux-Roses, France

<sup>3</sup> Centre Epidémiologique sur les Causes Médicales de Décès, INSERM CépiDc-IFR69, Le Vésinet, France

Published in European Journal of Cancer Prevention 14: 147-157; 2005.

# Correspondence to:

Jacqueline CLAVEL

INSERM U170, 16, avenue Paul Vaillant-Couturier, F-94807 Villejuif cedex, France

clavel@vjf.inserm.fr

This work was supported by grants from the Ministère de l'Environnement et de l'Aménagement du Territoire, INSERM, the Direction Générale de la Santé, the Fondation pour la Recherche Médicale, and the Fondation de France.

#### Abstract

**Objective** – Evaluating the ecological association between indoor radon concentration and acute leukaemia incidence among children under 15 years of age in the 348 geographical units (*zones d'emploi, ZE*) of France between 1990 and 1998.

*Methods* – During that period, 4015 cases were registered by the French National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma. Exposure assessment was based on a campaign of 13240 measurements covering the whole country.

**Results** – The arithmetic mean radon concentration was 85 Bq/m<sup>3</sup> (range: 15-387 Bq/m<sup>3</sup>) and the geometric mean, 59 Bq/m<sup>3</sup> (range: 13-228 Bq/m<sup>3</sup>). A positive ecological association, on the borderline of statistical significance (p = 0.053), was observed between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence. The association was highly significant for AML (p = 0.004) but not for ALL (p = 0.49). The Standardised Incidence Ratio (SIR) increased by 7%, 3% and 24% for all acute leukaemia, ALL and AML, respectively, when radon concentration increased by 100 Bq/m<sup>3</sup>.

**Conclusion** – The present ecological study supports the hypothesis of a moderate association between indoor radon concentration and childhood acute myeloid leukaemia. It is consistent with most previous ecological studies. Since the association is moderate, this result does not appear inconsistent with the five published case-control studies, most of which found no significant association.

Keywords: childhood leukaemia, indoor radon, incidence, ecological study

#### Introduction

The association between ionising radiation and leukaemia in humans has been clearly established for high-dose medical exposure (UNSCEAR, 1994), intrauterine exposure (Doll and Wakeford, 1997) and among survivors of the atomic bombs of Hiroshima and Nagasaki (Preston *et al.*, 1994). In contrast, the risk associated with natural radiation exposure still needs to be documented.

Natural irradiation accounts for 58% of the French population's exposure to ionising radiation (3 mSv on average: 34% due to radon, 11% due to telluric gamma rays, 7% due to cosmic gamma rays and 6% due to ingestion of water and food) (Sugier and Hubert, 2002). Radon is the second greatest source of exposure to ionising radiation, the greatest source being medical exposure. Most of the dose of radon and its decay products is delivered to the airways, mainly in the lungs. However, a fraction of the dose may be delivered to other organs, especially bone marrow. Depending on age and dosimetric model, the dose delivered to the bone marrow is estimated to range from 0.01 to 0.16 mSv per year for an average indoor radon concentration of 20 Bq/m<sup>3</sup> (Khursheed, 1996 – Rommens *et al.*, 2001). These estimated doses are roughly 100 times lower than those estimated for the lungs at the same level of radon exposure. Nevertheless, it cannot be ruled out that low dose of radiation increase the risk of leukaemia in humans.

Since the end of the 1980's, ecological or case-control studies have investigated the association between childhood leukaemia incidence and indoor radon concentration (Laurier *et al.*, 2001). The studies addressed all forms of leukaemia, or acute lymphocytic leukaemia (ALL), or acute myeloid leukaemia (AML).

Some ecological studies (table 1) have evidenced positive associations between indoor radon concentration and all leukaemia (Henshaw *et al.*, 1990 – Muirhead *et al.*, 1991, 1992 – Richardson *et al.*, 1995). The largest study pooled the data from 13 countries and detected a significant positive linear correlation of 0.61 (p < 0.02) between indoor radon concentration

and leukaemia incidence (Henshaw et al., 1990). Lucie (1990) and Alexander et al. (1990) suggested a significant positive ecological association between childhood ALL incidence and indoor radon concentration in Great Britain. In contrast, Thorne et al. (1996) did not observe any significant positive association between childhood ALL incidence and indoor radon concentration in Great Britain, but suggested excess childhood AML for radon concentrations higher than 100 Bg/m<sup>3</sup> (relative risk = 2.47, p = 0.02). It should be noted that six of the ecological studies are not independent of one another because there are many overlaps in geographic area and time period (Lucie, 1990 - Alexander et al., 1990 - Muirhead et al., 1992 - Richardson et al., 1995 - Foreman et al., 1994 - Thorne et al., 1996). The casecontrol studies with individual measurements yielded discordant results (table 2). Most of those studies did not show any significant association between indoor radon concentration and all childhood leukaemia, or ALL, or AML incidence (Lubin et al., 1998 - Kaletsch et al., 1999 - Steinbuch et al., 1999 - UK Childhood Cancer Study, 2002). Maged et al. (2000) were alone in reporting that the ALL cases in Cairo were exposed to a significantly higher (p < 0.001) average radon concentration than the controls. It should be noted, however, that this study only included 50 cases and 110 controls.

Other authors have studied the ecological association between radon and childhood leukaemia, but studied mortality rates (Gilman and Knox, 1998), and/or used other exposure metrics such as groundwater radon concentration (Collman *et al.*, 1991), distance from an uranium processing plant (Hoffmann *et al.*, 1993) and ground radon levels (Kohli *et al.*, 2000). With the exception of Gilman and Knox, they all suggested a significant positive association between radon and leukaemia. The present study intentionally focuses on the incidence of childhood leukaemia instead of mortality because of the gap between leukaemia incidence and leukaemia mortality. Leukaemia mortality has markedly decreased over the last ten years, thanks to improved therapies.

The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation recently presented a review of the international data on indoor radon concentrations (UNSCEAR,

2000). Among the countries where an association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence has been observed, indoor radon concentration generally shows marked variation. In Canada, Great Britain and the USA, indoor radon concentrations were moderate (geometric mean: 14, 15 and 25 Bq/m<sup>3</sup>, respectively). In the former West Germany, France and Sweden, radon levels were relatively high (geometric mean: 40, 41 and 56 Bq/m<sup>3</sup>, respectively). However, the geometric standard deviation of the radon measurements varied less between countries (from 2 to 3.6 Bq/m<sup>3</sup>) [Green *et al.*, 1992 - UNSCEAR, 2000]. In each country, there were marked variations in concentration. For example, in Great Britain, even though the average radon level is relatively low, the counties of Devon and Cornwall have particularly high indoor radon concentrations (arithmetic mean: 68 and 170 Bq/m<sup>3</sup>, respectively). In 12% of the dwellings in those counties, radon concentrations were higher than 200 Bq/m<sup>3</sup> [Thorne *et al.*, 1996a]. The international study by Henshaw *et al.* (1990) pooled the data from 13 countries. The level in the country with the highest mean radon concentration was ten-fold higher than in the country with the lowest mean concentration.

Viel (1993) investigated the ecological association between adult leukaemia mortality between 1984 and 1986 and indoor radon concentration in 41 French administrative areas ("*départements*") and he found a significant positive association between AML mortality and indoor radon concentration. The present paper is the first investigation for an ecological association between childhood leukaemia incidence and indoor radon concentration in France, where average exposure is known to be relatively high and to exhibit marked between-region variations.

#### Subjects and methods

#### Cases

The study included all cases (4015) of acute leukaemia diagnosed between 1<sup>st</sup> January 1990 and 31<sup>st</sup> December 1998 in children less than 15 years old and living in mainland France at the time of diagnosis. The cases were provided by the French National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, which has registered all cases of childhood leukaemia since the 1<sup>st</sup> January 1990 (Clavel *et al.*, 2004). The distribution of childhood acute leukaemia cases by age-group (0-4, 5-9 and 10-14), gender, period and type of acute leukaemia is given in table 3. The "all acute leukaemia" category was divided into 3 types: ALL, AML and not specified acute leukaemia. The analyses were only undertaken for ALL, AML and all acute leukaemia. Among all acute leukaemia cases, there were more boys (57%) than girls (43%), especially because of ALL. Eighty-one percent of all acute leukaemia cases were ALL and 17% were AML.

#### Demographic data

Age- and gender-specific population counts by "commune" (the smallest French administrative division), were derived from the national censuses of March 1990 and March 1999 provided by the National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE). For each "commune" and for each year from 1990 to 1998, the annual number of births by gender (INSEE) and the annual age- and gender-specific number of deaths (Cépi-Dc, INSERM) were used to obtain age- and gender-specific population estimates for 1991 to 1998, for each "zone d'emploi" (ZE), by log-linear diagonal interpolation. The procedure was adapted from the linear diagonal interpolation method developed by Benhamou and Laplanche (1991) and by Pottier (1992). Each of the individual age cohorts was followed up to 1999, from the 1990 census or from birth, by ageing one year at a time and subtracting the number of deaths which occurred in the given age cohort during that year. In order to construct the final age- and gender-specific population estimates, the difference between
1999 population estimates and the actual 1999 census population was then distributed between 1990 and 1999, assuming a log-linear model. The population at risk for a given year and a given ZE were subsequently calculated using these estimates. National age- and gender-specific incidence rates for childhood leukaemia in France (1990-1998), based on the National Registry data, were used as reference rates to derive annual expected numbers of cases for each age group and ZE under study.

#### Geographical units

Mainland France is divided into 22 "*régions*", 95 "*départements*" (Corsica is considered as a single "*département*") and 348 "*zones d'emploi*" (ZEs). Most of the statistical analyses were carried out using ZE as the geographical unit. ZEs are geographical areas defined in terms of employment criteria: most inhabitants of a ZE find work in the same ZE and most ZE firms recruit their employees in the ZE. Migrations, main economic activity, and average distance to facilities are also taken into account in the definition. ZE population varied from 9,300 to 2,126,000. The statistical distribution of ZE population is highly dissymmetrical with a first quartile of 60,000, a median of 95,000 and a third quartile of 177,000.

#### Exposure assessment

A French national radon measurement campaign was carried out by the IRSN (Institute for Radioprotection and Nuclear Safety), in collaboration with the Ministry of Health. The main objectives were to identify radon-prone areas in France, to estimate the percentage of private dwellings above action levels and to investigate factors affecting radon concentrations (Pirard *et al.*, 1998 – Gambard *et al.*, 2000). Beginning in 1982, indoor radon activity per cubic meter was determined in the main room, over two months, using a Kodalpha LR115 passive track-etch detector. The technique used was based on nuclear track detectors, in particular the LR115 cellulose nitrate film produced by Kodak-Dosirad (France). Only one measurement per household was performed, except if the result of the first measurement was below 5 Bq/m<sup>3</sup> or over 400 Bq/m<sup>3</sup>. In that case, a second measurement was made to

confirm that low or high values existed in the room. A questionnaire designed to identify housing and lifestyle characteristics that may have influenced radon concentration was associated with each measurement. The data used in this study are those published elsewhere (Pirard *et al.*, 1998 – Gambard *et al.*, 2000), together with some recent data collected until March 2002 (Billon *et al.*, 2004). The measurement campaigns consisted of 13240 measurements, with an average distribution of 602 measurements per "*région*", 138 per "*département*" and 39 per ZE. For 343 ZEs out of 348, the number of measurements, their arithmetic mean and standard deviation, and their geometric mean and standard deviation were available. It should be noted that, as is the case in most ecological studies, indoor radon concentration was measured over a period of several years and was then implicitly assumed to be stable over time. This hypothesis is plausible, except in the event of an abrupt change in housing characteristics or lifestyle. However, some authors have reported that indoor radon concentration changes over time in Sweden (Hubbard and Swedjemark, 1993). Such studies have yet to be conducted in French houses.

# Statistical analysis

The variability of indoor radon concentration within the areas under study was analysed using the decimal logarithm of the geometric means of radon measurements, since the distribution of radon concentration was log-normal. However, the arithmetic means were chosen to describe the ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in order to enable comparisons with most published studies.

The global variance of indoor radon concentration ( $\sigma_X^2$ ,  $X = \log_{10}(Rn)$ ) was partitioned into a variance within each area under study ( $\sigma_W^2$ ) and a variance between areas ( $\sigma_B^2$ ), using the classical method described by Armitage and Berry (1987).

Radon exposure in each ZE was transformed into a five-category qualitative variable. Each category included approximately a quintile of the expected number of cases, with arithmetic

means of 28.0, 40.3, 53.8, 74.4 and 145.8 Bq/m<sup>3</sup>, respectively. The arithmetic mean radon concentration was also considered as a quantitative variable.

The ecological association between radon concentration and leukaemia was first studied for all cases (0-14 years) and for the complete period (1990-1998), and then, separately, by age group (0-4, 5-9 and 10-14 years), gender, period (1990-1994, 1995-1998), leukaemia type (ALL, AML), and without the cases with Down's syndrome. Since infant cases are aetiologically distinct, analyses were also restricted to the 1-14 and 1-4 age groups. Analyses were also performed excluding the outlying ZEs where the exposure was less precise or the population less stable, in order to evaluate the stability of the results.

The socio-demographic and socio-economic characteristics recorded in the 1990 and 1999 French censuses (INSEE) were used as covariates by ZE: average net income, proportion of farmers, tradesmen, workers, managers, employees, and professionals, proportion of university graduates and proportion of the inhabitants living in rural areas.

Analyses were conducted using Poisson regression, including socio-demographic ecological covariates. Poisson regressions were performed using the generalised linear models computed by the SAS® GENMOD procedure. Over-dispersion was systematically estimated using deviance tests and Pearson's chi-square tests. The over-dispersion of leukaemia cases was also tested by Potthoff-Whittinghill and Fisher's chi-square tests. To determine the degree of significance of the tests, the statistical distributions of the Potthoff-Whittinghill and Fisher's chi-square results were simulated using Splus® software, with the hypothesis of non-heterogeneity of the standardised incidence ratios (SIR) in the geographical units, by a multinomial distribution proportional to the expected numbers of leukaemia cases. The absence of spatial autocorrelation of the SIRs was tested using Moran's test and the statistical distribution of the Moran's test results was also simulated under the null hypothesis of non-heterogeneity of the SIRs.

# Results

The arithmetic mean of the 13240 indoor radon concentration measurements in France was 85 Bq/m<sup>3</sup> and their geometric mean was 59 Bq/m<sup>3</sup>. Indoor radon concentration varied widely between geographical units, with the highest concentrations in areas with granitic soil (Brittany, Massif Central, Vosges and Corsica). Table 4 shows the main characteristics of the statistical distribution of radon concentration in the ZEs. The geometric mean radon concentration varied significantly between ZEs from 13 to 228 Bq/m<sup>3</sup> (p < 10<sup>-6</sup>). Twenty-seven percent of the global variability of radon concentration ( $s_X^2 = 0.167$ ) was due to between-ZE variability ( $s_B^2 = 0.045$ ) and the remaining 73% to within-ZE variability ( $s_W^2 = 0.122$ ).

The heterogeneity of SIRs was statistically significant between "*régions*" (p = 0.03), on the borderline of significance between "*départements*" (p = 0.06), and non-significant between ZEs (p = 0.24). The SIRs differed significantly from unity for 4 "*régions*" out of 22, 6 "*départements*" out of 95 and 12 ZEs out of 343.

Table 5 shows the SIRs for ALL, AML and all acute leukaemia, as a function of the five classes of radon exposure. A positive ecological association, on the borderline of statistical significance (p = 0.053), between indoor radon concentration and childhood acute leukaemia incidence was observed. The association was highly significant for AML (p = 0.004) but not for ALL (p = 0.49). The SIRs increased by 7%, 3% and 24% for all acute leukaemia, ALL and AML, respectively, for a 100-Bq/m<sup>3</sup> increase in radon concentration. Similar slopes were observed using the three geographical scales: ZE, "*département*" and "*région*" (data not shown). The results were stable over age, gender and period for all acute leukaemia and ALL, but the association with AML seemed restricted to cases aged less than 10 years and the relationship was non significantly higher for the period 1995-1998 than for the period 1990-1994 (table 6). When analyses were restricted to the 1-14 and 1-4 age groups, the

results were unchanged. Neither exclusion of the cases with Down's syndrome (100 cases) nor exclusion of the outlying ZEs altered the results (data not shown).

All the ecological covariates under study were negatively and significantly correlated with radon concentration, except the proportion of people living in rural areas, which was positively correlated with radon concentration. None of the covariates was significantly associated with childhood acute leukaemia, or ALL, or AML. The positive association between radon concentration and AML at the ZE scale remained significant (p = 0.003) when the covariates were included in the Poisson regression model, and the strength of the association was unchanged (table 6). Conversely, the association between radon and all acute leukaemia became non-significant.

Deviance tests and Pearson's chi-square tests did not reveal any significant evidence of over-dispersion. The Potthoff-Whittinghill statistic and Fisher's chi-square did not show any evidence of over-dispersion between the ZEs (p = 0.38) or between the "*départements*" (p = 0.31). Using Moran's statistic, no spatial autocorrelation of the SIRs was observed for the ZEs (p = 0.90) or "*départements*" (p = 0.89).

