Leucémies autour des installations nucléaires anglaises

Dominique HUBERT*

(Manuscrit reçu le 17 septembre 1990)

RÉSUMÉ

Un excès de leucémies de l'enfant a été constaté autour de certaines installations nucléaires anglaises, et tout particulièrement autour de l'usine de retraitement de Sellafield. Une étude plus générale regroupant un grand nombre de sites nucléaires retrouve ce même résultat. Des études analogues effectuées aux USA, au Canada et en France sont restées négatives. Par ailleurs, des études épidémiologiques effectuées en Angleterre ont localisé d'autres concentrations anormales de leucémies de l'enfant dans des régions distantes de toute installation nucléaire, en particulier autour de sites où avait été envisagée la construction d'une centrale nucléaire.

Plusieurs explications sont proposées sans qu'aucune ne puisse être définitivement retenue. Les doses provenant des rejets radioactifs semblent trop minimes pour incriminer une contamination de l'environnement. Une activation virale favorisée par un afflux de population dans une région rurale isolée a été évoquée. L'hypothèse d'une mutation génétique induite par les rayonnements ionisants chez les pères d'enfants leucémiques est venue de la constatation d'un risque plus élevé de leucémie lorsque le père travaillait à Sellafield. Le faible nombre de cas observés ne peut permettre de conclure d'autant que l'on n'a pas observé d'excès de leucémie chez les descendants des survivants d'Hiroshima et Nagasaki. Parmi les autres causes, on discute le rôle d'une contamination interne, de produits chimiques et même du radon. Les études en cours permettront peut-être d'apporter des réponses au problème des leucémies autour des installations nucléaires anglaises.

ABSTRACT

An excess of childhood leukaemia has been seen near some British nuclear installations, especially near the Sellafield reprocessing plant. The same result was found in a more general study including a large number of nuclear sites. Similar studies made in USA, Canada and France have been negative. Moreover, epidemiological studies made in England have discovered other childhood leukaemia clusters in areas far from nuclear facilities, and especially near potential sites of nuclear installations.

Several explanations are suggested but no definite conclusion is yet possible. Doses from radioactive releases seem to be too low to account for the additional deaths from leukaemia by environmental contamination. A virus activation, which might be associated with population influx into rural isolated areas, has been considered. The hypothesis of genetic mutation induced by ionising radiation in the fathers of children with leukaemia has been made because a higher risk of leukaemia was observed for children of fathers employed at Sellafield. No firm conclusion is possible considering the small number of observed cases and the lack of excess leukaemias in the offspring of Hiroshima and Nagasaki survivors. The possibility of internal contamination, chemicals or even radon is discussed as other causes. Studies in progress might allow to find an answer to the problem of leukaemia in the vicinity of British nuclear installations.

* Electricité de France, Comité de radioprotection, 3, rue de Messine, 75384 Paris Cedex 08.

INTRODUCTION

Plusieurs études anglaises ont rapporté un excès de leucémies autour de certaines installations nucléaires, mais également dans des régions qui en sont éloignées. Nous passerons en revue ces différentes études épidémiologiques ainsi que des études analogues réalisées dans d'autres pays. Nous examinerons ensuite les hypothèses avancées pour expliquer certaines concentrations anormales de leucémies.

I. PRINCIPALES ÉTUDES SUR LES LEUCÉMIES AUTOUR DES INSTALLATIONS NUCLÉAIRES ANGLAISES

Plusieurs sites nucléaires ont fait l'objet d'études ponctuelles avant que ne soient développées des études plus importantes regroupant plusieurs sites [74] (tableau I).

1. Sellafield (ex Windscale)

Une émission de la Yorkshire television du 1^{er} novembre 1983 ("Windscale, the nuclear laundry") annonçait un taux élevé de leucémies chez les enfants vivant à proximité de l'usine de retraitement de Sellafield ; en particulier, dans le village de Seascale (à 3 km au sud de Sellafield), on dénombrait, depuis 1950, 5 cas de leucémies chez des enfants de moins de 10 ans, alors qu'on en aurait attendu 0,45¹.

En réponse à l'inquiétude du public à la suite de cette émission, le Ministère de la santé établit une Commission d'enquête, présidée par Sir Douglas Black, qui remit son rapport en juillet 1984 [12]. Les conclusions en sont les suivantes :

- il existe effectivement un excès de leucémies aiguës chez les jeunes² dans le district incluant la ville de Seascale, par contre, les taux de leucémies chez les jeunes ne sont pas anormaux dans la région au nord de Sellafield ;
- en raison du petit nombre de cas (7 leucémies depuis 1955), il n'est pas possible d'exclure un effet lié au hasard ;
- cet excès de leucémies ne peut s'expliquer par les rejets radioactifs ; en effet, l'équivalent de dose total imputé aux rejets a été estimé à 3,5 mSv (13 % de l'irradiation naturelle), ce qui ne pourrait entraîner que 0,09 cas de leucémie supplémentaire ;

1. Le nombre attendu de leucémies correspond au nombre que l'on observerait dans une population donnée en se basant sur les taux nationaux. Le risque relatif (RR) correspond au nombre réellement observé sur le nombre attendu.

2. On entend par leucémie des jeunes les leucémies survenant avant l'âge de 25 ans.

TABLEAU I

Équêtes anglaises sur les leucémies autour des sites nucléaires

Site	Références bibliographiques	Région	Période	Age	Pathologie*	Observés attendus	Risque relatif	P
Sellafield	[12]	ville de Seascale	1955-84	0-24	incidence L	7 / <1	-	-
	[32]	Seascale (enfants non nés à Seascale)	1950-86	0-24	mortalité L	0 / 0,45	0	-
	[33]	Seascale (enfants nés à Seascale)	1950-86	0-24	mortalité L	5 / 0,53	9,36	-
Dounreay	[41]	rayon 12,5 km	1979-84	0-24	Incidence	5 / 0,51	9,8	< 0,001
	[18]	rayon 25 km	1968-84	0-24	L	6 / 2,95	2,03	0,07
		rayon 12,5 km	α	α	L	5 / 1,53	3,26	0,02
		rayon 25 km	1979-84	α	L	6 / 0,92	6,5	0,00039
		rayon 12,5 km	α	α	L	5 / 0,49	10,18	0,00016
Aldermaston Burghfield Harwell	[7]	Berkshire	1972-84	0-4	Incidence	34 / 20,06	1,65	< 0,01
	[71]	Ouest	α	5-9	L	11 / 12,7	0,36	N.S. **
		cantons avec 50 % de leur population dans rayon 10 km	1972-85	0-14	L	41 / 28,6	1,43	< 0,05
			α	0-4	L	29 / 14,4	2,01	< 0,001
Hinkley Point	[30]	rayon 12,5 km	1964-86	0-24	Incidence	19 / 10,4	1,82	0,011 *
		α	1974-86	α	L + lymphomes	6 / 6,2	0,51	0,3
Études globales (15 sites nucléaires Angleterre + Pays de Galles)	[31]	districts avec 33 % de leur population dans rayon de 16 km	1959-80	0-24	Mortalité	44 / 22	2	0,003
			α	25-74	L	379 / 437	0,88	0,04
	[22]	districts avec 0,1 % de leur population dans rayon de 10 km	α	α	Hodgkin	149 / 112	1,34	0,01
			1969-78	0-24	L	-	1,15	0,01
			α	α	LL	-	1,21	0,01
			α	α	Hodgkin	-	1,24	0,05
Sites potentiels	[21]	rayon 16 km autour 8 sites	α	25-64	L	-	0,97	0,15
			α	α	LL	-	0,86	0,05
			α	α	Hodgkin	-	0,99	0,44
			1969-78	0-24	Mortalité	-	1,14	N.S. **
			α	α	L	-	1,09	N.S. **
			α	α	LL	-	1,50	< 0,05
			α	25-64	Hodgkin	-	0,96	N.S. **
			α	α	L	-	0,80	< 0,05
			α	α	LL	-	1,23	< 0,05

* L : leucémie - LL : leucémie lymphoïde - ** N.S. : non significatif.