# Discussion

The present study is the first ecological study to investigate a relationship between childhood leukaemia incidence in France and natural exposure to radon. During the period 1990-1998, 4015 cases of childhood acute leukaemia were diagnosed and registered in France by the French National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma. The average indoor radon concentration in France was relatively high, with a geometric mean of 59 Bq/m<sup>3</sup>, in comparison to other studies having focused on the same topic. Exposure varied widely between ZEs (from 13 to 228 Bq/m<sup>3</sup>).

A positive ecological association, close to statistical significance, was observed between radon concentration and childhood acute leukaemia incidence. The association was highly significant for AML but not for ALL. The SIR increases per 100 Bq/m<sup>3</sup> were 7%, 3% and 24% for all acute leukaemia, ALL and AML, respectively. The existence of a significant positive association for AML but not for ALL is unlikely to be due to the inaccuracy of the diagnoses, which were documented by cytology. The association with AML seemed restricted to cases aged less than 10 years, whereas the difference between the two periods (1990-1994 and 1995-1998) was non-significant.

So far, only a few risk factors for childhood leukaemia have been identified: high doses of radiation, some cancer therapies and some genetic syndromes. Those factors are unlikely to explain the ecological association observed. Viral infections have also been suggested to be risk factors for acute leukaemia (Kinlen's hypothesis), but no viral infection measurements or surrogates for such exposures were available for the present study. Other risk factors such as proximity to busy streets and extremely low frequency magnetic fields, evaluated as *possibly carcinogenic to humans (Group 2B)* [IARC, 2002], have not been investigated in the present study. However, these exposures are unlikely to parallel exposure to radon. Some socio-economic factors were taken into account in the present analysis without introducing any change in the positive ecological association between indoor radon concentration and leukaemia.

The ecological association between average exposure and the average incidence of a disease may be different from the individual relationship (Elliott *et al.*, 2000). This issue has been particularly discussed in settings where there is a powerful individual risk factor for a disease, such as smoking for lung cancer (Lubin, 1998 – Lagarde and Pershagen, 1999 – Darby *et al.*, 2001). No such powerful risk factor has yet been identified for childhood leukaemia. In addition, when the individual dose-risk relationship is curvilinear, a discrepancy between individual and ecological studies may occur, due to individual variability of exposure within an area. However, any such discrepancy is not expected to have a major effect in the

present study, because the dose-risk relationship is expected to be nearly linear for low-dose exposures. Finally, the possibility that the association could be due to some unknown confounding factors with geographical distributions similar to that of radon concentration cannot be excluded.

The positive ecological association in the present study was consistent with the findings of most of the ecological studies on childhood leukaemia. The average national radon concentration was 85 Bq/m<sup>3</sup> and the excess relative risk 7% per 100 Bq/m<sup>3</sup>. Thus 5.4% (95%CI = [0.008% - 11.3%]) of childhood leukaemia would be due to radon if the association were really causal and totally explained by the ecological association between radon concentration and leukaemia. This estimate is lower than the attributable risk found by Henshaw *et al.* (1990). According to those authors, 5% of childhood leukaemia may be due to radon, but the average exposure was 20 Bq/m<sup>3</sup> (national arithmetic mean for Great Britain). On the basis of the results of the present study, the value of the attributable risk for 20 Bq/m<sup>3</sup> would be 1.3%. However, a reanalysis of Henshaw's data, restricted to the most reliable data, by Butland *et al.* (1990), showed that only 0.5 to 1% of childhood leukaemia may be due to radon at the same 20 Bq/m<sup>3</sup> exposure level. Butland's estimate is in agreement with that made in the present study.

Most of the case-control studies have not shown any significant association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence (Lubin *et al.*, 1998 – Kaletsch *et al.*, 1999 – Steinbuch *et al.*, 1999 – UK Childhood Cancer Study, 2002). On the basis of the present study, if the relationship between indoor radon concentration and leukaemia were causal, it would be restricted to AML and it would only explain 5.4% of all childhood acute leukaemia in France. Such an association would be very difficult to evidence using case-control studies.

In conclusion, the present study supports the hypothesis that natural exposure to radon may slightly increase the risk of childhood acute leukaemia. The results are consistent with most

ecological studies. The association was mainly observed for AML, for children aged less than 10 years.

# Acknowledgements

The authors are grateful to G. Desplanques (National Institute for Statistics and Economic Studies, INSEE) for population data provided as part of the INSEE-INSERM agreement, S. Caër, A. Goubin and M. White-Koning for technical assistance, A. Mullarky for his skilful revision of the manuscript.

#### References

Alexander FE, McKinney PA, Cartwright RA (1990). Radon and leukaemia. *Lancet* 335: 1336-1337

Armitage P, Berry G (1987). Components of variance. In *Statistical Methods in Medical Research*, pp. 196-200. Blackwell Scientific Publications

Benhamou E, Laplanche A (1991). Estimation de la population à risque entre deux recensements pour le calcul d'un taux d'incidence ou de mortalité par cancer: comparaison de quatre méthodes. *Rev Epidémiol Santé Publique* 39: 71-77

Billon S, Morin A, Caër S, Baysson H, Gambard JP, Rannou A, Tirmarche M, Laurier D (2004). Evaluation de l'exposition de la population française à la radioactivité naturelle. *Radioprotection* 39 (2). *In Press*.

Butland BK, Muirhead CR, Draper GJ (1990). Radon and leukaemia. Lancet 335: 1338-1339

Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Vilmer E, Bellec S, Perrillat-Menegaux F, Hémon D (2004). Incidence of childhood leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in France – National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* 13 (2): 97-103

Collman GW, Loomis DP, Sandler DP (1991). Childhood cancer mortality and radon concentration in drinking water in North Carolina. *Br J Cancer* 63: 626-629

Darby S, Harz D, Doll R (2001). A parallel analysis of individual and ecological data on residential radon and lung cancer in south-west England. *J R Statist Soc A* 164, Part 1 : 193-203

Doll R, Wakeford R (1997). Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 70: 130-139

Elliott P, Wakefield J, Best N, Briggs D (2000). *Spatial Epidemiology, Methods and Applications*. Oxford University Press

Foreman NK, Thorne R, Berry PJ, Oakhill A, Mott MG (1994). Childhood Malignancies in the South-West Region of England, 1976-1985. *Med Ped Oncol* 23: 14-19

Gambard JP, Mitton N, Pirard P (2000). Campagne nationale de mesure de l'exposition domestique au radon IPSN-DGS. Bilan et représentation cartographique des mesures au 01 Janvier 2000. *Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire*, <u>http://www.irsn.fr</u>

Gilman EA, Knox EG (1998). Geographical distribution of birth places of children with cancer in the UK. *Br J Cancer* 77: 842-849

Green BMR, Lomas PR, O'Riordan MC (1992). Radon in dwellings in England. *National Radiological Protection Board NRPB-R254*. London, HMSO

Henshaw DL, Eatough JP, Richardson RB (1990). Radon as a causative factor in induction of myeloid leukemia and other cancers. *Lancet* 335: 1008-1012

Hoffman W, Kranefeld, Schmitz-Feuerhake I (1993). Radium-226-contaminated drinking water: hypothesis on an exposure pathway in a population with elevated childhood leukemia. *Environmental Health Perspectives Supplements* 101: 113-115

Hubbard LM and Swedjemark GA (1993). Challenges in comparing radon data sets from the same Swedish houses: 1955-1990. *Indoor Air* 3: 361-368

International Agency for Research on Cancer (2002). Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Non-ionising radiation, Part 1: Static and Extremely Low Frequency Electric and Magnetic Fields. Lyon: International Agency for Research on Cancer

Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Schüz J, Czarwinski R, Michaelis J (1999). Childhood cancer and residential radon exposure – results of a population-based case-control study in Lower Saxony (Germany). *Radiat Environ Biophys* 38: 211-215

Khursheed A (1996). Doses from radon to tissues other than lung. *Radiol Prot Bull* 181: 33-35

Kohli S, Noorlind Brage H, Löfman O (2000). Childhood Leukaemia in areas with different radon levels: a spatial and temporal analysis using GIS. *J Epidemiol Community Health* 54: 822-826

Lagarde F, Pershagen G (1999). Parallel analyses of individual and ecologic data on residential radon, cofactors, and lung cancer in Sweden. *Am J Epidemiol* 149: 268-274

Laurier D, Valenty M, Tirmarche M (2001). Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. *Health Phys* 81(3): 272-288

Lubin JH (1998). On the discrepancy between epidemiologic studies in individuals of lung cancer and residential radon and Cohen's ecologic regression. *Health Phys* 75(1): 4-10

Lubin JH, Linet MS, Boice JD, Buckley J, Conrath SM, Hatch EE, Kleinerman RA, Tarone RE, Wacholder S, Robison LL (1998). Case-control study of childhood acute lymphoblastic leukemia and residential radon exposure. *J Natl Cancer Inst* 90: 294-300

Lucie NP (1990). Radon and acute lymphoblastic leukaemia. *Leukaemia and lymphoma* 1: 213-216

Maged AF, Mokhtar GM, El-Tobgui MM, Gabbr AA, Attia NI, Abu Shaby MM (2000). Domestic Radon Concentration and Childhood Cancer Study in Cairo, Egypt. *Environ Carcino & Ecotox Revs* C18(2): 153-170

Muirhead CR, Butland BK, Green BM, Draper GJ (1991). Childhood leukaemia and natural radiation. *Lancet* 337: 503-504

Muirhead CR, Butland BK, Green BM, Draper GJ (1992). An analysis of childhood leukaemia and natural radiation in Britain. *Radiat Prot Dosim* 45: 657-660

Pirard P, Robé MC, Roy M (1998). Expositions par inhalation du radon atmosphérique. In *Le radon de l'environnement à l'homme* pp. 83-106. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Métivier H et Robé MC, EDP Sciences, Paris

Pottier D (1992). Population at risk.

In *Cancer Incidence in Five Continents, Vol VI,* pp. 174-177. IARC Scientific Publications No.120. IARC, Lyon

Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M, Izumi S, Ron E, Kuramoto A, Kamada N, Dohy H, Matsuo T, Matsui T (1994). Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 137: S68-97

Richardson S, Montfort C, Green M, Draper G, Muirhead C (1995). Spatial Variation of Natural Radiation and Childhood Leukemia Incidence in Great Britain. *Stat Med* 14: 2487-2501

Rommens C, Ringeard C, Hubert P (2001). Exposure of red bone marrow to ionising radiation from natural and medical sources in France. *J Radiol Prot* 21: 209-219

Steinbuch M, Weinberg CR, Buckley JD, Robison LL, Sandler DP (1999). Indoor residential radon exposure and risk of childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 81: 900-906

Sugier A, Hubert P (2002). Dans le domaine des rayonnements ionisants, les données dosimétriques existantes sont-elles suffisantes? *Rev Epidémiol Santé Publique* 50, 13-26

Thorne R, Foreman NK, Mott MG (1996a). Radon in Devon and Cornwall and paediatric malignancies. *Eur J Cancer* 32A: 282-285

Thorne R, Foreman NK, Mott MG (1996b). Radon exposure and incidence of paediatric malignancies. *Eur J Cancer* 32A, No. 13, 2371-2372

UK Childhood Cancer Study Investigators (2002). The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 1: radon gas. *Br J Cancer* 86: 1721-1726

UNSCEAR (1994). Epidemiological studies of radiation carcinogenesis.

In UNSCEAR: Sources and effects of ionising radiation, Annex A, pp. 11.New-York: United Nations

UNSCEAR (2000). Exposure from natural radiation sources.

In UNSCEAR: Sources and effects of ionising radiation, Annex B, pp. 133. New-York: United Nations

Viel JF (1993). Radon Exposure and Leukaemia in Adulthood. *Int J Epidemiology* Vol.22, No.4: 627-630

Reference	Period	Geographical units	Type of leukaemia (a) (number of cases)	Radon	Method	Results (b)	Statistical significance (c)
Lucie 1990 England and Wales	1984-86	22 counties	ALL (187)	Mean in UK: 22.3 Bq/m <sup>3</sup> 18 counties between 10 Bq/m <sup>3</sup> and 40 Bq/m <sup>3</sup> -	Linear correlation Incidence	(d) r = 0.56	p < 0.01
				one = 60 Bq/m <sup>3</sup> - one = 70 Bq/m <sup>3</sup> – one = 110 Bq/m <sup>3</sup> and one = 120 Bq/m <sup>3</sup>		(e) r = 0.57	p < 0.01
Alexander <i>et al.,</i> 1990 England and Wales	1984-88	22 counties	ALL (438)		Spearman's rank correlation coefficient Incidence	(e) ρ = 0.65	p < 0.005
<b>Muirhead <i>et al.,</i> 1992</b> England, Scotland and Wales	1969-83	459 districts 22 counties	L and non-Hodgkin lymphomas		Poisson regression Incidence	<ul> <li>(f) between districts: b = 3.85 (5.97)</li> <li>(f) between counties: b = 18.9 (10.4)</li> <li>(f) between districts within counties: b = -9.61 (8.13)</li> </ul>	ns 0.05 <p<0.1 ns</p<0.1 
<b>Richardson <i>et al.,</i> 1995</b> England, Scotland and Wales	1969-83	459 districts	6 691 L with 80.2% of LL and 16.5% ANLL		Poisson regression Incidence	1974-78: LL: Significant positive association which became ns when using a hierarchical Bayesian model No evidence of an association between L or ANLL and radon	p < 0.05 ns ns
Foreman <i>et al.,</i> 1994 South-West of the	1976-85	2 groups (2 counties per	L (245)	Cornwall and Devon: highest radon exposure	Comparison of incidence rates	IR (Cornwall + Devon) = 41.1 [33.8-49.7] IR (Avon + Cloucestersbire) = 47.4 [30.7.56.1]	
onited Kingdoff		Group. Cornwall + Devon and Gloucestershire+ Avon)		Avon and Gloucestershire: very low radon level		-> RR = 0.88	p = 0.30

# Table 1: Association between indoor radon concentration and childhood leukaemia: ecological studies

Reference	Period	Number of geographical units	Type of leukaemia (a) Number of cases	Radon	Method	Results (b)	Significance (c)
Thorne <i>et al.,</i> 1996a England and Wales (Devon and Cornwall)	1976-85	283 postcodes into 2 groups: 113 (>=100 Bq/m <sup>3</sup> ) 170 (<100 Bq/m <sup>3</sup> )	108 L with 10 AML with 98 ALL	Radon mean in the group: (>=100 Bq/m <sup>3</sup> ): 183 Bq/m <sup>3</sup> (<100 Bq/m <sup>3</sup> ): 57 Bq/m <sup>3</sup>	Comparison of incidence rates	L: RR(>=100 Bq/m <sup>3</sup> /<100 Bq/m <sup>3</sup> ) = 0.90 ALL: RR(>=100 Bq/m <sup>3</sup> /<100 Bq/m <sup>3</sup> ) = 0.79 AML: RR(>=100 Bq/m <sup>3</sup> /<100 Bq/m <sup>3</sup> ) = 2.79	p = 0.60 p = 0.28 p = 0.11
Thorne <i>et al.,</i> 1996b	1986-95 1976-95					1986-95, AML: RR(>=100 Bq/m <sup>3</sup> /<100 Bq/m <sup>3</sup> ) = 2.31 1976-95, AML: RR(>=100 Bq/m <sup>3</sup> /<100 Bq/m <sup>3</sup> ) = 2.47	p = 0.08 p = 0.02
<b>Gilman et Knox, 1998</b> England, Scotland and Wales	1953-80	893 demographic districts (10-km grid squares)	L and lymphoma (less than 4851) ages: <15	Median radon level: 21 Bq/m <sup>3</sup> 5% of demographic districts had radon levels at or above 63 Bq/m <sup>3</sup>	Poisson regression Mortality	Rate ratio shows cumulative mortality for twice the mean value compared with the cumulative mortality for the mean value (27.01 Bq/m <sup>3</sup> ): 1.06 [0.99-1.12]	ns
<b>Collman <i>et al.,</i> 1991</b> USA (North Carolina)	1950-79	100 counties	1 194 L (234 in the low group, 585 in the medium one and 375 in the high one) ages: <15	Geometric mean groundwater radon concentration 3 radon-groups: 0-228 pCi/l, 229-1375 pCi/l and 1376-10692 pCi/l (g)	Comparison of mortality rates	RR(229-1375 pCi/l / 0-228 pCi/l) = 1.26 [1.08-1.47] RR(1376-10692 pCi/l / 0-228 pCi/l) = 1.33 [1.13-1.57]	p < 0.05 p < 0.05
Hoffmann <i>et al.,</i> 1993 Germany (Rheinland-Pfalz)	1970-89	Circular areas with radii of 5, 10, 15 and 20 km around an uranium processing plant 2 villages	L (31) d 0-5: 5; 5-10: 4 10-15: 8; 15-20: 14 ages: <15 L (4)	360 mBq/l et 75 mBq/l of <sup>226</sup> Ra in drinking water	Comparison of incidence rates	0-5 km: SIR = 2.82 5-10 km: SIR = 1.10 10-15 km: SIR = 1.16 15-20 km: SIR = 0.92 Excess cases: 57% of cases of the inner zone (0-5) 23 % of population in the inner zone	p = 0.034 p = 0.49 p = 0.39 p = 0.65