- des études radiologiques et épidémiologiques doivent être poursuivies. En particulier, le rapport Black suggérait, du fait de la grande mobilité de la population de Seascale, d'étudier séparément les cohortes d'enfants nés sur place et les cohortes d'enfants fréquentant l'école mais nés ailleurs. Une telle étude a conclu que l'excès de leucémies était confiné aux enfants nés à Seascale [32-33].

Sur les recommandations du Comité Black, un groupe de réflexion sur les aspects médicaux des radiations dans l'environnement a été créé, Committee on medical aspects of radiation in the environment (COMARE). Son premier rapport, publié en 1986, a repris les travaux du Comité Black [17]. Bien que prenant en compte une quantité de radioéléments plus importante, liée à des rejets accidentels, les conclusions du rapport Black n'étaient pas modifiées. L'équivalent de dose calculé pour la population en rapport avec l'activité de Sellafield était de 6,3 mSv correspondant à un excès de 0,16 cas pour les leucémies.

2. Dounreay

A la suite des résultats de Sellafield, un rapport du service de santé écossais, destiné au groupe d'experts présidé par Sir Douglas Black, a fait le point sur l'incidence en Ecosse des leucémies des jeunes, pour la période 1968-1981 [40]. Il s'est particulièrement intéressé à la côte ouest, en raison d'un risque possible de contamination par les rejets marins de Sellafield ; il y a noté un pic transitoire de leucémies avant 1975 (mais il s'agissait de leucémies aiguës myéloïdes et non de leucémies lymphoïdes comme à Sellafield). A cette époque, aucune anomalie n'avait été décelée autour de l'installation nucléaire de Dounreay, au Nord de l'Ecosse.

En 1986, une nouvelle étude a été réalisée autour de Dounreay, dans le cadre d'une enquête publique liée à un projet d'implantation d'un réacteur rapide [41]. Elle a trouvé un excès de leucémies chez des jeunes vivant à proximité de Dounreay : pour la période 1979-1984, 5 cas de leucémies dans un rayon de 12,5 km pour 0,51 attendu.

Le COMARE a alors étudié la possibilité d'une incidence accrue de leucémies dans la région de Dounreay. Il a confirmé dans son second rapport, publié en 1988, que cet excès était réel [18]. Dans la période 1968-1984 et pour une région de 25 km de rayon autour de Dounreay, 6 cas de leucémies ont été répertoriés chez des jeunes ; ce résultat double le risque attendu. Cependant, en restreignant la région ou la période d'observation, le risque relatif s'élève significativement : supérieur à 3 dans un rayon de 12,5 km, égal à 6,5 pour la période 1979-1984, atteignant 10 si on limite à la fois le rayon d'étude et la période d'observation.

La conclusion du COMARE est que la constatation d'un excès de leucémies à proximité de deux centres nucléaires de retraitement (Sellafield, puis Dounreay) est peu susceptible d'être l'effet du hasard. Cependant, les doses qui pourraient résulter des rejets de Dounreay sont très inférieures à celles estimées pour Sellafield et le National radiological protection board (NRPB) a calculé qu'elles pourraient induire 0,005 cas

supplémentaire de leucémie autour de Dounreay. Donc, là encore, la situation radiologique environnementale ne semble pas en cause.

3. Etablissements atomiques militaires de Aldermaston et Burghfield

En 1985, Barton décrit un excès significatif de leucémies chez les enfants de 0 à 4 ans du district de West Berkshire où se trouvent les établissements atomiques militaires de Aldermaston et Burghfield [7].

Une nouvelle émission de la Yorkshire television du 3 décembre 1985 "Inside Britain's bomb" fait à nouveau sensation en annonçant un excès de leucémies chez les jeunes vivant à proximité d'Aldermaston et Burghfield [71].

Roman a examiné l'incidence des leucémies de l'enfant dans la tranche d'âge 0-14 ans et pour la période 1972-1985, dans les cantons où au moins la moitié de la population vivait dans un rayon de 10 km d'Aldermaston, de Burghfield ou de Harwell (centre de recherche nucléaire) [66]. Il a observé une augmentation significative, avec 41 cas enregistrés pour 28,6 attendus. Il a confirmé les données de Barton, indiquant que cet excès était lié à celui observé chez les enfants de moins de 5 ans.

Le COMARE a publié en 1989 son troisième rapport sur l'incidence des cancers de l'enfant dans les régions des établissements militaires nucléaires d'Aldermaston, Burghfield et du centre nucléaire de recherche de Harwell [19]. Il confirme une discrète augmentation des leucémies de l'enfant autour d'Aldermaston et Burghfield mais non autour de Harwell. Cependant, là encore, il n'est pas possible d'attribuer cet excès aux rejets radioactifs beaucoup trop faibles. Pour des adultes vivant à 5 km d'Aldermaston, Burghfield ou Harwell, le NRPB a estimé les doses reçues respectivement à 0,0017, 0,0000003 et 0,03 % de l'irradiation naturelle.

4. Hinkley Point

Ewings a étudié l'incidence des leucémies chez les jeunes au voisinage de la centrale nucléaire de Hinkley Point, située sur la côte nord du Somerset [30]. Depuis le démarrage de la centrale en 1964 jusqu'en 1986, 19 cas de leucémies et lymphomes ont été diagnostiqués chez des jeunes dans un rayon de 12,5 km autour de la centrale, alors que d'après les moyennes nationales on en aurait attendu 10,4. Il existait, par conséquent, un excès réel ($p < 0,01$) mais un excès analogue de leucémies était également noté dans tout le district du Somerset. On ne peut donc exclure que les chiffres élevés enregistrés à proximité de Hinkley Point n'aient été qu'un reflet des taux régionaux, déjà élevés entre 1959 et 1963, avant le démarrage de la centrale. En réalité, l'excès de leucémies autour de Hinkley Point n'est trouvé que dans les 10 ans ayant suivi le démarrage de la centrale ; après 1973, les taux pour la région d'Hinkley Point sont bas, en particulier si on les compare au reste du Somerset.

5. Etudes globales en Angleterre et au Pays de Galles

Pour aller plus loin, des études plus vastes portant sur un plus grand nombre de sites ont été entreprises. Nous considérerons deux grandes études :

5.1. Une étude effectuée conjointement par l'OPCS (Office of population censuses and surveys) et l'Imperial research fund (IRF), Cancer epidemiology unit d'Oxford, a porté sur l'incidence du cancer et la mortalité par cancer au voisinage des installations nucléaires d'Angleterre et du Pays de Galles de 1959 à 1980 [20]. Tous les districts, dont plus du tiers de la population vivait à moins de 16 km d'une installation nucléaire, ont été retenus et appariés à des districts témoins de la même région. En plus de l'analyse combinée de tous les districts proches d'installations nucléaires et des études site par site, on a considéré deux groupements d'installations : celles existant en 1955, hormis Sellafield étudié séparément, et les huit centrales nucléaires du CEGB (Central electricity generating board) ayant démarré entre 1961 et 1971.

Les principaux résultats de mortalité ont été résumés par Forman [31]. Si l'on considère les leucémies dans leur ensemble pour toutes les installations, on n'observe aucune différence significative avec les zones témoins, aussi bien avant l'âge de 25 ans que pour les 25-74 ans. Les taux de cancers dans leur ensemble ne sont pas non plus différents pour les 0-24 ans, mais sont moindres pour les 25-74 ans vivant à proximité des installations nucléaires, probablement en raison d'un taux plus faible de cancers du poumon.

Des résultats anormaux apparaissent pour :

a – *La leucémie lymphoïde avant l'âge de 25 ans*, essentiellement pour les installations d'avant 1955. Comme la population vivant à proximité des installations d'avant 1955 représente 81 % de la population totale étudiée, il en résulte une augmentation significative à proximité des installations prises globalement, bien qu'uniquement dans la zone la plus proche. Les effets sont plus marqués dans le groupe d'âge 0-9 ans. Pour les installations d'avant 1955, le risque relatif augmente significativement avec la proximité à l'installation. Par contre, pour les centrales du CEGB plus récentes, on observe au contraire une diminution significative du risque relatif lorsque l'on se rapproche de la centrale.

b – *La maladie de Hodgkin, pour le groupe 25-74 ans*, en excès autour des installations d'avant 1955 et de toutes les installations regroupées pour lesquelles le risque relatif, augmente significativement lorsque l'on se rapproche de l'installation.

5.2. L'étude publiée par Cook-Mozaffari en 1989, complète le rapport OPCS de 1987 en abordant la question de l'excès de leucémies autour de certaines installations nucléaires de façon différente [22]. En comparaison avec l'étude de l'OPCS, cette dernière étude considère uniquement les données de mortalité. Elle élargit la population étudiée à 400 comtés d'Angleterre et du Pays de Galles, comprenant 49 millions de personnes et représentant une population 9 fois plus importante que

celle étudiée par l'OPCS. Les mêmes 15 installations nucléaires sont prises en compte mais les zones proches sont élargies à tous les comtés ayant au moins 0,1 % de leur population à moins de 10 km d'une installation nucléaire. La période d'étude est restreinte de 1969 à 1978. Les taux de mortalité dans les comtés proches des installations nucléaires sont comparés aux taux de mortalité de tous les autres comtés après ajustement pour différentes variables : classe sociale, statut rural, taille de la population, autorité sanitaire locale.

Pour la tranche d'âge 0-24 ans, on trouve un risque relatif pour toutes les leucémies confondues ($RR = 1,15$), surtout pour la leucémie lymphoïde ($RR = 1,21$) et également pour la maladie de Hodgkin ($RR = 1,24$).

Aux âges 25-64 ans, aucun risque relatif n'est élevé de façon significative ; au contraire, il existe un déficit significatif en leucémies lymphoïdes ($RR = 0,86$).

Comme dans l'étude de l'OPCS, l'augmentation des leucémies est retrouvée principalement autour de Sellafield et des installations d'avant 1955. La maladie de Hodgkin, par contre, est plus fréquente autour des installations du CEBG. Un point important de cette étude est qu'aucune tendance n'est trouvée à l'augmentation du risque dans la zone d'observation lorsque l'on se rapproche de l'installation. Ces résultats s'opposent à ce que l'excès de leucémies puisse être lié à une pollution radioactive locale de l'environnement.

En résumé, un excès de leucémies de l'enfant semble réel autour de plusieurs sites nucléaires, sans lien apparent avec une quelconque pollution radiologique.

II. EXCÈS DE LEUCÉMIES DANS LES ZONES ÉLOIGNÉES DE TOUTE INSTALLATION NUCLÉAIRE

Des concentrations ("clusters") de leucémies de l'enfant ont également été observées loin de toute installation nucléaire, dans des sites "potentiels" d'installations nucléaires ou dans des localisations découvertes par une vaste enquête géographique nationale.

1. Sites potentiels d'installations nucléaires

A partir de l'étude géographique de la mortalité par cancer en Angleterre et au Pays de Galles, Cook-Mozaffari a étudié le risque de décès par cancer pour huit régions appelées "sites potentiels d'installations nucléaires" [21]. Elles comprenaient 2 sites de centrales nucléaires mises en service après la fin de l'étude et 6 autres sites où le CEBG avait sérieusement envisagé la construction d'une centrale. Trente et un districts situés dans les 16 km d'un site potentiel (3,37 millions d'habitants) ont été comparés à 70 districts autour d'installations nucléaires

existantes (7,67 millions d'habitants). Les risques relatifs ont été obtenus, comme précédemment, en comparant les taux de mortalité des régions étudiées aux taux de mortalité des autres régions d'Angleterre et du Pays de Galles, après ajustement pour différents facteurs.

De façon surprenante, on a trouvé dans les zones de sites potentiels des risques relatifs élevés pour la leucémie ($RR = 1,14$) pour la tranche d'âge 0-24 ans, bien que non statistiquement significatifs en raison de la plus petite taille de la population étudiée ($p = 0,10$). La leucémie lymphoïde ($RR = 1,09$) était moins augmentée que les autres leucémies ($RR = 1,23$). La maladie de Hodgkin était également en excès ($RR = 1,50$, $p < 0,05$).

Pour la tranche d'âge 25-64 ans, on a retrouvé, comme dans les zones autour des installations existantes, une diminution de la leucémie lymphoïde ($RR = 0,8$, $p = 0,03$). De plus, il y avait une augmentation de la maladie de Hodgkin ($RR = 1,23$, $p = 0,01$).

Ces constatations d'excès de leucémies dans des régions où avait été envisagée l'installation de centrales nucléaires, aussi bien qu'autour de sites nucléaires existants, laisse à penser que pourraient être en cause des facteurs de risque communs différents de la pollution radiologique de l'environnement.

2. Recherche systématique de "clusters" de leucémies en Grande-Bretagne

Des études sont en cours en Grande-Bretagne de façon à identifier des "clusters" de leucémies, indépendamment de toute hypothèse préalable et de toute division administrative, en fonction d'un quadrillage géographique minutieux et d'un traitement informatique des données.