# Table 1 - Continued

# **Table 1 - Continued**

Reference	Period	Number of geographical units	Type of leukaemia (a) Number of cases	Radon	Method	Results (b)	Significance (c)
Kohli <i>et al.,</i> 2000 Sweden	1979-95	13 communes in one county (Ostergötland)	ALL (22)	Classification of ground radon levels: < 10 000 Bq/m <sup>3</sup> : low risk 10 000 to 50 000 Bq/m <sup>3</sup> : normal risk > 50 000 Bq/m <sup>3</sup> : high risk	Comparison of incidence rates	Exposure at the place of birth: RR(high/low) = 5.67 [1.06-42.27] RR(normal/low) = 4.64 [1.29-28.26]	p < 0.05 p < 0.05
						Exposure throughout the study period:	
						RR(high/low) = 10.07 [1.31-244.14]	p < 0.05
						RR(normal/low) = 6.40 [1.19-132.86]	p < 0.05
Henshaw <i>et al.,</i> 1990 International		13 countries	L	Radon mean: between 10 and 100 $Bq/m^3$ 2 countries = 10 $Bq/m^3$ - one = 20 $Bq/m^3$ - one = 30 $Bq/m^3$ - two = 50 $Bq/m^3$ - two = 70 $Bq/m^3$ - three = 90 $Bq/m^3$ and one = 100 $Bq/m^3$	Linear correlation Incidence	(d) r = 0.61	p < 0.02
<b>Butland et al., 1990</b> International Reanalysis of Henshaw <i>et al.</i> (1990)		7 countries: Canada, Denmark, Sweden, Finland, UK, West Germany and the Netherlands	L		Linear correlation Linear regression Incidence	r = 0.71 b = 0.63 (0.28)	0.05 <p<0.1< td=""></p<0.1<>

(a) L = all leukaemia, LL = lymphoid leukaemia, ANLL = acute non-lymphoid leukaemia, ALL = acute lymphoid leukaemia, AML = acute myeloid leukaemia

(b) r = correlation coefficient, b = regression slope, () = standard deviation of b,  $\rho = Spearman's$  rank correlation coefficient, RR = relative risk (high/low group), IR = Incidence ratio, SIR = Standardized Incidence Ratio (c) ns = non significant (p>0.05)

(d) Correlation with the arithmetic mean of radon measurements

(e) Correlation with the geometric mean of radon measurements

(f) Regression coefficient – annual number of cases per 10<sup>8</sup> per (Bq/m<sup>3</sup>)

(g) 1 pCi/l = 37 Bq/m<sup>3</sup>

# Table 2: Association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence: case-control studies

Reference	Cases/Controls (a)	Period	Age (years)	Matching criteria	Estimation of radon exposure	Radon concentration (b)	Results (c)	Trend (d)
<b>Lubin <i>et al.,</i> 1998</b> USA	281/281 (ALL) 505/443	1989-93	3 0-14	Age, race and place of residence	Measurements in homes if inhabited within the previous 5 years (bedroom and living room) for 1 year concentrations from 4 to 2 194 Bq/m <sup>3</sup> average concentration: 70 Bq/m <sup>3</sup> national concentration: 46.3 Bq/m <sup>3</sup>	Average concentration: s cases: 65.4 Bq/m <sup>3</sup> controls: 79.1 Bq/m <sup>3</sup> cases: 68.7 Bq/m <sup>3</sup> controls: 75.7 Bq/m <sup>3</sup>	(e) $OR(37-73 \text{ Bq/m}^3/ < 37 \text{ Bq/m}^3) = 1.30 [0.9-1.8]$ $OR(74-147 \text{ Bq/m}^3/ < 37 \text{ Bq/m}^3) = 0.91 [0.6-1.3]$ $OR(>=148 \text{ Bq/m}^3/ < 37 \text{ Bq/m}^3) = 1.44 [0.9-2.3]$ (f) $OR(37-73 \text{ Bq/m}^3/ < 37 \text{ Bq/m}^3) = 1.22 [0.8-1.9]$ $OR(74-147 \text{ Bq/m}^3/ < 37 \text{ Bq/m}^3) = 0.82 [0.5-1.4]$ $OR(>=148 \text{ Bq/m}^3/ < 37 \text{ Bq/m}^3) = 1.02 [0.5-2.0]$	p = 0.33 p = 0.18
Kaletsch <i>et al.,</i> 1999 Germany (Lower Saxony)	82/209 (L)	1988-93	3 < 15	Age and gender	Measurements in each home inhabited for at least 1 year (1 year) concentrations from 10 to 584 Bq/m <sup>3</sup> median 27 Bq/m <sup>3</sup> , 25 <sup>th</sup> , 75 <sup>th</sup> et 90 <sup>th</sup> percentiles = 18, 43 and 70 Bq/m <sup>3</sup>	Mean: cases: 26.4 Bq/m <sup>3</sup> controls: 28.5 Bq/m <sup>3</sup> Median: cases: 22.0 Bq/m <sup>3</sup> controls: 21 Bq/m <sup>3</sup>	(g) OR(>70 Bq/m <sup>3</sup> /<70 Bq/m <sup>3</sup> ) = 1.30 [0.32-5.33]	ns
<b>Steinbuch <i>et al.,</i> 199</b> 9 USA Canada	9 173/254 (AML)	1989-93	3 0-17	Age, race and geography	Measurements at last residence if for at least 5 years before diagnosis (1 year)	Arithmetic / geometric mean cases: 49.8 Bq/m <sup>3</sup> / 28.6 Bq/m <sup>3</sup> controls: 56.0 Bq/m <sup>3</sup> / 30.2 Bq/m <sup>3</sup>	(h) OR(37-100 Bq/m <sup>3</sup> /<37 Bq/m <sup>3</sup> ) = 1.16 [0.7-1.8] OR(>100 Bq/m <sup>3</sup> /<37 Bq/m <sup>3</sup> ) = 1.12 [0.6-2.0]	] Trend: p = 0.58
<b>Maged <i>et al,</i> 2000</b> Egypt (Cairo)	50 ALL 110 contro	19 ols	96-98	2-14 Age and	gender Measurements in hor when living in Cairo sinc (bedroom and living roo 3 months)	mesRadon mean:ce birthcases: 75 Bq/m3om forcontrols: 55 Bq/m3t = 13, p < 0.001	(i) OR(40-60 Bq/m <sup>3</sup> /<40 Bq/m <sup>3</sup> ) = 4.64 [1.2 OR(60-90 Bq/m <sup>3</sup> /<40 Bq/m <sup>3</sup> ) = 7.42 [2-2] OR(>90 Bq/m <sup>3</sup> /<40 Bq/m <sup>3</sup> ) = 5.42 [1.3-2]	2-18] 7.3] 1.1]

# Table 2 - Continued

Reference	Cases/Controls (a)	Period	Age Matching criteria	Estimation of radon exposure	Radon concentration (b)	Results (c)	Trend (d)
UK Childhood Cancer Study Investigators 2002 England, Scotland and Wales	805 ALL 1306 controls 146 other L 232 controls	1992-96	< 15 Age and gender	Measurements at last residence if for at least 6 months (6 months) in bedroom and main room	Arithmetic mean radon level: 24 Bq/m <sup>3</sup> 2.5% of measurements > 100 Bq/m <sup>3</sup> Cases: 21.1 Bq/m <sup>3</sup> (sd: 31.0 Bq/m <sup>3</sup> ) Controls: 25.5 Bq/m <sup>3</sup> (sd: 42.4 Bq/m <sup>3</sup> Geometric mean radon level: Cases: 14.7 Bq/m <sup>3</sup> (sd: 2.3 Bq/m <sup>3</sup> ) Controls: 16.6 Bq/m <sup>3</sup> (sd: 2.3 Bq/m <sup>3</sup> )	ALL (j): OR(8.1-12.4 Bq/m <sup>3</sup> /<8.1 Bq/m <sup>3</sup> ) = 0.86 [0.68-1.09] OR(12.4-18.1 Bq/m <sup>3</sup> /<8.1 Bq/m <sup>3</sup> ) = 0.86 [0.68-1.09] OR(18.1-30.2 Bq/m <sup>3</sup> /<8.1 Bq/m <sup>3</sup> ) = 0.69 [0.54-0.89] ) OR(>30.2 Bq/m <sup>3</sup> /<8.1 Bq/m <sup>3</sup> ) = 0.77 [0.61-0.99] Other L: OR(8.1-12.4 Bq/m <sup>3</sup> /<8.1 Bq/m <sup>3</sup> ) = 0.66 [0.39-1.11] OR(12.4-18.1 Bq/m <sup>3</sup> /<8.1 Bq/m <sup>3</sup> ) = 0.62 [0.37-1.05] OR(18.1-30.2 Bq/m <sup>3</sup> /<8.1 Bq/m <sup>3</sup> ) = 0.78 [0.48-1.29] OR(>30.2 Bq/m <sup>3</sup> /<8.1 Bq/m <sup>3</sup> ) = 0.71 [0.43-1.19]	ns ns

(a) L = all leukaemia, ALL = acute lymphoid leukaemia, AML = acute myeloid leukaemia

(b) t = Student's statistic, sd = standard deviation

(c) OR = odds ratio (high/low level)

(d) ns = non-significant (p>0.05), Trend = relative risk trend between radon groups

(e) Non-matched analysis, adjusted on age and gender

(f) Match analysis adjusted on gender

(g) Logistic regression: OR adjusted on urbanization and socio-economic status

(h) Non-matched analysis, logistic regression: OR adjusted on age, race, mother's educational level and family's income

(i) Non-matched analysis

(j) Non-matched analysis, logistic regression: OR adjusted on age, gender, the region under study and deprivation

# Table 3: Distribution of ALL, AML and all acute leukaemiaby age-group, gender and period in France between 1990 and 1998

		ALL N = 3270	AML N = 697	All acute leukaemia N = 4015
Age-group (years)	0 - 4	1677 (51.3%)	326 (46.8%)	2030 (50.5%)
	5 - 9	1009 (30.9%)	175 (25.1%)	1195 (29.8%)
	10 - 14	584 (17.8%)	196 (28.1%)	790 (19.7%)
Gender	Girls	1385 (42.4%)	336 (48.2%)	1744 (43.4%)
	Boys	1885 (57.6%)	361 (51.8%)	2271 (56.6%)
Period	1990 - 1994	1836 (56.2%)	378 (54.2%)	2243 (55.9%)
	1995 - 1998	1434 (43.8%)	319 (45.8%)	1772 (44.1%)

# Table 4: Indoor radon concentration: statistical distribution of radon measurements carried outfrom 1982 to 2002 in 343 ZE geographic units out of 348 in France

	Number	Arithmetic	Geometric	$5^{th}$		90 <sup>th</sup>	95 <sup>th</sup>
	of measurements	Mean / Standard deviation	Mean / Standard deviation <sup>a</sup>	percentile	Median	percentile	percentile
	per ZE						
Mean	38.6	84.8 / 94.0	58.7 / 2.2	18.4	55.9	176.6	260.5
Minimum	3	14.8 / 7.7	12.5 / 1.3	2.0	12.0	23.0	26.0
Maximum	198	386.8 / 819.3	228.3 / 3.8	74.0	201.0	994.0	1880.0

All variables except the number of measurements are given in  $\mbox{Bq/m}^3$ 

<sup>a</sup> exp[mean(In Rn)] / exp[standard deviation(In Rn)]

# Table 5: Ecological association between indoor radon concentration and the incidence of ALL (3 239), AML (697) and all acute leukaemia (3 984) in children aged 0 - 14 years (France, 343 ZE geographic units; 1990 - 1998)

ZE radon	Average radon exposure		o (E d	ALL	o /= d	AML	All acu	te leukaemia
exposure ° (Bq/m°)	° (Bq/m°)	N	O/E °	SIR	O/E °	SIR	O/E °	SIR
< 35	28.0 [26.5-29.5]	38	614/650.3	1.00	133/139.2	1.00	752 / 799.2	1.00
35.1 - 44.0	40.3 [38.5-42.1]	42	626/651.0	1.02 [0.91-1.14]	140/138.7	1.06 [0.83-1.34]	779 / 799.2	1.04 [0.94-1.14]
44.2 - 63.3	53.8 [52.0-55.6]	80	670/645.3	1.10 [0.99-1.23]	110/137.1	0.84 [0.65-1.08]	791 / 791.9	1.06 [0.96-1.17]
63.5 - 88.2	74.4 [71.6-77.3]	69	672/646.6	1.10 [0.99-1.23]	150/138.1	1.14 [0.90-1.43]	830 / 794.2	1.11 [1.01-1.23]
> 89.6	145.8 [139.3-152.2]	114	657/653.6	1.06 [0.95-1.19]	164/139.5	1.23 [0.98-1.55]	832 / 802.7	1.10 [1.00-1.22]
$\exp\hat\beta^{e}$			<b>1.03</b> [0.95-1.11]		<b>1.24</b> [1.08-1.44]		<b>1.07</b> [1.00-1.14]	
p <sup>f</sup>			p = 0.49		p = 0.004		p = 0.053	

France is divided into 348 "zones d'emploi" (ZE). The 343 ZE where radon exposure was determined were classified using 5 categories, each including approximately

a quintile of the expected number of cases of all acute leukaemia

<sup>a</sup> Limits of radon exposure classes when using the arithmetic mean of radon measurements

<sup>b</sup> Arithmetic mean of radon exposure and its 95% confidence interval

<sup>c</sup> Number of ZE

<sup>d</sup> Number of observed (O) and expected (E) cases of leukaemia – Reference: age- and gender-specific incidence ratios for the whole of France

 $\hat{\beta}$ : linear regression coefficient of the logarithm of the SIR of leukaemia over the arithmetic mean of the radon measurements

 $\exp \hat{\beta}$  : multiplying factor for the increase in the SIR when radon exposure increases by 100 Bq/m<sup>3</sup>

<sup>f</sup> p = p-value of the regression coefficient over the arithmetic mean of the radon measurements

Table 6: Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia
incidence for each age-group, gender and period, and after adjusting on ecological covariates
(France, 343 ZE geographic units, 1990-1998)

		$exp\hat\beta^{a}$				
		ALL n = 3 239	AML n = 697	All acute leukaemia n = 3 984		
Age-group (years)	0 - 4	<b>1.02</b> [0.91-1.13] <i>1</i>	<b>1.29</b> [1.05-1.59]	<b>1.07</b> [0.97-1.18]		
	5 - 9	<b>1.01</b> [0.88-1.16] ′	<b>1.37</b> [1.04-1.80]	<b>1.06</b> [0.94-1.20]		
	10 - 14	<b>1.09</b> [0.91-1.29] <sup>•</sup>	<b>1.06</b> [0.78-1.42]	<b>1.07</b> [0.92-1.24]		
Gender	Girls	<b>1.05</b> [0.93-1.17] <i>*</i>	<b>1.20</b> [0.97-1.49]	<b>1.08</b> [0.98-1.19]		
	Boys	<b>1.01</b> [0.92-1.12] <sup>•</sup>	<b>1.28</b> [1.05-1.56]	<b>1.06</b> [0.97-1.16]		
Period	1990 - 1994	<b>1.04</b> [0.94-1.15] <i>*</i>	<b>1.11</b> [0.90-1.37]	<b>1.06</b> [0.97-1.16]		
	1995 - 1998	<b>1.01</b> [0.90-1.14] <sup>•</sup>	<b>1.40</b> [1.15-1.71]	<b>1.08</b> [0.98-1.19]		
	All <sup>b</sup>	<b>1.03</b> [0.95-1.11] ′	<b>1.24</b> [1.08-1.44]	<b>1.07</b> [1.00-1.14]		
Association between radon	Rural areas	<b>1.01</b> [0.93-1.10] <sup>•</sup>	<b>1.28</b> [1.09-1.51]	<b>1.06</b> [0.99-1.14]		
and leukaemia adjusted on:	Proportion of managers	<b>1.01</b> [0.93-1.10] <sup>•</sup>	<b>1.27</b> [1.09-1.48]	<b>1.06</b> [0.99-1.14]		
	Proportion of university graduate	es <b>1.02</b> [0.94-1.10] <i>*</i>	<b>1.26</b> [1.08-1.47]	<b>1.04</b> [0.99-1.14]		
	Average net income	<b>1.01</b> [0.93-1.09] <i>*</i>	<b>1.27</b> [1.09-1.48]	<b>1.06</b> [0.98-1.14]		
	All 4 covariates	<b>0.98</b> [0.90-1.08] ′	<b>1.30</b> [1.10-1.54]	<b>1.05</b> [0.97-1.13]		

 $\hat{a}\hat{\beta}$  : linear regression coefficient of the logarithm of the SIR of leukaemia over the arithmetic mean of radon measurements

 $\exp\hat{eta}$  : multiplying factor for the increase in the SIR when domestic radon exposure increases by 100 Bq/m<sup>3</sup>

<sup>b</sup> All children aged 0-14 years from 1990 to 1998

# Childhood Leukemia Incidence and Exposure to Indoor Radon,

# **Terrestrial and Cosmic Gamma Radiation**

Anne-Sophie Evrard<sup>1,2</sup>, Denis Hémon<sup>1,2</sup>, Solenne Billon<sup>3</sup>, Dominique Laurier<sup>3</sup>, Eric Jougla<sup>4</sup>, Margot Tirmarche<sup>3</sup>, Jacqueline Clavel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> INSERM, U754, Villejuif, France

<sup>2</sup> Université Paris Sud, IFR69, Villejuif, France

<sup>3</sup> Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, IRSN/DRPH/SRBE/LEPID, Fontenayaux-Roses, France

<sup>4</sup> INSERM, Centre Epidémiologique sur les Causes Médicales de Décès, CépiDc, Le Vésinet, France

In Press in Health Physics (June 2006)

Correspondence to:

Anne-Sophie EVRARD

INSERM-U754, 16, avenue Paul Vaillant-Couturier, F-94807 Villejuif cedex, France

tel.: 00 33 1 45 59 50 31

fax: 00 33 1 45 59 51 51

evrard@vjf.inserm.fr

# Acknowledgements

The authors are grateful to C.Debayle and V.Méchenet (IRSN) for data on terrestrial gamma rays, A. Morin (IRSN) for data on cosmic gamma rays, A.Goubin, C.Guihenneuc-Jouyaux and L.Fortunato (INSERM) for technical assistance, G.Desplanques (INSEE) for population data, and A.Mullarky for his skilful revision of the manuscript.