Ainsi, Openshaw présente les résultats préliminaires d'une telle étude effectuée au nord de l'Angleterre [62]. Sur une population de 1 544 963 enfants de moins de 15 ans, 853 ont présenté une leucémie aiguë lymphoïde. En analysant la répartition de ces leucémies, cinq "clusters" ont été trouvés significatifs à $p < 0,02$; parmi les deux principaux, celui de Seascale était déjà connu, mais l'autre centré sur Tyneside était distant d'une soixantaine de kilomètres de toute installation nucléaire.

De même, Wilkie et Smith [75] ont étudié la répartition géographique de la leucémie en Ecosse, avant l'âge de 25 ans. Ils ont identifié une quarantaine de localisations de "clusters" (dont celle de Thurso à proximité du site nucléaire de Dounreay) sans mettre en évidence de concentration préférentielle à proximité des installations nucléaires.

III. LEUCÉMIES AUTOUR D'INSTALLATIONS NUCLÉAIRES : ÉTUDES EFFECTUÉES HORS D'ANGLETERRE

1. Aux Etats-Unis

La recherche d'une association entre incidence du cancer dans la région de Denver (Colorado) et l'exposition au plutonium provenant de l'usine d'armements nucléaires de Rocky Flats est restée négative [23].

Enstrom a étudié la mortalité pour tous cancers et particulièrement pour la leucémie de l'enfant à proximité de la centrale nucléaire de San Onofre en Californie, sans discerner de modification des décès par rapport aux chiffres attendus [28].

En 1987, a été publiée une augmentation de l'incidence de la leucémie dans une zone urbaine de cinq villes, dans le Massachusetts, pour la période 1982-84 [16]. Or, l'une de ces villes est le site d'une centrale nucléaire ayant démarré en 1972. Cependant, l'excès de leucémies ne concernait que les adultes de plus de 25 ans, particulièrement les hommes et portait sur la leucémie myéloïde, contrairement aux observations anglaises. Ultérieurement, un déficit en leucémies a été noté dans la même région pour les années 1985 et 1986 (6 cas contre 11,8 attendus), contrebalançant ces premiers résultats et rendant non significatif le léger excès noté sur 5 ans (33 cas contre 28,8 attendus) [64].

Toujours aux Etats-Unis, Goldsmith s'est intéressé au taux de mortalité par leucémie chez l'enfant de 0 à 9 ans dans 4 comtés proches des centres nucléaires de Hanford ou d'Oak Ridge [36]. Il a trouvé une augmentation significative de 1950 à 1959, non significative de 1960 à 1969, et un déficit de 1970 à 1979.

Une enquête portant sur 160 000 habitants vivant à proximité de la centrale américaine de Three Mile Island, accidentée en 1979, n'a pas trouvé d'augmentation des cancers ou leucémies, notamment chez l'enfant [39].

A côté de ces diverses études portant sur un site donné, une très vaste étude portant sur le taux de cancers des populations vivant à proximité des installations nucléaires américaines a été débutée en 1987 pour apporter des réponses aux interrogations soulevées par les enquêtes anglaises ; elle a été rendue publique en septembre 1990 [5, 46]. La puissance statistique de cette enquête épidémiologique dépasse de beaucoup celle des enquêtes anglaises, en raison du nombre de sites étudiés (62), du nombre de cancers analysés (2 700 000) et de la durée de suivi (1950-1985). La mortalité par cancer est comparable dans les 107 comtés sélectionnés (comprenant une installation nucléaire ou proches du site nucléaire) et les 292 comtés témoins ; il en va de même pour les leucémies chez les enfants de moins de 10 ans. Il n'existe pas non plus de différence pour les comtés étudiés avant ou après la mise en route de l'installation. Bien que cette étude ne mette pas en évidence d'excès de cancers ou leucémies, elle ne prouve pas absolument l'absence de

risque, mais elle permet d'affirmer que, si un risque existe, il est extrêmement faible.

2. En France

Deux études de mortalité par cancer et leucémie autour de La Hague n'ont mis en évidence aucun excès significatif [25, 73]. En particulier, il n'est apparu aucune différence dans la mortalité par leucémie chez l'enfant pour les périodes 1968-1978 et 1979-1986.

Une enquête épidémiologique plus vaste a été publiée en octobre 1990 dans la revue *Nature* [44]. C. Hill et A. Laplanche comparent la mortalité par cancers et leucémies de la population de moins de 25 ans vivant autour de sites nucléaires en fonctionnement en 1975 (centres de retraitement de La Hague et Marcoule, centrales nucléaires graphite-gaz de Chooz, Saint-Laurent, Chinon et Bugey) à la mortalité attendue d'après les taux nationaux, ainsi qu'à la mortalité dans des communes témoins. Aucune différence n'est notée pour la mortalité générale par cancers. En ce qui concerne les leucémies, 58 décès sont répertoriés dans la population exposée, contre 66 attendus d'après les taux nationaux et 62 observés dans la population témoin.

3. Autres études

Une étude canadienne a porté sur l'incidence des leucémies dans la province de l'Ontario chez les enfants de 0 à 4 ans vivant à proximité de diverses installations nucléaires (centre de recherche, mine d'uranium, centrale nucléaire ou usine de retraitement) [54]. Aucun excès significatif n'a été relevé, mais le nombre de cas reste faible. Une étude allemande, effectuée en Bavière (où une augmentation de leucémies avait précédemment été observée chez des garçons vivant au voisinage d'un des six réacteurs nucléaires), n'a pas montré de résultats significatifs pour les deux sexes [38].

Dans l'ensemble, les études effectuées ailleurs qu'en Angleterre n'ont pas mis en évidence d'excès de leucémie de l'enfant autour des sites nucléaires. Ceci n'est pas sans poser de questions sur les vraies raisons des excès constatés en Angleterre.

IV. PRINCIPALES CAUSES ENVISAGÉES

De nombreux mécanismes ont été évoqués pour expliquer les excès de leucémies autour des centrales anglaises. Nous citerons les principaux.

1. Les rejets radioactifs

Le rôle des rejets radioactifs a été évoqué le premier. Le NRPB a eu pour tâche d'examiner les différentes voies de contamination des enfants et des jeunes et de calculer les doses induites à la moelle osseuse [69, 70, 76].

Les risques de leucémie en ont été déduits à partir de modèles proposés par la Commission internationale de protection radiologique (CIPR). Les études portant sur différents sites ont toutes indiqué qu'il était très improbable que les doses absorbées provenant de rejets radioactifs dans l'environnement aient pu contribuer à une quelconque augmentation de l'incidence des leucémies dans les populations locales [24, 69, 76]. Les divers rapports officiels déjà mentionnés ont conclu que les rejets radioactifs provenant des installations nucléaires ne pouvaient être tenus responsables des excès de leucémies observées [12, 17, 19].

De plus, l'étude épidémiologique de Gardner n'a pas trouvé d'argument en faveur d'un impact de l'environnement : les jeux sur la plage, la consommation de poissons ou de coquillages, le fait de cultiver ses légumes ou d'utiliser des algues comme engrais ne modifiaient pas le risque de leucémie pour les enfants vivant près de Sellafield [35].

2. Infection virale

Bien que des virus n'aient pas, jusqu'à présent, été identifiés dans la leucémie lymphoïde de l'enfant, on sait que certains virus peuvent provoquer des leucémies chez l'animal ou chez l'adulte [15].

Kinlen a émis l'hypothèse que les leucémies en excès autour de Sellafield et Dounreay étaient la conséquence d'une infection virale, favorisée par un afflux de population vers les années 1950 dans une région géographiquement isolée [49]. Les nouveaux venus auraient introduit des agents infectieux avec lesquels les autochtones n'avaient pas eu de contact préalable, induisant de graves conséquences. Kinlen a testé cette hypothèse en Ecosse, dans la seule région rurale qui ait reçu un afflux massif de population au moment de l'établissement de la ville nouvelle de Glenrothes. Une augmentation significative de leucémies y a été trouvée ($RR = 2,78$) basé sur 10 décès, principalement due à une augmentation chez les moins de 5 ans [49].

Dans un deuxième temps, ce même auteur a voulu tester son hypothèse sur les autres villes nouvelles implantées en Grande-Bretagne à la même période que Glenrothes [50]. Il en a distingué 9 à proximité des grandes agglomérations constituant le groupe A, et 5 autres (dont Glenrothes) construites dans les régions à prédominance rurale constituant le groupe B. Il a trouvé un excès de leucémies chez les enfants de moins de 5 ans du groupe B, surtout dans la période ayant suivi immédiatement l'implantation des villes nouvelles (jusqu'en 1966). Il l'explique par l'augmentation brutale de contacts entre populations d'origine différente et la forte densité de jeunes enfants. Un tel excès de leucémies n'est pas observé chez les jeunes enfants du groupe A qui avaient vécu de façon beaucoup moins isolée. De plus, il observe un déficit en leucémies pour la tranche d'âge 5-24 ans ; il l'explique par le développement d'une immunisation contre l'infection en cause, ayant un effet protecteur contre la leucémie. Cet effet existe dans les deux groupes étudiés, mais est plus net pour le groupe B.

Muir a testé l'hypothèse de Kinlen en examinant l'incidence des cancers de l'enfant au voisinage de Telford, ville nouvelle ayant subi un grand afflux de population au début des années 1970 et située à distance d'une installation nucléaire [57]. L'incidence de leucémies, lymphomes et tumeurs solides était significativement plus élevée ($p < 0,05$) dans la période 1971-1985 ayant suivi l'accroissement de population que dans les 10 années précédentes.

Alexander *et al.* trouvent un excès de leucémies aiguës lymphoblastiques chez les enfants vivant dans des zones rurales isolées, plus net pour les classes sociales plus élevées et dans la tranche d'âge 0-7 ans [4]. Ils suggèrent que le style de vie de ces communautés isolées favorise une exposition à des agents infectieux inhabituels responsables de leucémies.

L'hypothèse qu'une leucémie de l'enfant puisse survenir comme conséquence rare d'une infection virale rejoint l'explication biologique proposée par Greaves pour la leucémie aiguë lymphoïde de l'enfant [14, 37] : les cellules souches lymphoïdes se multiplient au début de la vie et des mutations spontanées peuvent alors survenir. La réponse immunitaire induite par certains stimuli environnementaux, et tout particulièrement les infections, favorise la prolifération de ces cellules souches dans la moelle osseuse et, par suite, le développement de mutations spontanées pouvant induire un processus leucémogène. En faveur de cette hypothèse, on a mis en évidence un excès d'infections virales avant l'âge de 6 mois chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique [53].

3. Effet génétique

L'éventualité d'un effet génétique à l'origine des leucémies en excès autour de Sellafield a été soulevée par Gardner en février 1990, en conclusion d'une étude cas-témoins de leucémies et lymphomes, chez des jeunes nés dans cette région (West Cumbria) et y vivant encore au moment du diagnostic. Des témoins locaux et régionaux ont été déterminés à partir des registres de naissances des cas : 564 témoins pour 52 leucémies, 226 pour 22 lymphomes non-hodgkiniens et 211 pour 23 maladies de Hodgkin [34-35]. Aucune association n'a été trouvée pour la maladie de Hodgkin, en particulier avec l'emploi du père à Sellafield.

Par contre, Gardner explique l'excès de leucémies et lymphomes non-hodgkiniens autour de Sellafield par l'exposition des pères qui travaillaient à Sellafield. Les pères des enfants leucémiques avaient, en moyenne, des doses externes enregistrées supérieures à celles des pères témoins. Quatre pères de 46 enfants leucémiques avaient une dose cumulée avant la conception supérieure à 100 mSv, contre seulement 3 des 276 pères d'enfants témoins, ce qui introduit un risque relatif élevé de 8,3 pour les enfants dont le père avait été exposé à une dose professionnelle supérieure à 100 mSv. Des constatations identiques sont valables lorsque l'exposition du père dépassait une dose de 10 mSv dans

les 6 mois avant la conception. Gardner suggérait, à partir de ces observations, un effet mutagène des radiations ionisantes sur les cellules germinales du père, responsable de leucémie dans sa descendance.

Les conclusions de Gardner ont soulevé de vives discussions et critiques.

1 — Elles reposent sur un petit nombre de cas, la puissance statistique de l'étude est donc très limitée [27, 29].

2 — Mole souligne que les enregistrements annuels des doses professionnelles ne reflètent pas forcément les doses aux organes génitaux [55]. D'autre part, le calcul de la dose des 6 mois avant la conception a été effectué d'après la dose annuelle, ce qui n'est valable que pour une irradiation uniforme mois par mois. Enfin, les cellules germinales sont en renouvellement continu et il serait beaucoup plus judicieux d'étudier la dose reçue dans un délai de 1 à 3 mois avant la conception.

3 — Le risque de leucémie et lymphome, dans l'étude de Gardner, est à peu près multiplié par 2 pour les enfants dont le père travaillait à Sellafield, mais un risque comparable est rapporté pour les enfants dont les pères travaillaient dans d'autres professions (charbon et acier, agriculture, chimie), or, l'étude de Gardner ne fournit aucune information sur les expositions, notamment à des produits chimiques, pour ces autres groupes professionnels, où le risque n'est pas analysé de façon détaillée.

4 — Concernant les données de l'expérimentation animale, Kohn a étudié chez la souris les effets d'une exposition paternelle aux rayons X, au moins 6 mois avant la conception, pour des doses allant jusqu'à 7 200 mSv : aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été trouvée dans la descendance, à l'autopsie de plus de 2 000 animaux [51].

Par contre, Nomura a mis en évidence un doublement de l'incidence des cancers dans la descendance de souris mâles qui avaient été irradiées par une dose de 360 à 5 040 mSv de rayons X [60]. Il a montré la nature héréditaire de ces tumeurs, principalement pulmonaires mais comprenant également quelques leucémies lymphoïdes, en étudiant l'incidence tumorale à la deuxième génération et a conclu que les radiations avaient induit une mutation dominante avec une pénétrance de 40 %. De tels résultats n'ont pas été confirmés ultérieurement par d'autres publications et il est toujours très difficile d'en déduire des conclusions pour l'espèce humaine. Enfin, les doses utilisées étaient très supérieures à celles reçues par les travailleurs de Sellafield, pères d'enfants leucémiques. Dans un travail plus récent, Nomura a indiqué que la dose minimale de rayons X aux spermatozoïdes ou spermatogonies de souris nécessaire pour doubler la fréquence naturelle des mutations était de 1 500 à 3 000 mSv en irradiation aiguë [61]. Ces doses sont 15 à 20 fois plus élevées que celles cumulées par les travailleurs de Sellafield les plus exposés.