# Grants

This work was supported by grants from the *Ministère de l'Environnement et de l'Aménagement du Territoire*, INSERM, the *Direction Générale de la Santé*, the *Fondation pour la Recherche Médicale*, and the *Fondation de France*.

# Abstract

**Objective** – Evaluating the ecological association between terrestrial and cosmic gamma radiation, indoor radon, and acute leukemia incidence among children under 15 years of age.

**Methods** – From 1990 to 2001, 5,330 cases of acute leukemia were registered by the French National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma. Exposure to terrestrial gamma radiation was based on measurements, using thermoluminescent dosimeters, at about 1,000 sites covering all the "*Départements*". In addition, 8,737 indoor terrestrial gamma dose rate measurements covering 62% of the "*Départements*" and 13,240 indoor radon concentration measurements covering all the "*Départements*" were made during a national campaign. Cosmic ray doses were estimated in each of the 36,363 "*Communes*" of France.

**Results** – There was no evidence of an ecological association between terrestrial gamma dose (range: 0.22-0.90 mSv per year) or total gamma dose (range: 0.49-1.28 mSv per year) and childhood acute leukemia incidence, for acute myeloid leukemia (AML) or for acute lymphoblastic leukemia (ALL), in univariate or multivariate regression analyses including indoor radon. A significant positive association between indoor radon (range: 22-262 Bq m<sup>-3</sup>) and AML incidence among children was observed and remained significant in multivariate regression analyses including either terrestrial gamma dose (SIR per 100 Bq m<sup>-3</sup> = 1.29 [1.09-1.53]) or total gamma dose (SIR per 100 Bq m<sup>-3</sup> = 1.29 [1.09-1.53]).

**Conclusion** – The study showed no ecological association between terrestrial gamma radiation and childhood leukemia for the range of variation in gamma dose rates observed in France. The moderate ecological association between childhood AML incidence and indoor radon does not appear to be confounded by terrestrial gamma dose.

Keywords: childhood leukemia; gamma radiation; indoor radon; ecological study

# Introduction

The leukemia-inducing effect of ionizing radiation has been clearly established with respect to intra-uterine exposure (Doll and Wakeford 1997), patients treated for malignant or non-malignant diseases and Japanese atomic-bomb survivors (UNSCEAR 1994 and 2000). These reports concerned acute or repeated exposure to moderate-to-high dose. The risks of developing cancer following protracted exposure to very low levels of radiation, such as those due to background radiation, still need to be documented.

For the population of France, the two main sources of exposure to ionizing radiation are medical (41%) and natural (58%) radiation. Fifty-nine percent of natural irradiation is due to exposure through inhalation of radon and its decay products, 19% to exposure to terrestrial gamma rays (TGR), 12% to exposure to cosmic rays and 10% to ingestion of water and food (Billon et al. 2005). The effective annual dose to which the population of France is exposed due to natural radiation, excluding ingestion of water and food, was recently estimated to be 2.2 mSv (Billon et al. 2005). Most of the dose of radon and its decay products is delivered mainly to the airways in the lungs, but, a fraction of the dose may be delivered to other organs, especially bone marrow (Richardson et al. 1991 – Kendall and Smith 2002).

The United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation recently issued a review of the international data on external exposure rates due to TGR (UNSCEAR 2000). The population-weighted average of the dose rates in air inside dwellings was 84 nGy h<sup>-1</sup>, with national averages ranging from 20 to 200 nGy h<sup>-1</sup>. The lowest values were observed in New Zealand, Iceland and the United States, all below 40 nGy h<sup>-1</sup>. The highest values were observed in Italy (105 nGy h<sup>-1</sup>) and Sweden (110 nGy h<sup>-1</sup>). In France, TGR levels had intermediate values (75 nGy h<sup>-1</sup>).

Ecological studies have suggested a positive association between indoor radon concentration and childhood leukemia (Lucie 1990 – Alexander et al. 1990 – Henshaw et al. 1990 – Muirhead et al. 1991, 1992 – Richardson et al. 1995 – Thorne et al. 1996a and b – Evrard et al. 2005), whereas most of the case-control studies have not (Lubin et al. 1998 –

Kaletsch et al. 1999 – Steinbuch et al. 1999 – UK Childhood Cancer Study 2002a). Refereed publications on the association between indoor radon concentration and childhood leukemia are summarized elsewhere (Laurier et al. 2001 - Evrard et al. 2005).

Among these studies, only a few investigated the relationship between background gamma dose rates and childhood leukemia, and they have yielded discordant results, sometimes positive, sometimes negative, some were significant, the other not. The international study by Henshaw et al. (1990) pooled the data from 13 countries and detected a significant positive linear correlation of 0.58 (p<0.05) between background indoor gamma dose rates and childhood leukemia incidence. The gamma radiation level in the country with the highest mean indoor gamma dose rate (Switzerland) was threefold higher than in the country with the lowest mean rate (Canada). Alexander et al. (1990), Lucie (1990), Muirhead et al. (1991, 1992) and Richardson et al. (1995) observed a negative but non-significant ecological association between childhood leukemia incidence and gamma radiation in the 22 counties of the UK, in which average national exposure (60 nGy h<sup>-1</sup>, UNSCEAR 2000) was lower than the worldwide average. Hatch and Susser (1990) investigated the incidence of childhood cancer in relation to background gamma radiation within ten miles of the Three Mile Island nuclear plant in the United States. Although the variations in gamma radiation levels were quite modest, from 57 nGy h<sup>-1</sup> to 105 nGy h<sup>-1</sup>, those authors found a positive but nonsignificant association between childhood leukemia incidence and gamma dose rates.

The only two case-control studies with individual measurements yielded discordant results. In Sweden (average level of 110 nGy  $h^{-1}$ ), Axelson et al. (2002) suggested a significant positive association between acute lymphoblastic leukemia (ALL) incidence (312 cases of ALL and 1,418 controls) and annual average exposure to gamma rays. In contrast, in the UK (average level of 60 nGy  $h^{-1}$ ), the UK Childhood Cancer Study (2002b) did not show any evidence of an association with gamma rays, for ALL (805 cases and 1,306 controls) or for other leukemia (146 cases and 232 controls).

In France, Tirmarche et al. (1988) investigated the ecological association between childhood leukemia mortality between 1971 and 1978 and TGR in 53 administrative areas ("*Départements*"), and found no statistically-significant association. Viel (1993) showed a significant negative association between acute myeloid leukemia (AML) mortality in adults and gamma rays in 41 of the 95 French "*Départements*". No association was found for ALL mortality.

The purpose of the present study is to examine whether or not an ecological association exists between terrestrial and cosmic gamma radiation, and acute leukemia incidence among children under 15 years of age in France, and to evaluate whether this association could explain the ecological relationship observed in a previous paper (Evrard et al. 2005) between childhood AML incidence and indoor radon concentration in France. The present study focuses on the incidence of childhood leukemia instead of mortality because the survival period following onset for some of the leukemia subtypes vary substantially.

#### Subjects and methods

#### Observed numbers of cases

The study included all cases (5,330) of acute leukemia (AL) diagnosed between 1 January 1990, and 31 December 2001, in children aged less than 15 years and living in mainland France at the time of diagnosis. The cases were provided by the French National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma (Clavel et al. 2004). The age- and gender-standardized incidence rates per million and per year were 39.7 for all AL (32.3 for ALL and 6.8 for AML). ALL, AML and unspecified leukemia accounted for 4,346 (81%), 912 (17%), and 72 (2%) of all AL cases. There were more cases among boys than girls (56% *vs.* 44%), with the difference mainly being due to ALL.

#### Expected numbers of cases

No temporal trend of the annual incidence rates was evidenced for all AL, for ALL or for AML. The national age- and gender-specific incidence rates for childhood leukemia, based on the National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma (Clavel et al. 2004), and the number of person-years from 1990 to 2001 were used to derive annual expected numbers of cases for each age group, gender group and geographic unit under study. The number of person-years was calculated using age- and gender-specific population estimates for years 1990 through 2001 for each "*Département*" (administrative geographic unit) provided by the French National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE). The annual expected numbers of cases were used to estimate standardized incidence ratios (SIR).

### Geographic units

Statistical analyses were carried out using the "*Département*" as geographic unit. Mainland France (population: 60 million approx.) is administratively divided into 36,363 "*Communes*", and 95 "*Départements*" (when the 2 subdivisions of Corsica are considered together). The statistical distribution of "*Département*" population is skewed with a mean of 606,000 people, a first quartile of 292,000, a median of 493,000 and a third quartile of 831,000. The statistical distribution of the expected number of cases aged less than 15 years in each "*Département*" is also skewed, with a first quartile of 24.9 cases, a median of 45.3 and a third quartile of 73.2.

#### Exposure assessment

Two data sets of TGR measurements were available, both provided by the IRSN (Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety): surveillance measurements by thermoluminescent dosimeters (TLD) and measurements from a national campaign.

The *TLD* measure gamma dose rates continuously in order to monitor the level of environmental radioactivity in France. Measurements are made at about 1,000 sites covering all 95 "*Départements*", such as city halls, departmental administrative offices, police headquarters and fire stations. The data used in this study were collected between 1996 and 2003.

From 1977 to 1990 and from 1996 to 2002, a French national campaign of gamma dose-rate measurement was conducted by the IRSN, in cooperation with the Ministry of Health, in order to determine the distribution of indoor and outdoor gamma dose rates and estimate the external dose to which the population was exposed (Rannou et al. 1992). Since 1982, indoor radon concentrations have also been determined. During the first phase of the gamma doserate measurement campaign, from 1977 to 1990, three types of dosimeter were used to determine indoor (in the living room) and outdoor gamma dose rates over six months: calcium sulfate tube dosimeters (IRSN), PGP1 dosimeters (IRSN), and Panasonic dosimeters (IRSN). During the second phase, beginning in 1996, the measurements were made indoors (in the living room), over 45 minutes, using Saphymo Radiameters only (SAPHYMO, 5 rue du Théâtre, 91581-Massy Cedex France). A questionnaire designed to identify housing and lifestyle characteristics that may have influenced gamma dose rates was completed for each measurement. Housing characteristics and lifestyle factors were assumed to have been stable over the previous three decades, so that the gamma dose rate measurements constituted the average exposure for the French population. The data used in the present study had been collected up to 2002 and have been published elsewhere (Billon et al. 2005). They consisted in 8,737 gamma dose-rate measurements covering 59 "Départements" out of 95, with an average of 148 measurements per "Département".

In order to obtain the TGR dose from gamma dose rates measured by TLD or during the national campaign, cosmic rays were subtracted. Using UNSCEAR's formula (UNSCEAR 2000), the mean annual effective doses from cosmic rays were calculated from location and altitude data provided by the National Geographic Institute (IGN) for all the French

"Communes", and weighted by population size in order to obtain one value for each "Département".

In addition, 13,240 measurements of indoor radon concentration covering all 95 "*Départements*" were performed by the IRSN during the national campaign, with an average of 138 measurements per "*Département*". Indoor radon activity per cubic meter was determined in the main room (living room and/or bedroom), over two months, using an open Kodalpha LR115 passive track-etch detector (Billon et al. 2005). This detector has participated regularly in inter-comparison tests, done in a specific laboratory (NRPB 2003) and was always agreed upon for this international exercise. This detector was also used during an epidemiological case-control study launched in France and in several other European countries. During this international epidemiological collaboration, several open and closed detectors were compared by being exposed under the same dwelling conditions, in several houses and during 3 or 6 months of exposure. Major results of these field tests were published by Kreienbrock et al. (1999): the authors considered that the maximum of 20% of variation, detected between open and closed detectors, is largely in the range of acceptance of these types of devices.

The annual dose to red bone marrow (RBM) due to background exposure to radon was estimated using the conversion rate proposed by Richardson et al. (1991): 0.55 mSv per year for 100 Bq m<sup>-3</sup>. In line with Rommens et al. (2001), the annual RBM dose from TGR and cosmic rays was assumed to be equal to the annual effective dose. Then, assuming an indoor occupancy factor (i.e. time spent indoors at home and inside any building) of 90% (Billon et al. 2005), the mean annual RBM dose due to background ionizing radiation was estimated by summing the estimated RBM dose from radon, TGR and cosmic rays. Additional dietary exposure due to food and water was not taken into account.

# Statistical analysis

For the three types of ionizing radiation (TGR, cosmic rays, and indoor radon), the number of measurements per "*Département*", their arithmetic mean and standard deviation, and their geometric mean and standard deviation were available. All the statistical analyses are based on the TGR measured by TLD. In addition, analyses were conducted using TGR measurements derived from the national campaign covering 62% of mainland France.

The "*Départements*" were divided into five categories on the basis of mean TGR dose. Each category included approximately a quintile of the expected number of cases. The corresponding arithmetic means were 0.303, 0.364, 0.406, 0.508 and 0.704 mSv per year, respectively. Similarly, the "*Départements*" were divided into five categories on the basis of mean radon concentration, with corresponding arithmetic means of 31.2, 41.8, 54.6, 77.3 and 142.9 Bq m<sup>-3</sup>, respectively. The "*Départements*" were also divided into three categories on the basis of mean radon concentration, and the association between TGR and childhood leukemia was also investigated in these three categories of mean radon concentration, each category included approximately a tertile of the expected number of cases. Similarly, the "*Départements*" were divided into three categories on the basis of mean TGR dose, and the association between indoor radon and childhood leukemia was also studied into three three categories of mean TGR dose. Potential interactions between radon and TGR were evaluated. The arithmetic means of the TGR doses and indoor radon concentrations per "*Département*" were also considered as quantitative variables in Poisson regression models.

The ecological analyses were performed for all cases (0-14 years) and for the complete period (1990-2001), and then separately, by age group (0-4, 5-9 and 10-14 years), gender, period (1990-1995, 1996-2001), leukemia type (ALL, AML), and after having excluded the cases with Down's syndrome since children with Down's syndrome have a much greater risk of leukemia than the general population (Hasle et al. 2000). The analyses were also conducted after excluding the "*Départements*" in which the exposure was less precise (standard error of the mean greater than 10% of the mean) or the population less stable

(population in 2002 divided by population in 1990 greater than 1.10 or less than 0.90), in order to evaluate the stability of the results.

The potential for confounding by socioeconomic status was taken into account by introducing socioeconomic covariates in the Poisson regression models. These "*Département*" sociodemographic and socioeconomic characteristics consisted in: average net income, distribution of socioeconomic status, proportion of university graduates and proportion of the population living in rural areas. These characteristics were obtained from the 1990 and 1999 French census data (INSEE).

The relationships between AL and cosmic rays alone, between AL and cosmic rays combined with TGR, and between AL and total exposure to background ionizing radiation in terms of estimated RBM dose were also investigated.

All the analyses were conducted using Poisson regression and the SAS® GENMOD procedure (SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA). In all analyses, goodness of fit was evaluated. No over-dispersion between "*Départements*" was evidenced using deviance tests and Pearson's chi-square tests, or using Potthoff-Whittinghill and Fisher's chi-square tests. No spatial autocorrelation of the SIRs over the "*Départements*" was observed using Moran's test. Using a model including spatial heterogeneity and clustering components to model extra-Poisson variability (BYM model, Besag et al. 1991) and using a Bayesian approach did not alter the results: the values of the estimated regression coefficients and 95% credibility intervals remained similar. To simplify, only the results with Poisson regression are shown.