Chez l'homme, des études sont effectuées après irradiation de spermatozoïdes *in vitro*, mais on ne peut disposer de données équivalentes [48].

5 — En ce qui concerne les données épidémiologiques humaines, les principales données provenant de la surveillance des descendants des survivants des bombardements d'Hiroshima et Nagasaki sont en contradiction avec l'hypothèse de mutation germinale radioinduite soulevée par Gardner. Aucun excès de leucémie n'a été noté dans la descendance de 7 387 hommes qui avaient reçu aux gonades une dose moyenne de 491 mSv (5 cas observés pour 5,2 attendus) [45]. Ces premières constatations ont été confirmées par une analyse plus récente des tumeurs malignes survenues de 1946 à 1982 chez les descendants des survivants des bombardements atomiques, en tenant compte de la récente révision dosimétrique : sur 14 180 jeunes dont le père avait reçu une dose moyenne de 444 mSv aux gonades, 7 leucémies ont été observées avant l'âge de 20 ans ; ce résultat n'était pas significativement différent de ce qui était observé dans la population témoin (26 leucémies chez 58 036 jeunes) dont les pères n'avaient pas été irradiés [77].

D'autres enquêtes épidémiologiques concernent les descendants de sujets ayant survécu à un cancer de l'enfance et bien souvent traités par radiothérapie et/ou chimiothérapie. Dans une étude de cohorte multicentrique rétrospective, Mulvihill identifie 7 cas de cancer (dont une leucémie) chez 2 308 descendants (0,30 %) de 2 283 survivants de cancer et 11 cas (dont 2 leucémies) chez 4 719 descendants (0,23 %) de 3 604 témoins, la différence entre les deux groupes n'étant pas statistiquement significative [59].

Dans une étude cas-témoins effectuée à Shanghai et portant sur 309 leucémies de l'enfant, Shu a rapporté un risque plus important pour les enfants dont les pères avaient eu des radiographies à visée diagnostique avant leur conception [67]. Cependant, ces résultats sont sujets à caution dans la mesure où la profession des pères, l'exposition à des nuisances chimiques ne sont pas précisées et surtout où l'interrogatoire rétrospectif peut entraîner des biais.

6 — Les connaissances actuelles en génétique et radiogénétique ne permettent pas de soutenir l'hypothèse de Gardner. Morris calcule que le taux de mutations sur les cellules germinales paternelles devrait atteindre 10 à 100 fois le taux spontané pour augmenter d'un facteur 10 le risque de leucémie dans la descendance [56].

Abrahamson rejette également une origine génétique aux leucémies de Sellafield en raison des doses trop faibles accumulées par les pères [1] ; dans un seul cas de figure purement théorique où la leucémie serait provoquée à 100 % par une mutation germinale et où toute la dose aurait été reçue par les spermatozoïdes (plus radiosensibles que les spermatogonies), on aurait pu observer un doublement des leucémies compatible avec les doses enregistrées chez les pères employés à Sellafield.

D'autre part, si de faibles doses de radiations ionisantes produisaient de nombreuses mutations germinales, il faudrait s'attendre à ce que ces mutations se produisent au hasard. On aurait alors dû observer d'autres anomalies génétiques, ainsi qu'un excès d'avortements spontanés, ce qui n'a pas été signalé [47].

Enfin, Evans souligne que les anomalies chromosomiques, chez environ 50 % des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique, sont confinées aux cellules leucémiques et touchent des gènes impliqués dans la croissance cellulaire [29]. De telles anomalies chromosomiques seraient incompatibles avec la viabilité d'un jeune embryon.

En résumé, les résultats de Gardner sont insuffisants en eux-mêmes pour démontrer une relation entre irradiation du père à faibles doses et leucémie dans sa descendance. Ils fournissent une hypothèse qui doit être testée par d'autres études épidémiologiques. De telles études sont en cours chez les jeunes des régions de Dounreay ainsi que d'Aldermaston et Burghfield [2].

4. Contamination interne

Le rôle éventuel d'une contamination interne soulève moins d'objections que l'hypothèse génétique. Gardner le considère comme peu probable. Deux schémas sont envisagés :

- le père rapporterait sur ses vêtements des poussières radioactives, contaminant ainsi le domicile et l'enfant serait irradié *in utero* ou dans ses premiers mois de vie [29, 56] ;
- il pourrait s'agir d'une contamination interne des organes génitaux [9, 26, 29] : la découverte d'un risque plus élevé de cancer prostatique chez certains travailleurs du nucléaire a fait suggérer une concentration de certains radionucléides dans la prostate entraînant une contamination du liquide séminal [10, 11, 68].

Riley et Willson supposent que certains radionucléides pourraient se substituer au zinc, métal étroitement associé à l'ADN en certains sites de liaisons protéiniques et en concentration élevée dans le liquide séminal [65]. Müller rappelle que des effets mutagènes ont été observés dans la descendance de souris mâles qui avaient incorporé du strontium 90 et que l'yttrium 90 (descendant du strontium 90) est concentré sélectivement dans les gonades de souris mâle, entraînant une irradiation testiculaire très importante [58]. Des produits de fission, comme les terres rares ou les actinides, seraient susceptibles de se comporter comme l'yttrium 90.

5. Radon

Une concentration élevée en radon à l'intérieur des habitations a été incriminée comme étant à l'origine de leucémies et de cancers de l'enfant [42]. A partir de l'atlas de distribution des leucémies et lymphomes dans 22 comtés d'Angleterre et du Pays de Galles de 1984 à 1988, Alexander a trouvé une corrélation entre les concentrations en radon à l'intérieur des maisons et l'incidence de plusieurs types de leucémies ou lymphomes [3]. Les résultats étaient hautement significatifs pour

la leucémie aiguë lymphoblastique, principalement chez l'enfant. L'implication du radon comme facteur étiologique des leucémies de l'enfant reste, toutefois, fort controversée [8, 13, 63].

6. Produits chimiques et autres facteurs environnementaux

Une autre possibilité souvent envisagée est celle de produits chimiques ou autres mutagènes présents dans l'environnement professionnel des parents [9, 29]. Les résultats des diverses études sont souvent contradictoires, mais des associations significatives ont été rapportées pour l'exposition aux hydrocarbures et autres produits chimiques chez le père [6] ou la mère pendant sa grossesse [67, 72].

Un risque accru de leucémies de l'enfant a également été signalé quand les parents utilisaient des pesticides [52, 67]. Hicks s'est particulièrement intéressé aux professions pouvant impliquer une exposition radiologique [43]. Il n'a trouvé aucune association entre le risque de cancer chez l'enfant et l'exposition professionnelle aux radiations d'un ou des deux parents, sauf pour les pères mécaniciens dans l'aviation.

Gardner lui-même signale un excès de leucémies aussi bien chez les enfants dont le père travaillait à Sellafield que chez ceux dont le père était fermier, travaillait dans le fer et l'acier ou était exposé à des produits chimiques [35]. On ne peut exclure l'influence de certains produits chimiques utilisés par des travailleurs du nucléaire, avant que ne soient réalisées des études plus approfondies.

CONCLUSION

Des leucémies de l'enfant ont été trouvées en excès autour de plusieurs sites nucléaires anglais, et tout particulièrement dans le village de Seascale proche de l'usine de retraitement de Sellafield. La responsabilité des rayonnements dus aux activités nucléaires de l'installation a été évoquée. Cependant, cette hypothèse semble pouvoir être éliminée, compte tenu du niveau relativement faible des rejets. Seule, une erreur importante dans l'estimation de ces rejets pourrait expliquer un tel excès de leucémies ; or, cela est peu vraisemblable si l'on considère le nombre et la compétence des organismes qui interviennent dans le contrôle des rejets radioactifs des installations nucléaires.

D'autre part, des excès identiques de leucémies ont également été découverts dans des régions éloignées de toute installation nucléaire et, inversement, toutes les enquêtes autour des centrales nucléaires ne mettent pas en évidence d'excès de leucémies. Diverses hypothèses ont été envisagées, qu'il s'agisse d'un processus infectieux viral favorisé par des mouvements de populations, d'une mutation génétique, d'une contamination interne, d'une exposition à de fortes concentrations de radon ou de la toxicité de certains produits chimiques. L'hypothèse génétique a

soulevé de très vives discussions, car elle impliquerait un effet de très faibles doses de radiations. Elle va à l'encontre des connaissances radiobiologiques actuelles et des constatations humaines chez les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki. Néanmoins, seules des études ultérieures permettront, peut-être, de trancher. □

ADDENDUM

Depuis la rédaction de cet article, les résultats de deux études épidémiologiques cas-témoins, concernant les leucémies de l'enfant au Royaume-Uni, ont été publiés.

- *l'étude d'Urquhart et al [3] est basée sur 14 cas de leucémies et lymphomes non hodgkiniens diagnostiqués dans le Caithness, district écossais qui renferme l'installation nucléaire de Dounreay. Contrairement à l'étude similaire de Gardner réalisée autour de Sellafield, l'excès de leucémies autour de Dounreay ne peut être expliqué ni par l'emploi des pères dans l'industrie nucléaire ni par leur exposition à des radiations ionisantes avant la conception de l'enfant.*
- *McKinney et al [1] ont recherché des facteurs de risque liés aux professions des parents chez 109 enfants atteints de leucémie ou lymphome non hodgkinien dans trois régions du Nord de l'Angleterre (dont celle de West Cumbria comprenant l'installation nucléaire de Sellafield et déjà étudiée par Gardner). Les auteurs concluent au rôle étiologique de l'exposition des pères aux rayonnements ionisants avant la conception, reprenant l'hypothèse de Gardner. Cependant, ces conclusions restent discutables : en effet, un très petit nombre d'expositions radiologiques a pu être vérifié et il n'y a pas d'information sur les doses reçues ; d'autre part, trois des neuf pères qui avaient rapporté une exposition aux rayonnements ionisants ont déjà été inclus dans l'étude de Gardner. Notons, par ailleurs, que cette étude ne trouve pas d'excès de risque pour les pères d'enfants leucémiques qui travaillaient dans l'industrie nucléaire avant leur conception. Enfin, de nombreuses autres associations paraissent significatives au terme de cette étude, principalement en ce qui concerne les expositions professionnelles avant la conception : pour le père et la mère l'exposition à la poussière de bois, pour la mère une profession en rapport avec l'industrie alimentaire, pour le père l'exposition au benzène et au tétrachlorure de carbone.*

Ces résultats doivent être interprétés avec précaution [2] en raison des faibles effectifs impliqués, des expositions multiples de certains parents, des nombreux tests statistiques effectués laissant la possibilité de résultats significatifs, mais en réalité liés au hasard.

- [1] MCKINNEY P.A., ALEXANDER F.E., CARTWRIGHT R.A., PARKER L. — Parental occupations of children with leukaemia in West Cumbria, North Humberside, and Gateshead. *Brit. Med. J.*, 1991, 302, 681-687.
- [2] SMITH P.G. — Case-control studies of leukaemia clusters. *Brit. Med. J.*, 1991, 302, 672-673.
- [3] URQUHART J.D., BLACK R.J., MUIRHEAD M.J., SHARP L., MAXWELL M., EDEN O.B., ADAMS JONES D. — Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation. *Brit. Med. J.*, 1991, 302, 687-692.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] ABRAHAMSON S. — Childhood leukaemia at Sellafield — a genetically transmitted mutational disease ? RERF Update, 1990, 1, 3-4.
- [2] ALDHOUS P. — Leukaemia cases linked to father's radiation dose. *Nature*, 1990, 343, 679.
- [3] ALEXANDER F.E., McKINNEY P.A., CARTWRIGHT R.A. — Radon and leukaemia. *Lancet*, 1990, 335, 1336-1337.
- [4] ALEXANDER F.E., McKINNEY P.A., RICKETTS T.J., CARTWRIGHT R.A. — Community lifestyle characteristics and risk of acute lymphoblastic leukaemia in children. *Lancet*, 1990, 336, 1461-1465.
- [5] ANDERSON G.C. — US response to Sellafield data. *Nature*, 1990, 344, 184.
- [6] ARUNDEL S.E., KINNIER-WILSON L.M. — Parental occupations and cancer : a review of the literature. *J. Epidemiol. Community Health*, 1986, 40, 30-36.
- [7] BARTON C.J., ROMAN E., RYDER H.M., WASTON A. — Childhood leukaemia in west Berkshire. *Lancet*, 1985, 2 (8466), 1248-1249.
- [8] BAVERSTOCK K.F. — Radon and leukaemia. *Lancet*, 1990, 335, 1337-1338.
- [9] BERAL V. — Leukaemia and nuclear installations. *Brit. Med. J.*, 1990, 300, 411-412.
- [10] BERAL V., FRASER P., CARPENTER L., BOOTH M., BROWN A., ROSE G. — Mortality of employees at the Atomic weapons establishment, 1951-1982. *Brit. Med. J.*, 1988, 297, 757-770.
- [11] BERAL V., INSKIP H., FRASER P., BOOTH M., COLEMAN D., ROSE G. — Mortality of employees of the United Kingdom Energy authority, 1946-1979. *Brit. Med. J.*, 1985, 291, 440-447.
- [12] BLACK D. (Chairman of the independent advisory group) — Investigation of the possible increased incidence of cancer in West Cumbria. Londres : HMSO, 1984, 103 p.
- [13] BUTLAND B.K., MUIRHEAD C.R., DRAPER G.J. — Radon and leukaemia. *Lancet*, 1990, 335, 1338-1339.
- [14] CARTWRIGHT R.A. — The role of ionising radiation in the aetiology of the leukaemias. In : *Medical response to effects of ionising radiation* (W.A. CROSBIE, J.H. GITTUS, Eds), Londres : Elsevier, 1989, 279-294.
- [15] Childhood leukaemia : an infectious disease ? (editorial) - *Lancet*, 1990, 336, 1477-1479.
- [16] CLAPP R.N., COBB S., CHAN C.K., WALKER B. — Leukaemia near Massachusetts nuclear power plant. *Lancet*, 1987, 2, (8571) 1324-1325.
- [17] COMMITTEE ON MEDICAL ASPECTS OF RADIATION IN THE ENVIRONMENT (COMARE) — First report : The implications of the new data on the releases from Sellafield in the 1950s for the conclusions of the report on the investigation of the possible increased incidence of cancer in West Cumbria. Londres : HMSO, 1986, 42 p.