## Results

#### Exposure measurements

Table 1 shows the statistical distribution of TGR RBM dose, cosmic ray RBM dose, indoor radon concentrations, and total estimated annual RBM dose over the 95 "*Départements*".

The arithmetic mean of TGR RBM dose was 0.49 mSv per year, and ranged from 0.22 to 0.90 mSv per year. The arithmetic mean of cosmic ray RBM dose was lower (0.28 mSv per year) than the arithmetic mean of TGR RBM dose, and varied less, from 0.27 to 0.38 mSv per year.

The arithmetic mean of indoor radon concentration was 88 Bq m<sup>-3</sup> (i.e. a RBM dose of 0.48 mSv per year), and ranged from 22 to 262 Bq m<sup>-3</sup> (i.e. RBM dose from 0.12 to 1.44 mSv per year). Overall, the mean RBM dose was 1.25 mSv per year (range: 0.71-2.43 mSv per year). The RBM dose due to TGR varied half as much as that due to indoor radon (range: 0.68 vs. 1.32 mSv per year).

Figure 1 shows the joint-distribution of average dose due to TGR and average indoor radon concentration over the 95 "*Départements*". Indoor radon concentrations were significantly correlated with TGR dose (Spearman's rank correlation coefficient  $\rho = 0.54$ ,  $p<10^{-4}$ ), and cosmic-ray dose ( $\rho = 0.63$ ,  $p<10^{-4}$ ).

TGR and radon contributed approximately equally to the estimated RBM dose (39.2% and 38.4%, respectively), while the cosmic ray contribution was smaller (22.4%). The spatial variability of the average estimated RBM dose was mainly due to that of radon (SD = 0.285 mSv per year), to a lesser extent to that of TGR (SD = 0.158 mSv per year), and to a markedly lesser extent to that of cosmic rays (SD = 0.019 mSv per year).

## Indoor radon concentration and childhood leukemia

Table 2 shows the SIRs for all AL, ALL and AML, as a function of the five classes of radon exposure. A significant positive ecological association was observed between indoor radon concentration and childhood AML incidence. The SIR per 100 Bq m<sup>-3</sup> of radon exposure was 1.19 (95% confidence interval (CI) = [1.03-1.38]). This association confirms the previous one observed at the scale of the 348 "*Zones d'emploi*" (geographic units defined in terms of employment criteria) for the period 1990-1998 (Evrard et al. 2005).

# Terrestrial gamma radiation and childhood leukemia

Table 3 shows the SIRs for all AL, ALL and AML, as a function of TGR dose. There was no evidence of an ecological association between TGR and childhood leukemia incidence, for ALL or AML. The results were stable over age, gender and period for all AL, ALL and AML. Neither exclusion of the cases with Down's syndrome (100 cases) nor exclusion of the outlying "*Départements*" altered the results.

Average net income, proportion of managers, and proportion of university graduates were significantly negatively correlated with TGR dose. The proportion of people living in rural areas was positively, but not significantly, correlated with TGR dose. None of the covariates was significantly associated with childhood acute leukemia, ALL, or AML, and their inclusion in the regression models did not alter the results.

# Association between indoor radon and childhood leukemia in multivariate regression analyses including TGR exposure

Table 4 displays the association with indoor radon for all AL, ALL and AML within each tertile of TGR exposure. There was no evidence of an association with indoor radon for all AL or for ALL in any of the tertiles of TGR exposure. The intensity of the positive association observed between indoor radon and AML incidence was approximately the same in each tertile of TGR. This association was significant only in the last tertile of TGR. The SIR associated with a 100 Bq m<sup>-3</sup> increase in average radon exposure was 1.29 (CI = [1.09-1.53]) in multivariate regression analyses including TGR exposure considered as a qualitative variable.

Association between TGR and childhood leukemia in multivariate regression analyses including indoor radon

Table 5 displays the association with TGR for all AL, ALL and AML within each tertile of indoor radon concentration. There was no evidence of an association with TGR for all AL, for

ALL or for AML in any of the tertiles of indoor radon concentration. No significant interaction was observed between indoor radon and TGR for all AL, for ALL or for AML.

#### Total background exposure to ionizing radiation and childhood leukemia

A positive, but not significant, ecological association (p=0.41) between cosmic rays and childhood AML incidence was observed. The association disappeared in multivariate regression analyses including indoor radon. Conversely, the association between indoor radon and AML incidence remained unchanged in multivariate regression analyses including cosmic rays.

Considering the joint exposure to TGR and cosmic rays, no association was observed with any type of AL. Using multivariate regression analyses including indoor radon did not generate any evidence of an association. With regard to the study of an association between indoor radon and all AL, ALL or AML: using multivariate regression analyses including total gamma rays, the results remained the same as those obtained when using multivariate regression analyses including TGR alone. A positive association, at the borderline of statistical significance, between AML and estimated RBM dose (SIR = 1.14 per 1 mSv y<sup>-1</sup>, CI = [0.96-1.37], p=0.14) was observed for all background radiation exposure. The association disappeared when using multivariate regression analyses including total background radiation exposure.

All the statistical analyses were also carried out using the IRSN TGR data obtained during the national campaign (Billon et al. 2005), instead of the TLD data (OPRI 2000). These two sets of data were significantly correlated in the 59 "*Départements*" covered by the national campaign (Spearman's rank correlation coefficient  $\rho = 0.58$ , p<10<sup>-4</sup>). The results of all the statistical analyses conducted on the national campaign data set were similar to those of the TLD data set analysis.
#### Discussion

This ecological study is the first to investigate for a relationship between childhood leukemia incidence and background TGR exposure in France. There was no evidence of an ecological association between TGR and childhood leukemia incidence, for either AML or ALL, irrespective of age (0-4, 5-9 or 10-14 years), gender, or period (1990-1995 or 1996-2001), even when ecological, sociodemographic and socioeconomic covariates were included in the models. The positive, but non-significant, association between cosmic rays and childhood AML incidence disappeared in multivariate regression analyses including indoor radon. The highest radon concentrations were observed in mountainous areas, where cosmic ray exposure is the highest. The significant positive association between indoor radon and AML incidence in children previously reported (Evrard et al. 2005) remained similar in multivariate regression analyses including trade to the trade

To estimate the mean annual RBM dose due to background ionizing radiation, an indoor occupancy factor (i.e. time spent indoors at home and inside any building) of 90% was assumed (Billon et al. 2005). This indoor occupancy factor was estimated in a French study, CIBLEX, providing behavioural characteristics for the French population (Cessac et al. 2002). It has been found to be 10% higher than the UNSCEAR worldwide estimate (UNSCEAR 2000). As this indoor occupancy factor may vary between French "*Départements*", main analyses were also carried out using an indoor occupancy factor of 75% or of 80%, and the results remained similar.

The three main sources of exposure to background ionizing radiation, radon (59%), TGR (19%) and cosmic rays (12%) (Billon et al. 2005), were taken into account in the present study, since exposure data due to ingestion of water and food were not available. Although exposure due to ingestion of water and food may be marked in certain particular circumstances (Hoffmann et al. 1993), in France, overall, it only accounts for 10 % of the

total exposure to background ionizing radiation (Billon et al. 2005). With an arithmetic mean of 0.49 mSv per year, the average terrestrial gamma dose in France is of intermediate magnitude, similar to that in the United Kingdom (0.37 mSv per year), higher than that in the United States, where the lowest TGR dose has been reported (less than 0.24 mSv per year), and lower than in Sweden where the highest TGR dose has been reported (0.67 mSv per year) (UNSCEAR 2000).

Ecological studies, which aim at examining geographic variations between population groups in exposure to environmental factors in relation to health outcomes measured at a geographic level, have some limitations. They are notably affected by the existence of geographic correlates of the studied exposures (Elliott and Wartenberg 2004). This has been particularly discussed in settings where there is a powerful risk factor for a disease, such as smoking for lung cancer (Darby et al. 2001), which is not the case for childhood leukemia. Although ecological studies need validation and replication at the individual level to go further to the assessment of causality, they have allowed to formulate and to explore major hypotheses of public health importance. In those studies, averaging exposure by geographic unit reduce the effect of exposure measurement error, and the ecologic approach takes advantage of large contrasts in exposure and health outcomes between geographic units. An important issue in such ecological studies is properly accounting for the quality of the data, potential biases and confounding (Elliott and Wartenberg 2004). In the study reported herein, the authors have attempted to address those questions. The large size of the data set on which this study was based is one of its major advantages: TGR measurements by TLD at about 1,000 sites throughout France, 8,737 indoor terrestrial gamma dose rate measurements covering 62% of the "Départements"; 13,240 indoor radon concentration measurements covering all the "Départements" reported in the context of the national campaign, and cosmic ray doses calculated in each of the 36,363 "Communes" that comprise the country. These large datasets allow the ecological analysis, providing an estimation of both between and within-"Département" variability of the French population's

exposure to TGR, cosmic rays, and indoor radon. The second major advantage of the present study is the large number of childhood leukemia cases (5,330) provided by the French National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma. The cases cover the whole France for a 12-year period (1990-2001). The exhaustiveness is very marked (99.2%) and the number of sources by case is high (2.5) (Clavel et al. 2004).

Acute exposure to moderate-to-high dose of ionizing radiation, certain oncological therapies, Down's syndrome and some genetic syndromes have been identified as risk factors for leukemia. Research hypotheses with respect to infectious, environmental and genetic factors are becoming increasingly well documented. Such risk factors were not investigated in this study, but their spatial distribution may parallel that of TGR doses. However, the inclusion of sociodemographic and socioeconomic factors in the analyses did not alter the results. Nevertheless, it is still possible that some unknown confounding factors with similar geographic distributions to those of TGR and radon might mask a potential association between TGR and childhood leukemia and/or explain the association observed between indoor radon and AML incidence.

Indoor radon concentration differently from natural gamma radiation, vary widely within the same territory as the consequence of floor level, housing type, and building materials. Also, the average indoor radon concentration in each "*Département*" may depend on the season of measurement and vary with the selection of the housing units measured which may not be representative of the "*Département*" building stock. Average radon concentration over a 12-month period is generally considered as the best estimate of the long-term average radon concentration. However, due to practical constraints, radon detectors were in place for 2 months. Procedures to correct for seasonal variation have been developed by the IRSN in order to get an unbiased estimate of the annual average indoor radon concentration from data based on short-period radon measurements (Baysson et al. 2003). Therefore, all the analyses of the present study were also carried out using a mean of indoor radon corrected

for seasonal variation and accounting for housing characteristics (Billon et al. 2005). The results were unchanged.

Geographic variation in TGR doses and indoor radon concentrations was not only observed between "*Départements*" but also within "*Départements*". Individual variability of exposure within an area might distort the ecological association with regard to the underlying possible individual relationship (Elliott et al. 2000). However, assuming that a relationship between *average* exposure and the *average* incidence of childhood leukemia is linear, at the low levels of exposure described in the present study, such a discrepancy is not expected to have a major effect. A model introducing the variability of indoor radon concentration within "*Département*" and using the Bayesian approach was also adjusted and did not alter the results (Fortunato et al. 2005).

Indoor radon concentrations are spatially correlated, and radon was found to be positively associated with childhood leukemia. However, no spatial autocorrelation of the SIRs over the "*Départements*" was evidenced using Moran's test, probably because of the large Poisson variability of observed counts and of the moderate intensity of the relationship observed between radon and childhood leukemia, which limits the power of Moran's test. As the use of Moran's test is optimal for Gaussian variables, the statistical distribution of Moran's statistic was also simulated using Splus® software (Mathsoft, Inc., Cambridge, MA, USA) under the null hypothesis of non-heterogeneity of the SIRs, and a model including spatial heterogeneity and clustering components to model extra-Poisson variability (BYM model, Besag et al. 1991) was also used and did not alter the results.

The absence of evidence of an association between TGR and leukemia and the association observed between radon and AML may be related to the fact that the geographic variability of TGR was smaller than that of radon. Using the conversion proposed by Richardson et al. (1991), the average RBM dose due to radon was estimated to range from 0.12 to 1.44 mSv per year (range: 1.32 mSv per year) while the average RBM dose due to TGR varied from 0.22 to 0.90 mSv per year (range: 0.68 mSv per year). The range for TGR was thus half that

for radon. The statistical power of the test for the existence of an ecological association between TGR and AML incidence was investigated using simulations and assuming that the underlying ecological association between TGR and AML incidence had the same slope as (or a slope 1.5 times higher or 0.5 times lower than) the ecological association observed between indoor radon and AML incidence, and using the conversion proposed by Richardson et al. (1991). With that hypothesis, on the basis of 10,000 simulated data sets, the statistical power of the analysis to detect the effect would be 39% (respectively 73% and 12%). This might contribute to explaining why no significant ecological association between childhood leukemia incidence and TGR in France was observed.

#### Conclusions

The studies investigating the relationship between background gamma radiation and childhood leukemia have yielded discordant results, but consistently with the UK Childhood Cancer Study (2002b), the present study, based on aggregated data, did not evidence any ecological association between childhood leukemia incidence and terrestrial gamma radiation within the range of gamma dose-rate variation (from 0.22 to 0.90 mSv per year). The study showed a moderate ecological association between childhood AML incidence and indoor radon in France (range: 22-262 Bq m<sup>-3</sup>, equivalent to an estimated RBM dose of between 0.12 and 1.44 mSv per year), which was not confounded by background gamma exposure. The present study strengthens the hypothesis of a moderate and positive ecological association between indoor radon and childhood leukemia, which was observed by most of the ecological studies on the subject. To go further into the analysis of an association between indoor radon and childhood leukemia, a well designed case-control study of residentially-exposed children will have to include a large number of cases and controls, with individual radon measurements, and substantial contrasts in exposure.

#### References

Alexander FE, McKinney PA, Cartwright RA. Radon and leukemia. Lancet 335: 1336-1337; 1990.

Axelson O, Fredrikson M, Akerblom G, Hardell L. Leukemia in childhood and adolescence and exposure to ionizing radiation in homes built from uranium-containing alum shale concrete. Epidemiology 13: 146-150; 2002.

Baysson H, Billon S, Laurier D, Rogel A, Tirmarche M. Seasonal correction factors for estimating radon exposure in dwellings in France. Radiat Prot Dosim 104: 245-252; 2003.

Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with two applications in spatial statistics. Ann Inst Statist Math 43: 1-59; 1991.

Billon S, Morin A, Caër S, Baysson H, Gambard JP, Backe JC, Rannou A, Tirmarche M, Laurier D. French population exposure to radon, terrestrial gamma and cosmic rays. Radiat Prot Dosim 113: 314-320; 2005.

Cessac B, Beaugelin-Seiler K, Métivier JM, Morin A, Mourlon C, Vincent G. Ciblex: Banque de données de paramètres descriptifs de la population française au voisinage d'un site pollué. Fontenay-aux-Roses : Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Note technique DPRE/02-03 DPHD/02-02. 2002. In French.

Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Vilmer E, Bellec S, Perrillat-Menegaux F, Hémon D. Incidence of childhood leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in France - National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma, 1990-1999. Eur J Cancer Prev 13: 97-103; 2004.

Darby S, Harz D, Doll R. A parallel analysis of individual and ecological data on residential radon and lung cancer in south-west England. J R Statist Soc A 164: 193-203; 2001.

Doll R, Wakeford R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. Br J Radiol 70: 130-139; 1997.

Elliott P, Wakefield J, Best N, Briggs DJ. Spatial epidemiology: methods and applications. New-York: Oxford University Press; 2000.

Elliott P, Wartenberg D. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. Environ Health Perspect 112: 998-1006; 2004.

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

Fortunato L, Guihenneuc-Jouyaux C, Laurier D, Tirmarche M, Clavel J, Hémon D. Introduction of within-area risk factor distribution in ecological Poisson regression models. Stat Methods Med Res; submitted for publication; 2006.

Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. Lancet 355: 165-169; 2000.

Hatch M, Susser M. Background gamma radiation and childhood cancers within ten miles of a US nuclear plant. Int J Epidemiol 19: 546-552; 1990.

Henshaw DL, Eatough JP, Richardson RB. Radon as a causative factor in induction of myeloid leukemia and other cancers. Lancet 335: 1008-1012; 1990.

Hoffmann W, Kranefeld A, Schmitz-Feuerhake I. Radium-226-contaminated drinking water: hypothesis on an exposure pathway in a population with elevated childhood leukemia. Environ Health Perspect 101: 113-115; 1993.

Kaletsch U, Kaatsch P, Meinert R, Schüz J, Czarwinski R, Michaelis J. Childhood cancer and residential radon exposure – results of a population-based case-control study in Lower Saxony (Germany). Radiat Environ Biophys 38: 211-215; 1999.

Kendall GM, Smith TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. J Radiol Prot 22: 389-406; 2002.

Kreienbrock L, Poffijn A, Tirmarche M, Feider M, Kies A, Darby SC. Intercomparison of passive radon-detectors under field conditions in epidemiological studies. Health Phys 76(5): 558-563; 1999.

Laurier D, Valenty M, Tirmarche M. Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. Health Phys 81: 272-288; 2001.

Lubin JH, Linet MS, Boice JD, Buckley J, Conrath SM, Hatch EE, Kleinerman RA, Tarone RE, Wacholder S, Robison LL. Case-control study of childhood acute lymphoblastic leukemia and residential radon exposure. J Natl Cancer Inst 90: 294-300; 1998.

Lucie NP. Radon and acute lymphoblastic leukemia. Leukemia and lymphoma 1: 213-216; 1990.

Muirhead CR, Butland BK, Green BM, Draper GJ. Childhood leukemia and natural radiation. Lancet 337: 503-504; 1991.

Muirhead CR, Butland BK, Green BM, Draper GJ. An analysis of childhood leukemia and natural radiation in Britain. Radiat Prot Dosim 45: 657-660; 1992.

National Radiological Protection Board (NRPB). Results of the 2002 NRPB Intercomparison of Passive Radon Detectors, NRPB W Series Reports, W44. National Radiological Protection Board: Chilton; 2003.

Office de Protection contre les Rayonnements Ionisants. Rapport d'activité 2000. OPRI 2000, 64-65.

Rannou A, Gambard JP, Brenot J. Campagnes de mesure de l'irradiation naturelle gamma et radon en France - Bilan de 1977 à 1990. Fontenay-aux-Roses: Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire SEGR/LEADS. Note technique: 92-10; 1992.

Richardson RB, Eatough JP, Henshaw DL. Dose to red bone marrow from natural radon and thoron exposure. Br J Radiol 64: 608-624; 1991.

Richardson S, Monfort C, Green M, Draper G, Muirhead C. Spatial variation of natural radiation and childhood leukemia incidence in Great Britain. Stat Med 14: 2487-2501; 1995.

Rommens C, Ringeard C, Hubert P. Exposure of red bone marrow to ionizing radiation from natural and medical sources in France. J Radiol Prot 21: 209-219; 2001.

Steinbuch M, Weinberg CR, Buckley JD, Robison LL, Sandler DP. Indoor residential radon exposure and risk of childhood acute myeloid leukemia. Br J Cancer 81: 900-906; 1999.

Thorne R, Foreman NK, Mott MG. Radon in Devon and Cornwall and paediatric malignancies. Eur J Cancer 32A: 282-285; 1996a.

Thorne R, Foreman NK, Mott MG. Radon exposure and incidence of paediatric malignancies. Eur J Cancer 32A, No. 13, 2371-2372; 1996b.

Tirmarche M, Rannou A, Mollié A, Sauve A. Epidemiological study of regional cancer mortality in France and natural radiation. Radiat Prot Dosim 24: 479-482; 1988.

UK Childhood Cancer Study Investigators. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionizing radiation: 1: radon gas. Br J Cancer 86: 1721-1726; 2002.

UK Childhood Cancer Study Investigators. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionizing radiation: 2: gamma radiation. Br J Cancer 86: 1727-1731; 2002.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Epidemiological studies of radiation carcinogenesis. In: UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation, 1994 Report to the General Assembly, with scientific annexes. Annex A. New-York: United Nations, 11; 1994: 11-183.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Exposure from natural radiation sources. In: UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation, 2000 report to the General Assembly, with scientific annexes. Volume I: Sources, Annex B. New-York:United Nations, 133; 2000: 84-156.

Viel JF. Radon exposure and leukemia in adulthood. Int J Epidemiol 22: 627-630; 1993.

## Table 1: Distribution of terrestrial, cosmic and radon doses, and contribution to the total estimated RBM dose over the 95 French "Départements"

	Terrestrial Gamma rays RBM dose	Cosmic rays RBM dose	Ra	idon RBM dose mSuu <sup>1</sup> ª	Total estimated RBM dose <sup>a</sup>
	шау у	шау у	БүШ	шох у	пізу у
Arithmetic Mean	0.49	0.28	88	0.48	1.25
Standard deviation	0.158	0.019	52	0.285	0.407
Minimum	0.22	0.27	22	0.12	0.71
Maximum	0.90	0.38	262	1.44	2.43
Range	0.68	0.11	240	1.32	1.72
Contribution to estimated RBM dose	39.2%	22.4%		38.4%	100%

<sup>a</sup> The dose to Red Bone Marrow (RBM) was estimated using the conversion coefficient proposed by Richardson et al. (1991): 0.55 mSv  $y^{-1}$  per 100 Bq m<sup>-3</sup>

			Quintiles	Total Radon range exp $\hat{\beta}$ ° for 100 Bq m <sup>-3</sup> - 95% Cl			
" <i>Département</i> " category by radon concentration	Category Mean $\pm$ sem <sup>a</sup>	< 34.7 31.2 ± 0.994	35.0 - 46.1 41.8 ± 0.922	48.1 - 60.8 54.6 ± 1.29	61.5 - 92.0 77.3 ± 1.51	> 93.9 142.9 ± 3.33	
All acute Leukemia	O / E <sup>b</sup> SIR / SIR(Ref.)	1055 / 1100.9 <b>1.00 (Ref.)</b>	1042 / 1080.8 <b>1.01</b> [0.92- 1.10]	1084 / 1079.3 <b>1.05</b> [0.96- 1.14]	1086 / 1022.2 <b>1.11</b> [1.02- 1.21]	1063 / 1046.7 <b>1.06</b> [0.97- 1.15]	<b>1.04</b> [0.98-1.11] - p=0.20
ALL	O / E <sup>b</sup> SIR / SIR(Ref.)	860 / 896.8 <b>1.00 (Ref.)</b>	848 / 881.7 <b>1.00</b> [0.91- 1.10]	906 / 880.6 <b>1.07</b> [0.98- 1.18]	895 / 833.6 <b>1.12</b> [1.02- 1.23]	837 / 853.2 <b>1.02</b> [0.93- 1.12]	<b>1.01</b> [0.94-1.08] - p=0.88
AML	O / E <sup>b</sup> SIR / SIR(Ref.)	183 / 189.1 <b>1.00 (Ref.)</b>	181 / 184.6 <b>1.01</b> [0.82- 1.24]	161 / 184.1 <b>0.90</b> [0.73- 1.12]	179 / 174.8 <b>1.06</b> [0.86- 1.30]	208 / 179.4 <b>1.20</b> [0.98- 1.46]	<b>1.19</b> [1.03-1.38] - p=0.02

Table 2: Ecological association between indoor radon concentration and the incidence of all acute leukemia (5,330), ALL (4,346), andAML (912) in children aged 0-14 years (France, 95 "Départements"; 1990-2001)

<sup>a</sup> sem: standard error of the mean

<sup>b</sup> O: observed cases; E: expected number of cases of leukemia - Reference: age- and gender-specific incidence ratios for the whole of France - SIR: Standardized Incidence Ratio = O/E

 $\hat{\beta}$ : Poisson regression coefficient of the logarithm of the SIR of leukemia over the arithmetic mean of the radon measurements as a quantitative variable

 $\exp \hat{\beta}$  : multiplying factor for the increase in the SIR when radon exposure increases by 100 Bq m<sup>-3</sup>

## Table 3: Ecological association between terrestrial gamma rays (TGR) and the incidence of childhood leukemia over the 95 French "Départements"

	Total TGR range exp $\hat{\beta}^{c}$ for 1 mSv y <sup>-1</sup> - 95% CI						
<i>"Département"</i> category by TGR dose	Category Mean $\pm$ sem <sup>a</sup>	< 0.349 0.303 ± 0.010	0.350-0.384 0.364 ± 0.003	0.385-0.448 0.406 ± 0.004	0.449-0.560 0.508 ± 0.007	> 0.560 0.704 ± 0.020	
All acute Leukemia	O / E <sup>♭</sup> SIR / SIR(Ref.)	1068 / 1073.3 <b>1.00 (Ref.)</b>	1038 / 1053.4 <b>0.99</b> [0.91- 1.08]	1067 / 1096.9 <b>0.98</b> [0.90- 1.06]	1083 / 1028.4 <b>1.06</b> [0.97- 1.15]	1074 / 1078.0 <b>1.00</b> [0.92- 1.09]	<b>1.00</b> [0.84-1.19] - p=0.98
ALL	O / E <sup>b</sup> SIR / SIR(Ref.)	865 / 875.7 <b>1.00 (Ref.)</b>	847 / 858.4 <b>1.00</b> [0.91- 1.10]	877 / 894.5 <b>0.99</b> [0.90- 1.09]	884 / 838.4 <b>1.07</b> [0.97- 1.17]	873 / 879.0 <b>1.01</b> [0.91- 1.10]	<b>1.01</b> [0.83-1.22] - p=0.94
AML	O / E <sup>b</sup> SIR / SIR(Ref.)	191 / 183.1 <b>1.00 (Ref.)</b>	176 / 180.7 <b>0.93</b> [0.76- 1.15]	178 / 187.6 <b>0.91</b> [0.74- 1.12]	183 / 176.1 <b>1.00</b> [0.81- 1.22]	184 / 184.4 <b>0.96</b> [0.78- 1.17]	<b>0.95</b> [0.62-1.44] - p=0.81

<sup>a</sup> sem: standard error of the mean

<sup>b</sup> O: observed cases; E: expected number of cases of leukemia - Reference: age- and gender-specific incidence ratios for the whole of France - SIR: Standardized Incidence Ratio = O/E

 $\hat{\beta}$ : Poisson regression coefficient of the logarithm of the SIR of leukemia over the arithmetic mean of the TGR measurements as a quantitative variable

 $\exp \hat{\beta}$  : multiplying factor for the increase in the SIR when TGR exposure increases by 1 mSv y<sup>-1</sup>

	, , ,	Tertiles	of TGR exposure (	(mSv y⁻¹)	
<i>"Département"</i> category by TGR dose	Category Mean ± sem <sup>a</sup>	< 0.375 0.336 ± 0.003	0.375-0.495 0.414 ± 0.003	> 0.496 0.608 ± 0.004	$exp\hat{\beta}^{d}$ for 100 Bq m $^{-3}$ - 95% Cl
Radon in each TGR category	Mean (Bq m <sup>-3</sup> ) Standard deviation (Bq m <sup>-3</sup> ) Minimum - Maximum (Bq m <sup>-3</sup> )	61.4 94.6 21.9 - 143.5	71.5 107.3 26.4 - 128.9	121.5 210.1 37.8 - 262.1	
Radon - TGR correlation (Spear	<b>0.05</b> (p=0.80)	<b>0.54</b> (p=0.002)	<b>0.33</b> (p=0.04)		
Number of " <i>Départements</i> " O / E <sup>b</sup>		25 1826 / 1827.5	30 1723 / 1736.1	40 1781 / 1766.4	
All acute Leukemia	exp $\hat{\beta}^{c}$ for 100 Bq m <sup>-3</sup> - 95% Cl	<b>1.12</b> [0.87-1.43]	<b>1.19</b> [1.01-1.40]	<b>1.01</b> [0.92-1.10]	<b>1.05</b> [0.97-1.13] - p=0.20
ALL	$\exp\hat{\beta}^{c}$ for 100 Bq m <sup>-3</sup> - 95% Cl	<b>1.10</b> [0.83-1.44]	<b>1.13</b> [0.94-1.36]	<b>0.95</b> [0.86-1.05]	<b>1.00</b> [0.92-1.08] - p=0.94
AML	exp $\hat{\beta}$ ° for 100 Bq m <sup>-3</sup> - 95% Cl	<b>1.18</b> [0.66-2.12]	<b>1.35</b> [0.90-2.01]	<b>1.29</b> [1.05-1.58]	<b>1.29</b> [1.09-1.53] - p=0.004

#### Table 4: Ecological association between indoor radon concentration and the incidence of childhood leukemia

by category of terrestrial gamma rays (TGR) exposure

<sup>a</sup> sem: standard error of the mean

<sup>b</sup> O: observed cases of all acute leukemia; E: expected number of cases of leukemia - Reference: age- and gender-specific incidence ratios for the whole of France

 $^{\circ}\hat{\beta}$ : Poisson regression coefficient of the logarithm of the SIR of leukemia over the arithmetic mean of the radon measurements by category of TGR exposure

 $\exp \hat{\beta}$ : multiplying factor for the increase in the SIR when radon exposure increases by 100 Bq m<sup>-3</sup>, by category of TGR exposure

 ${}^{d}\hat{\beta}$ : Poisson regression coefficient of the logarithm of the SIR of leukemia over the arithmetic mean of the radon measurements, when adjusted on TGR dose as a qualitative variable

 $\exp \hat{\beta}$ : multiplying factor for the increase in the SIR when radon exposure increases by 100 Bq m<sup>-3</sup>, when adjusted on TGR dose as a qualitative variable

No interaction between Radon and TGR for all acute leukemia or for ALL or for AML

		Tertiles of radon exposure (Bq m <sup>-3</sup> )							
<i>"Département"</i> category by radon concentration	Category Mean $\pm$ sem <sup>a</sup>	< 44.5 37.4 ± 0.757	44.5 - 72.2 57.4 ± 0.983	> 72.2 124.4 ± 2.41	$exp \hat{\beta}^{d}$ for 1 mSv y <sup>-1</sup> - 95% Cl				
TGR in each radon category	Mean (mSv y <sup>-1</sup> ) Standard deviation (mSv y <sup>-1</sup> ) Minimum - Maximum (mSv y <sup>-1</sup> )	0.396 0.158 0.221 - 0.586	0.471 0.199 0.282 - 0.904	0.502 0.211 0.243 - 0.875					
Radon - TGR correlation (Spea	<b>0.29</b> (p=0.25)	<b>0.41</b> (p=0.02)	<b>0.62</b> (p<10 <sup>-4</sup> )						
Number of " <i>Départements</i> " O / E <sup>b</sup>		17 1762 / 1848.0	30 1740 / 1731.6	48 1828 / 1750.4					
All acute Leukemia	$exp\hat{\beta}^{\circ}$ for 1 mSv y $^{\text{-1}}$ - 95% CI	<b>0.72</b> [0.41-1.28]	<b>0.97</b> [0.73-1.27]	<b>0.81</b> [0.60-1.11]	<b>0.87</b> [0.72-1.06] - p=0.17				
ALL	exp $\hat{\beta}^{c}$ for 1 mSv y $^{-1}$ - 95% CI	<b>0.85</b> [0.46-1.60]	<b>1.00</b> [0.74-1.35]	<b>0.78</b> [0.55-1.11]	<b>0.89</b> [0.72-1.11] - p=0.30				
AML	$exp\hat{\beta}^{c}$ for 1 mSv y $^{-1}$ - 95% CI	<b>0.43</b> [0.11-1.66]	<b>0.78</b> [0.38-1.62]	<b>1.00</b> [0.49-2.04]	<b>0.81</b> [0.50-1.30] - p=0.38				

 Table 5: Ecological association between terrestrial gamma rays (TGR) and the incidence of childhood leukemia

 by category of indoor radon concentration

<sup>a</sup> sem: standard error of the mean

<sup>b</sup> O: observed cases of all acute leukemia; E: expected number of cases of leukemia - Reference: age- and gender-specific incidence ratios for the whole of France

 $^{\circ}\hat{\beta}$ : Poisson regression coefficient of the logarithm of the SIR of leukemia over the arithmetic mean of the TGR measurements by category of radon exposure

 $\exp \hat{\beta}$ : multiplying factor for the increase in the SIR when TGR exposure increases by 1 mSv y<sup>-1</sup>, by category of radon exposure

 ${}^{d}\hat{\beta}$ : Poisson regression coefficient of the logarithm of the SIR of leukemia over the arithmetic mean of the TGR measurements, when adjusted on radon as a qualitative variable

 $\exp \hat{\beta}$ : multiplying factor for the increase in the SIR when TGR exposure increases by 1 mSv y<sup>-1</sup>, when adjusted on radon as a qualitative variable

No interaction between Radon and TGR for all acute leukemia or for ALL or for AML



<sup>a</sup> The dose to Red Bone Marrow (RBM) due to radon was estimated using the conversion rate:  $0.55 \text{ mSv y}^{-1}$  per 100 Bq m<sup>-3</sup> (Richardson et al. 1991).

### Childhood Leukaemia Incidence around French Nuclear Installations using Geographic Zoning based on Gaseous Discharge Dose Estimates

#### RUNNING TITLE: Childhood Leukaemia Incidence Near Nuclear Sites

Anne-Sophie Evrard<sup>1,2</sup>, Denis Hémon<sup>1,2</sup>, Aline Morin<sup>3</sup>, Dominique Laurier<sup>4</sup>, Margot Tirmarche<sup>4</sup>, Jean-Claude Backe<sup>3</sup>, Michel Chartier<sup>3</sup>, Jacqueline Clavel<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> INSERM, U754, Villejuif, France

<sup>2</sup> Université Paris Sud, IFR69, Villejuif, France

<sup>3</sup> Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, IRSN/DRPH/SER/UETP, Fontenay-aux-Roses, France

<sup>4</sup> Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, IRSN/DRPH/SRBE/LEPID, Fontenayaux-Roses, France

In Press in British Journal of Cancer

Correspondence: Dr J CLAVEL, INSERM-U754, 16, avenue Paul Vaillant-Couturier, 94807 Villejuif cedex, France

tel: 00 33 1 45 59 50 38

fax: 00 33 1 45 59 51 51

clavel@vjf.inserm.fr

#### Abstract

The epidemiological studies of the incidence of leukaemia around nuclear sites analyzed incidence with respect to the distance from the plants, without considering any information on the levels or geographic distribution of the radiation dose due to discharges from the plants.

The present study investigated for the first time the incidence of childhood leukaemia (1990-2001) around French nuclear installations using a geographic zoning based on estimated doses to the red bone marrow due to gaseous radioactive discharges.

The observed number of cases of acute leukaemia (O = 750) in 40 km squares centered on 23 French nuclear installations between 1990 and 2001 was lower than expected (E = 795.01), although not significantly so (SIR = 0.94, 95% confidence interval CI = [0.88-1.01]). In none of the five zones defined on the basis of the estimated doses was the SIR significantly greater than 1. There was no evidence of a trend in SIR with the estimated doses for all the children or for any of the three age-groups studied.

This study confirmed that there was no evidence of an increased incidence of childhood leukaemia around the 23 French nuclear sites.

Keywords: childhood leukaemia; nuclear sites; incidence; estimated dose

#### Introduction

The epidemiological studies of the incidence of leukaemia around nuclear sites analyzed incidence with respect to the distance from the plants, without considering any information on the levels or geographic distribution of the radiation dose due to discharges from the plants (Laurier and Bard, 1999 – Laurier *et al*, 2002). Such an approach may lead to inappropriate grouping of areas studied on the basis of the distance from the plants, since the dispersion of radionuclides is generally not isotropic and does not decrease linearly with the distance, while the dose levels are not equal for all sites. The present study investigated for the first time the incidence of childhood leukaemia (1990-2001) around French nuclear installations using a geographic zoning based on estimated doses to the red bone marrow due to gaseous radioactive discharges.

In France, the levels of environmental contamination are generally below detection limits of routine monitoring. Therefore, doses have to be estimated from discharge monitoring data and mathematical modeling of radionuclide transfer in the environment. This approach is used for regulatory purposes, to estimate doses to critical groups of the population, in the context of the discharge authorization procedure (Chartier *et al*, 2002). In this paper, the approach has been adapted in order to estimate the geographic distribution of doses due to gaseous discharges in 40 km squares centered on 24 nuclear installations in France and derive a spatial zoning based on dose-level order of magnitude. Beyond 20 km from the sites, the doses become extremely low.

A previous study of the incidence of leukaemia around all French nuclear installations found neither evidence of an overall increased incidence of childhood leukaemia in the vicinity of the 29 main nuclear installations during 1990-1998 nor a trend in standardized incidence ratio (*SIR*) with increasing distance from the sites for all children under 15 years of age (White-Koning *et al*, 2004). Compared to this study, the present study includes three additional years of observation (1990-2001).

#### Subjects and methods

#### Observed numbers of cases

The cases were all children under 15 years of age diagnosed with leukaemia between 1st January 1990 and 31st December 2001 and living around nuclear sites at the time of diagnosis. The cases were provided by the French National Registry of Childhood Leukemia and Lymphoma, which registered 5,330 cases of acute leukaemia from 1990 to 2001 for the mainland France (Clavel *et al*, 2004). Eighty-one percent of all the cases of acute leukaemia (AML). The incidence of acute leukaemia among children aged less than 15 years varies markedly with age (Clavel *et al*, 2004). In particular, ALL incidence shows a typical peak at age 2 years for girls and 3 for boys. Therefore, the analyses were also performed by age group (0-4, 5-9 and 10-14 years).

The Chooz and Civaux nuclear power plants were connected to the grid in 1997 and 1999 respectively. Therefore, the childhood leukaemia cases around those two sites were taken into account from 1997 for Chooz and 1999 for Civaux.

#### Expected numbers of cases

Age- and gender-specific population counts by "commune" (the smallest French administrative division), were derived from the national censuses of March 1990 and March 1999 provided by the National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE). A "*département*" is an administrative geographic unit including 383 "communes" on average. The annual number of births by gender for each "*commune*" and the annual age- and gender-specific population estimates for each "*département*" were available for each year from 1990 to 2001 (INSEE). They were used to obtain age- and gender-specific population estimates for years 2000 and 2001 for each "*commune*". The number of person-years for a given year and a given "*commune*" were subsequently calculated using

those estimates. National age- and gender-specific incidence rates for childhood leukaemia in France (1990-2001), based on the National Registry data, were used as reference rates to derive annual expected numbers of cases for each age-group and "*commune*" near nuclear sites. The annual expected numbers of cases were used to estimate standardized incidence ratios (*SIR*) defined as the ratio of the observed over the expected number of cases. The exact 95% confidence intervals (95%CI) for these ratios were given using a Poisson distribution.

#### Exposure assessment

The spatial distribution of the exposure of the population around French nuclear installations due to gaseous radioactive discharge has been assessed by the Institute for Radiation Protection and Nuclear Safety (IRSN) using radionuclide discharge data, local climate data, and a mathematical model of nuclide transfers in the environment (Morin and Backe, 2002, 2003). Four types of installations were selected: nuclear power plants (NPP), nuclear fuel cycle plants (one fuel production facility, one site with a fuel conversion facility and a fuel enrichment facility), a nuclear fuel reprocessing plant, and two research centres. All the 19 French NPPs have been taken into account. They include 2 to 6 reactors ranging from 900 electric megaWatts (MWe) to 1450 MWe. For plants of other types (nuclear fuel cycle plants, nuclear fuel reprocessing plant, research centres), only a few sites were selected to test the feasibility of the approach and its consistency with the available data. The selected nuclear fuel cycle plants include the nuclear fuel processing plant at Romans-sur-lsère and the fuel conversion plant and the fuel enrichment plant at Pierrelatte. Two nuclear research centres at Saclay and Cadarache were selected together with the La Hague nuclear fuel reprocessing plant. Previous dose calculation work for the population living near the La Hague reprocessing plant has been carried out in France (GRNC, 1999; Laurier et al, 2000; Rommens et al, 2000). Only the average dose delivered to the Beaumont-La Hague "canton"

(a geographic unit which, in this case, includes ten "*communes*") was determined. No zoning was carried out to differentiate the "*communes*".

For the NPPs, the average annual discharge levels and discharge compositions for recent years were determined for each of the two types of NPP, namely the 900 MWe and 1300 MWe NPPs. The discharges from the 1450 MWe Chooz and Civaux NPPs were assumed similar to the discharge from the 1300 MWe NPPs. The typical composition of NPP gaseous discharges was taken into account. The composition includes the following nuclides: tritium, carbon 14, argon 41, krypton 85, xenon 133, xenon 135, iodine 131, iodine 133, cobalt 58, cobalt 60, caesium 134 and caesium 137. Carbon 14 was not measured in the gaseous effluent of the French NPPs until very recently. Therefore, no discharge data on carbon 14 were available, and the levels were assumed equivalent to the limit specified in recent discharge permits for this radionuclide. The average discharge levels and compositions for a period of several years (3- to 5-year period, depending on the data available) were assessed for the other plants. Those levels and compositions were assumed to be representative of discharges for recent years (after 1995) and have been used as input data in the dose estimations. Local climate data on wind speed and direction, vertical stability of the atmosphere and rain frequency were used for each site when available. Data were collected from the documents submitted by operators in discharge authorization applications. For a few nuclear plants, data on vertical stability and on rain frequency were not available and the national average data were used.

The FOCON96 1.0 (Rommens *et al*, 1999) code was used to calculate the doses from routine discharge into the atmosphere. This code includes a model of gas and aerosol dispersion in the atmosphere. The model is based on a Gaussian model with the modeling of vertical and horizontal standard deviation developed by Doury (1976). The code also includes models of dry and wet deposition of aerosols on soil, grass and vegetable leaves. Wet deposition is based on a model of plume scavenging by the rain. The code takes into account root absorption of nuclides by vegetables and grass. Contamination of meat and

milk is also modeled in the code. The default values of the transfer parameters proposed in the FOCON 96 code have been used. The main pathways have been taken into account: inhalation, ingestion (vegetables, meat and milk), external exposure from the plume (in the atmosphere or in the water) and deposits (aerosol deposition on the ground and sediment deposition on beaches or river banks). Protection by buildings was not taken into account in the assessment of external exposure. National average food consumption rates have been taken into account (INSEE, 1991). Only estimates of the local part of food production were taken into account (from national average data). It was assumed that 100% of the year was spent in the "*commune*". The dose coefficient to red bone marrow (RBM) calculated by the International Commission of Radiological Protection (2002) was used for internal pathways and the US Federal Guidance dose coefficient for external exposure (Eckerman and Ryman, 1993).

RBM doses from gaseous discharge were estimated around each site on a polar grid (252 assessment points) around the stack with the FOCON 96 code. The doses were interpolated on a 250-m square mesh using a SPLINE method (G3GRID procedure of the SAS<sup>©</sup> software). The RBM dose for each "*commune*" is the average of the four nearest mesh points around the town-hall of the "*commune*".

#### Areas under study

The studied area was defined as all "communes" located in 40 km squares centered on 24 French nuclear installations. There are 36,354 "communes" in France with an average population per "commune" of 1,609 people. A total of 2,107 French "communes" were included in the study. A strict partition of the areas under study had to be maintained in order to ensure the statistical independence of the observations. Therefore, when study areas around two sites overlapped (this occurred for 68 "communes"), the "communes" were assigned to the site for which the estimated RBM dose was the highest. The total RBM dose obtained by adding the RBM dose estimates for the two sites was then assigned to the

"commune" considered. Since the Tricastin NPP and Pierrelatte plant are very close to each other, they were considered as a single site throughout the study. This explains the reference to 23 sites (18 NPPs) rather than the original 24 sites (19 NPPs). All of the 2,107 "communes" were subsequently divided into five zones defined on the basis of the estimated dose. Each of the lowest two categories of estimated dose included approximately a tertile of the expected number of cases in order to obtain stable incidence estimates in each category. The corresponding arithmetic means were 0.021  $\mu$ Sv/y and 0.057  $\mu$ Sv/y, respectively. In order to cover the full range of variation of the estimated dose, the third category was then divided into three categories using a logarithmic scale. The corresponding arithmetic means were 0.141  $\mu$ Sv/y, 0.553  $\mu$ Sv/y and 2.13  $\mu$ Sv/y, respectively. Each of the five categories was constructed as aggregations of the "communes" whose estimated dose was within the limits of the category.

#### Statistical analysis

The present study investigated for the existence of an increase in the *SIR* of childhood leukaemia with increasing estimated radiation dose due to gaseous discharge from nuclear sites. The following four tests were used: Fisher's chi-square test, the likelihood ratio test, a linear risk score test, and Stone's Poisson maximum test. Fisher's chi-square test and the likelihood ratio test based on the Poisson regression models were used to examine the heterogeneity of the five predefined categories of estimated dose. The linear risk score test and Stone's Poisson maximum test explicitly investigate for an increase in *SIR* with increasing estimated dose. The linear risk score test used was adapted from those used by Bithell *et al* (1994) and discussed by Bithell (1995): for the test, each case is scored on the basis on the estimated dose of the "*commune*" under consideration. The Stone's Poisson maximum test is based on the maximum value of the *SIR* as "*communes*" ranked by increasing estimated dose are aggregated into a region of greater size (Stone, 1988). The latter two tests were applied to the five predefined dose-based categories and to the

estimated dose considered quantitatively for each "*commune*". The powers of the linear risk score tests and Stone's Poisson maximum test to detect a given risk pattern have been discussed by several authors (Bithell, 1995 – White-Koning *et al*, 2004 – COMARE 2005).

For all four tests, both an external and an internal reference were used. In the case of tests using an external reference, rejecting the null hypothesis (i.e. a uniform *SIR* of 1 irrespective of the estimated dose) might evidence the existence of a trend in the relative risk with the estimated dose, or might be due to an excess risk in the overall study area compared to the whole of France, which was considered as the external reference in the study. Using an internal reference enables only the distribution of cases within the study area to be considered and ignores the difference between the overall observed and expected numbers of cases around a given site.

The 5% critical values and the p-values of the four test statistics were estimated using simulation methods with R-software. Under the null hypothesis of a uniform *SIR* of 1 irrespective of the estimated dose, the null distributions of the four tests were determined from 10,000 simulations. The simulations were based on a Poisson distribution with expected values equal to the expected numbers of cases in the case of an external reference, or on a multinomial distribution with expected values proportional to the expected numbers of cases in the case of an internal reference. The 5% critical values and the p-values were then derived from the null distributions.

The analyses were performed for the 23 sites, for all cases (0-14 years) and for the complete period (1990-2001), and then separately, by age group (0-4, 5-9 and 10-14 years), period (1990-1995, 1996-2001), and leukaemia type (ALL, AML). The 18 NPPs were analyzed as a separate subgroup because of their common characteristics. The possible heterogeneity of the 23 sites led to a more detailed study of each site individually. Bonferroni's method was used in order to correct for multiple testing.

#### Results

The estimated doses due to gaseous discharge in the 2,107 "*communes*" located in the vicinity of the 23 nuclear installations ranged from 0.06  $\mu$ Sv/y to 1.33  $\mu$ Sv/y, with an arithmetic mean of 0.17  $\mu$ Sv/y, and a standard deviation of 0.48  $\mu$ Sv/y.

Table 1 shows the distribution of the observed and expected numbers of childhood leukaemia cases and the *SIR*s by the above dose-based categories, for each of the 23 nuclear sites, for the 18 NPPs considered together and for the 23 sites considered together. The observed number of cases of childhood leukaemia within the study area (O = 750) was lower than expected (E = 795.01), but the difference was not statistically significant (*SIR* = 0.94, 95%CI = [0.88-1.01]). Considering all 18 NPPs or all 23 sites, no evidence of heterogeneity between the five dose-based categories, and no trend toward an increase in *SIR* with increasing estimated dose, considered qualitatively or quantitatively, were found.

The likelihood ratio test and Fisher's chi-square test showed significant heterogeneity of the 23 nuclear sites (p = 0.025 and p = 0.027, respectively). A statistically significant excess of cases was observed for one plant (Chinon: O = 20, SIR = 1.83, 95%CI = [1.12-2.83]), and a statistically significant deficit of cases was found for two plants (Fessenheim: O = 17, SIR = 0.50, 95%CI = [0.29-0.80]; Pierrelatte/Tricastin: O = 6, SIR = 0.41, 95%CI = [0.15-0.90]). When Bonferroni's method was used to correct for multiple testing (23 comparisons), neither the excess nor the deficits remained significant.

The overall tests are largely influenced by the Saclay site, which is located close to Paris and hence includes most of the cases. Therefore, the main analyses were also carried out on the 22 remaining sites excluding Saclay. There were 292 cases of childhood leukaemia compared to an expected number of 310.88 (SIR = 0.94, 95%Cl = [0.83-1.05]). No evidence of either heterogeneity between the five dose-based categories or a trend toward an increase in *SIR* with increasing estimated dose considered qualitatively or quantitatively, was found.

None of the 23 sites showed any statistical evidence of a *SIR* trend with increasing estimated dose, or of heterogeneity between the five dose-based categories. A likelihood ratio test based on Poisson regression models did not show any statistically significant heterogeneity for the slopes of the relationship between estimated dose and childhood leukaemia incidence estimated for each of the 23 sites separately (p=0.46). The common estimation of these slopes was not significantly different from 0:  $\exp \hat{\beta} = 0.83$  per µSv/y (95%CI = [0.58-1.20]) where  $\hat{\beta}$  is the regression coefficient associated to the estimated dose.

Table 2 shows the distribution of the observed and expected numbers of childhood leukaemia cases and the *SIR*s by category of estimated dose for age-groups 0-4, 5-9 and 10-14 years. No evidence of either heterogeneity between the five dose-based categories or a trend toward an increase in *SIR* with increasing estimated dose considered qualitatively or quantitatively, was found for any of the three age-groups, when all 18 NPPs, all 23 sites or only 22 sites were considered.

There was no statistical evidence of heterogeneity between the five dose-based categories or of a trend toward an increase in *SIR* with increasing estimated dose, considered qualitatively or quantitatively, for any of the periods (1990-1995, 1996-2001), or for any of the leukaemia types (ALL, AML), when all 18 NPPs or all 23 sites were considered.

#### Discussion

The observed number of cases of acute leukaemia (O = 750) in 40 km squares centered on the 23 French nuclear installations between 1990 and 2001 was lower than expected (E =795.01), but not significantly so (SIR = 0.94, 95% confidence interval CI = [0.88-1.01]). In none of the five zones defined on the basis of the estimated dose due to gaseous discharges was the *SIR* significantly greater than 1.0. There was no evidence of a trend toward an increase in *SIR* with increasing estimated dose for all the children or for any of the three agegroups studied.

The present study focused on the development of a method of zoning based on dose-level order of magnitude using the same model for all the nuclear installations. Inaccurate dose estimation cannot be excluded. However, since the same methodology was used for all sites, if the model or generic parameters were erroneous, the estimated doses would be uniformly raised or reduced. The geographic zoning would thus remain similar and the trend results would be unchanged. Conversely, inaccuracies related to the characteristics of each site, especially those related to local climate data, may have resulted in geographic zoning. However, climatologic data are derived from multi-year measurements and are not likely to be significantly inaccurate. The geographic zoning derived from dose estimates used in the present study is therefore considered not to be seriously erroneous. The dose estimates were based on a simple method. In particular, discharge has been assumed to occur at ground level for NPPs because the stacks are only a few meters higher than buildings (wake effect on the plume). For NPPs, insufficient data on the real discharge rates of carbon 14 were available. In consequence, relatively high rates for the discharge of carbon 14 by NPPs were assumed: the regulatory limits for discharge rates. This is likely to overestimate the contribution of carbon 14 to the estimated dose. The doses were estimated for adults because a sensitivity analysis showed that the estimated dose was rather similar for all the ages considered. The method of dose estimation was based on recent discharge rate data from the late nineties. As discharges generally show a sharp decrease with time, these data may lead to an underestimation of the doses compared to those associated to past discharges. On the other hand, the data are characteristic of the period 1996-2000, which approximately corresponds to the period of leukaemia diagnosis (1990-2001).

Further contributions to the total dose of radiation may be taken into account: direct radiation and liquid discharges. Direct radiation is minor around the French nuclear installations and can be neglected. Doses due to liquid discharges are possibly of the same order of magnitude as those from gaseous discharges, but may be considered homogeneous at the geographic scale used for gaseous discharges. Liquid-discharge doses depend on factors

that are not subject to local borders, i.e. agricultural habits, food harvesting and distribution channels, and individual behaviour (bathing, fishing, consumption of food contaminated by irrigation from waterways). In consequence, the doses from liquid discharges could not be estimated in the present study, but the doses from gaseous discharges are considered to classify "*communes*" correctly. Moreover, the results of the analyses were unchanged when the type of environment (sea, river, pool, etc.) of the nuclear sites under study was taken into account.

The epidemiological studies of the incidence of leukaemia around nuclear sites analyzed incidence as a function of the distance from the sites. However, the dispersion of the radionuclides is generally not isotropic, the estimated dose does not decrease linearly with the distance and dose levels are not equal for all sites. The method of zoning used in the present study enables estimation of the real geographic distribution of the carcinogen dose (ionizing radiation) in the environment (Morin and Backe, 2002, 2003). The zones defined by dose assessments were very different from concentric circles around the plants due to topographic and meteorological characteristics (Morin and Backe, 2002, 2003). The estimated dose and distance were significantly negatively correlated (Spearman's rank correlation coefficient  $\rho = -0.58$ ,  $p<10^{-4}$ ), but marked variability in the estimated dose within each concentric band (0-5, 5-10, 10-15, 15-20 km) remained. The contrast in the mean dose between the lowest and highest dose-based categories (range: 2.11 µSv/y; ratio: 106) was much larger than the maximum contrast between the concentric bands 0-5 and 15-20 km (range: 1.16 µSv/y; ratio: 30).

The estimated dose attributable to gaseous discharge delivered to the population was very small for all "*communes*" located in 40 km squares centered on the nuclear sites considered (mean dose less than 0.20  $\mu$ Sv/y and maximum value about a few microSievert per year). According to current knowledge on the effects of exposure to ionizing radiation, no observable effect associated to such low doses is expected (UNSCEAR, 2000). The absence of excess risk or trend associated to the doses due to routine discharge from the plants is not

surprising. In comparison, the RBM dose due to natural sources of exposure (including radon, terrestrial and cosmic gamma radiation, and intake of natural radionuclides) (Billon *et al*, 2005; Evrard *et al*, 2005, 2006) has been estimated to be 2,700  $\mu$ Sv/y for children, and the dose due to medical examinations has been estimated to be approximately 740  $\mu$ Sv/y (Rommens *et al*, 2001). The mean estimated RBM dose due to gaseous radioactive discharge for children living in the vicinity of nuclear installations is therefore approximately 1,000 to 10,000 times lower than the mean RBM dose due to natural sources.

#### Conclusion

Most of the epidemiological studies of the incidence of leukaemia around nuclear sites analyzed incidence as a function of the distance from the sites. In the present study, a dosebased zoning, rather than distance, was used for the first time in order to enhance the characterization of the population's exposure. This approach has the advantage of considering the non-isotropic distribution of gaseous discharges in the environment. It also provides an illustration of the weakness of the doses due to routine discharges compared to other sources of exposure to ionizing radiation. No evidence was found for a general increase or trend in the incidence of childhood leukaemia according to this zoning in the vicinity of the 23 French nuclear installations considered for the period 1990-2001.

#### Acknowledgements

The authors are grateful to A. Goubin (INSERM) for technical assistance, G. Desplanques (INSEE) for population data, and A. Mullarky for his skilful revision of the manuscript.

#### Grants

This work was supported by grants from the *Ministère de l'Environnement et de l'Aménagement du Territoire*, INSERM, the *Direction Générale de la Santé*, the *Fondation pour la Recherche Médicale*, and the *Fondation de France*.

#### References

Billon S, Morin A, Caër S, Baysson H, Gambard JP, Backe JC, Rannou A, Tirmarche M, Laurier D (2005) French population exposure to radon, terrestrial gamma and cosmic rays. *Radiat Prot Dosim* **113:** 314-320

Bithell JF, Dutton SJ, Draper GJ, Neary NM (1994) Distribution of childhood leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas near nuclear installations in England and Wales. *BMJ* **309**(6953): 501-505

Bithell JF (1995) The choice of test for detecting raised disease risk near a point source. *Stat Med* **14**(21-22): 2309-2322

Chartier M, Desprès A, Supervil S, Conte D, Hubert P, Oudiz A, Champion D (2002) Guide d'examen pour l'étude de l'impact radiologique d'une installation nucléaire de base (INB) fournie à l'appui des demandes d'autorisation de rejets. Rapport IRSN/02-24. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, October 2002

Clavel J, Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Waterkeyn C, Patte C, Baruchel A, Leverger G, Nelken B, Philippe N, Sommelet D, Vilmer E, Bellec S, Perrillat-Menegaux F, Hémon D (2004) Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur J Cancer Prev* **13**(2): 97-103

COMARE (Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment) (2005) *Tenth report. The incidence of childhood cancer around nuclear installations in Great Britain.* COMARE: London, United Kingdom

Doury A (1976) Une méthode de calcul pratique et générale pour la prévision numérique des pollutions véhiculées par l'atmosphère. Commissariat à l'Energie Atomique, Rapport CEA R 4280 (Rev 1), Saclay, France

Eckerman KF and Ryman JC (1993) External Exposure to Radionuclides in Air, Water and Soil. Federal Guidance Report 12, US Environmental Protection Agency. Oak Ridge National Laboratory

Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougla E, Tirmarche M, Clavel J (2005) Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukemia incidence in France, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev* **14**(2): 147-157

Evrard AS, Hémon D, Billon S, Laurier D, Jougla E, Tirmarche M, Clavel J (2006) Childhood Leukemia Incidence and Exposure to Indoor Radon, Terrestrial and Cosmic Gamma Radiation. *Health Phys,* In Press

Groupe Radioécologie Nord-Cotentin (1999) Synthèse: Estimation des niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants et risque de leucémies associés de populations du Nord-Cotentin. Fontenay-aux-Roses, France: Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire

International Commission of Radiological Protection (2002) The ICRP Database of Dose Coefficients: Workers and Members of the Public. Version 1.0. CD-ROM distributed by Elsevier Science Ltd., Oxford

Laurier D, Bard D (1999) Epidemiologic Studies of Leukaemia among Persons under 25 Years of Age Living Near Nuclear Sites. *Epidemiol Rev* **21**(2): 188-206

Laurier D, Rommens C, Drombry-Ringeard C, Merle-Szeremeta A, Degrange JP (2000) Evaluation du risque de leucémie radio-induite à proximité d'installations nucléaires: l'étude radio-écologique Nord-Cotentin. *Rev Epidémiol Santé Publique* **48**(2): 24-36

Laurier D, Grosche B, Hall P (2002) Risk of Childhood Leukaemia in the Vicinity of Nuclear Installations: Findings and Recent Controversies. *Acta Oncol* **41**(1):14-24

Morin A, Backe JC (2002) Programme Environnement et Santé 1999. Une estimation de l'exposition du public due aux rejets radioactifs des centrales nucléaires. IRSN, Note Technique SEGR/SAER/02-51 Indice 1. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, Juillet 2002

Morin A, Backe JC (2003) Programme Environnement et Santé 1999. Une estimation de l'exposition du public due aux rejets radioactifs des sites nucléaires de Cadarache, Saclay, Romans-sur-Isère et Pierrelatte. IRSN, Note Technique SER/UETP/03-73 Indice 1. Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, Décembre 2003

Rommens C, Morin A, Merle-Szeremeta A (1999) Le modèle FOCON d'évaluation de l'impact dosimétrique des rejets radioactifs atmosphériques des installations nucléaires en fonctionnement normal. *Radioprotection* **34**: 195-209

Rommens C, Laurier D, Sugier A (2000) Methodology and results of the Nord-Cotentin radioecological study. *J Radiol Prot* **20**: 361-380

Rommens C, Ringeard C, Hubert P (2001) Exposure of red bone marrow to ionizing radiation from natural and medical sources in France. *J Radiol Prot* **21**: 209-219

Stone RA (1988) Investigations of excess environmental risks around putative sources: statistical problems and a proposed test. *Stat Med* **7**(6): 649-660

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Exposure from natural radiation sources (2000). In: UNSCEAR: Sources and effects of ionizing radiation, 2000 report to the General Assembly, with scientific annexes. Volume I: Sources, Annex B. New-York:United Nations, 133

White-Koning ML, Hémon D, Laurier D, Tirmarche M, Jougla E, Goubin A, Clavel J (2004) Incidence of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear sites in France, 1990-1998. *Br J Cancer* **91**(5): 916-922

		Estimated dose due to gaseous release (µSv/y)											
Nuclear sites ( <i>year</i> <sup>a</sup> )	No	<	0.045	0.04	5-0.072	0.07	2-0.316	0.3	316-1.0		≥ 1.0	т	otal
	$\mathbf{COM}^{\mathrm{d}}$	0	Е	0	E	0	E	0	Е	0	Е	0	Е
Nuclear Power Plants	s:												
Belleville (1987)	58	1	0.79	2	0.63	3	2.82	0	0.34	0	0.11	6	4.68
Bugey (1979)	132	9	8.46	6	5.11	15	10.70	1	1.11	0	0.39	31	25.77
Cattenom (1986)	122	4	1.48	1	1.92	13	14.83	6	8.69	0	0.58	24	27.50
Chinon (1987)	88	9	4.85	1	1.11	7	3.30	3	1.31	0	0.32	20	10.90
<b>Chooz</b> ( <i>1997</i> )	22	1	0.52	0	0.30	1	0.51	0	0.07	0	0.03	2	1.44
<b>Civaux</b> (1999)	58	3	0.99	0	0.19	0	0.51	0	0.03	0	0.02	3	1.75
<b>Cruas</b> (1983)	93	7	4.83	1	0.43	4	2.69	2	1.98	2	3.34	16	13.26
Dampierre (1980)	51	2	0.77	0	1.50	4	3.12	0	0.49	0	0.15	6	6.02
Fessenheim (1977)	69	17	31.86	0	0.53	0	1.35	0	0.20	0	0	17	33.94
Flamanville (1985)	27	0	0.43	0	0.57	0	0.36	2	0.54	0	0.32	2	2.22
Golfech (1990)	110	1	2.32	1	3.57	2	3.40	1	0.52	0	0.54	5	10.35
Gravelines (1980)	63	7	12.05	2	1.35	19	18.75	1	4.66	1	1.49	30	38.30
Le Blayais (1981)	89	1	0.72	0	1.69	5	3.34	1	1.09	0	0	7	6.84
Nogent (1987)	121	2	2.84	0	2.23	1	1.78	2	0.90	0	0	5	7.75
Paluel (1984)	127	0	1.34	1	0.98	4	4.66	0	0.50	0	0.54	5	8.01
<b>Penly</b> ( <i>1990</i> )	133	7	4.20	3	1.81	5	5.36	0	0.36	0	0.33	15	12.06
<b>St Alban</b> ( <i>1985</i> )	143	16	16.18	1	1.62	8	7.84	3	2.28	0	0.32	28	28.24
St Laurent (1981)	77	12	7.87	3	2.47	4	3.08	1	0.47	0	0.11	20	13.99
Total NPPs	1583	99	102.49	22	28.03	95	88.39	23	25.54	3	8.58	242	253.03
SIR⁵			0.97		0.78		1.07		0.90		0.35	(	0.96
[95%CI] <sup>c</sup>		[0.7	'9-1.18]	[0.4	9-1.19]	[0.8	7-1.31]	[0.	57-1.35]	[0.	07-1.02]	[0.8	4-1.08]
Pierrelatte/Tricastin (1980)	78	2	4.10	0	1.66	3	6.26	1	2.45	0	0	6	14.47
Total NPPs + Pierrelatte/Tricastin	1661	101	106.59	22	29.69	98	94.65	24	27.99	3	8.58	248	267.49
SIR⁵			0.95		0.74		1.04		0.86		0.35	(	0.93
[95% CI] <sup>c</sup>		[0.7	7-1.15]	[0.4	6-1.12]	[0.8	4-1.26]	[0.	55-1.28]	[0.	07-1.02]	[0.8	2-1.05]
Other sites:													
Cadarache (1963)	47	7	6.18	1	0.90	3	1.52	0	0.14	0	0	11	8.74
La Hague (1967)	43	0	0	0	0	0	0	10	8.15	3	1.81	13	9.97
Romans-sur-Isère (1962)	114	20	24.68	0	0	0	0	0	0	0	0	20	24.68
Saclay (1950)	242	114	124.88	238	238.45	102	114.96	3	5.32	1	0.52	458	484.13
Subtotal (NPPs and other except Saclay)	1865	128	137.45	23	30.59	101	96.16	34	36.28	6	10.39	292	310.88
SIR⁵			0.93		0.75		1.05		0.94		0.58	(	0.94
[95% CI] <sup>c</sup>		[0.7	'8-1.11]	[0.4	8-1.13]	[0.8	6-1.28]	[0.0	65-1.31]	[0.	21-1.26]	[0.8	3-1.05]
Total (NPPs and other)	2107	242	262.34	261	269.04	203	211.12	37	41.60	7	10.91	750	795.01
SIR⁵			0.92		0.97	(	0.96		0.89		0.64	(	0.94
[95% CI] <sup>c</sup>		[0.8	31-1.05]	[0.8	86-1.10]	[0.8	3-1.10]	[0.0	63-1.23]	[0.	26-1.32]	[0.8	8-1.01]

## Table 1: Distribution of observed (O) and expected (E) numbers of childhood leukaemia casesby category of estimated dose due to gaseous dischargein the vicinity of each of 23 nuclear sites in France (1990-2001)

<sup>a</sup> First year of operation - <sup>b</sup> SIR = Standardized Incidence Ratio = O/E - <sup>c</sup> [95% CI] = 95% confidence interval for the SIR - <sup>d</sup> Number of "Communes"

# Table 2: Distribution of observed (O) and expected (E) numbers of childhood leukaemiacases by age and by category of estimated dose dueto gaseous discharge in the vicinity of 23 nuclear sites in France (1990-2001)

Estimate (µSv	ed dose //y)	< 0.045	0.045 - 0.072	0.072 - 0.316	0.316 - 1.0	≥ 1.0	Total	
0-4 years								
-	0	111	149	110	19	5	394	
	Е	134.60	145.01	109.39	20.69	5.38	415.08	
	SIR	0.82	1.03	1.01	0.92	0.93	0.95	
	95% CI	[0.68-0.99]	[0.87-1.21]	[0.83-1.21]	[0.55-1.43]	[0.30-2.17]	[0.86-1.05]	
5-9 years								
-	0	72	71	52	6	1	202	
	Е	76.81	75.63	61.02	12.49	3.27	229.22	
	SIR	0.94	0.94	0.85	0.48	0.31	0.88	
	95% CI	[0.73-1.18]	[0.73-1.18]	[0.64-1.12]	[0.18-1.05]	[0.01-1.70]	[0.76-1.01]	
10-14 year	S							
	0	59	41	41	12	1	154	
	Е	50.93	48.40	40.71	8.42	2.25	150.71	
	SIR	1.16	0.85	1.01	1.42	0.44	1.02	
	95% CI	[0.88-1.49]	[0.61-1.15]	[0.72-1.37]	[0.74-2.49]	[0.01-2.47]	[0.87-1.20]	

SIR = Standardized Incidence Ratio = O/E; 95% CI = 95% Confidence Interval