- [18] COMMITTEE ON MEDICAL ASPECTS OF RADIATION IN THE ENVIRONMENT (COMARE) – Second report : Investigation of the possible increased incidence of leukaemia in young people near Dounreay nuclear establishment, Caithness, Scotland. Londres : HMSO, 1988, 109 p.
- [19] COMMITTEE ON MEDICAL ASPECTS OF RADIATION IN THE ENVIRONMENT (COMARE) – Third report : Report on the 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. Londres : HMSO, 1989, 90 p.
- [20] COOK-MOZAFFARI P.J., ASHWOOD F.L., VINCENT T., FORMAN D., ALDERSON M. – Cancer incidence and mortality in the vicinity of nuclear installations, England and Wales 1959-80 (OPCS Studies on medical and population subjects, n° 51). Londres : HMSO, 1987, 280 p.
- [21] COOK-MOZAFFARI P.J., DARBY S.C., DOLL R. – Cancer near potential sites of nuclear installations. *Lancet*, 1989, 2 (8691), 1145-1147.
- [22] COOK-MOZAFFARI P.J., DARBY S.C., DOLL R., FORMAN D., HERMON C., PIKE M.C., VINCENT T. – Geographical variation in mortality from leukaemia and other cancers in England and Wales in relation to proximity to nuclear installations, 1969-1978. *Brit. J. Cancer*, 1989, 59, 476-485.
- [23] CRUMP K.S., NG T.H., CUDDIHY R.G. – Cancer incidence patterns in the Denver metropolitan area in relation to the Rocky Flats plant. *Am. J. Epidemiol.*, 1987, 126, 127-135.
- [24] DARBY S.C., DOLL R. – Fallout, radiation doses near Dounreay, and childhood leukaemia. *Brit. Med. J.*, 1987, 294, 603-607.
- [25] DOUSSET M. – Cancer mortality around La Hague nuclear facilities. *Health Phys.*, 1989, 56, 875-884.
- [26] EATOUGH J.P., HENSHAW D.L. – Radon and prostate cancer. *Lancet* 1990, 335 (8700) 1292.
- [27] EDWARDS J.H. – Leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield. *Brit. Med. J.*, 1990, 300, 678.
- [28] ENSTROM J.E. – Cancer near a California nuclear power plant. *Lancet*, 1985, 2 (8466) 1249.
- [29] EVANS J. – Leukaemia and radiation. *Nature*, 1990, 345, 16-17.
- [30] EWINGS P.D., BOWIE C., PHILIPS M.J., JOHNSON S.A.N. – Incidence of leukaemia in young people in the vicinity of Hinkley Point nuclear power station, 1959-86. *Brit. Med. J.*, 1989, 299, 289-293.
- [31] FORMAN D., COOK-MOZAFFARI P.J., DARBY S., DAVEY G., STRATTON I., DOLL R., PIKE M. – Cancer near nuclear installations. *Nature*, 1987, 329, 499-505.
- [32] GARDNER M.J., HALL A.J., DOWNES S., TERRELL J.D. – Follow-up study of children born elsewhere but attending schools in Seascale, West Cumbria (schools cohort). *Brit. Med. J.*, 1987, 295, 819-822.
- [33] GARDNER M.J., HALL A.J., DOWNES S., TERRELL J.D. – Follow-up study of children born to mothers resident in Seascale, West Cumbria (birth cohort). *Brit. Med. J.*, 1987, 295, 822-827.

- [34] GARDNER M.J., HALL A.J., SNEE M.P., DOWNES S., POWELL C.A., TERRELL J.D. — Methods and basic data of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Brit. Med. J.*, 1990, 300, 429-434.
- [35] GARDNER M.J., SNEE M.P., HALL A.J., POWELL C.A., DOWNES S., TERRELL J.D. — Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *Brit. Med. J.*, 1990, 300, 423-429.
- [36] GOLDSMITH J.R. — Childhood leukaemia mortality before 1970 among populations near two US nuclear installations. *Lancet*, 1989, 1, (8641) 793.
- [37] GREAVES M.F. — Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukaemia*, 1988, 2, 120-125.
- [38] GROSCHE B. — Incidence and mortality of acute lymphatic childhood leukaemia in Bavaria. International conference : ionising radiation and cancer epidemiology, Université de Birmingham, Grande-Bretagne, 12-13 juillet 1989.
- [39] HATCH M.C., BEYEA J., NIEVES J.W., SUSSER M. — Cancer near the Three Mile Island nuclear plant : radiation emissions. *Am. J. Epidemiol.*, 1990, 132, 397-412.
- [40] HEASMAN M.A., KEMP I.W., McLAREN A.M., TROTTER P., GILLIS C.R., HOLE D.J. — Incidence of leukaemia in young persons in West of Scotland. *Lancet*, 1984, 1, 1188-1189 et 1310.
- [41] HEASMAN M.A., KEMP I.W., URQUHART J.D., BLACK R. — Childhood leukaemia in Northern Scotland. *Lancet*, 1986, 1, (8475), 266.
- [42] HENSHAW D.L., EATOUGH J.P., RICHARDSON B.R. — Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. *Lancet*, 1990, 335 (8696) 1008-1012.
- [43] HICKS N., ZACK M., CALDWELL G.G., FERNBACH D.J., FALLETTA J.M. — Childhood cancer and occupational radiation exposure in parents. *Cancer*, 1984, 53, 1637-1643.
- [44] HILL C., LAPLANCHE A. — Overall mortality and cancer mortality around French nuclear sites. *Nature*, 1990, 347, 755-757.
- [45] ISHIMARU T., ISHIMARU M., MIKAMI M. — Leukaemia incidence among individuals exposed *in utero*, children of atomic bomb survivors and their controls, Hiroshima and Nagasaki, 1945-79 (RERF Technical Report 11-81). Hiroshima : Radiation effects research foundation, 1981 10 p.
- [46] JABLON S., HRUBEC Z., BOICE J.D., STONE B.J. — Cancer in populations living near nuclear facilities (NIH Publications n° 90-874). Washington DC. US GPO, 1990.
- [47] JONES K.P., WHEATER A.W. — Obstetric outcomes in West Cumberland hospital : is there a risk from Sellafield ? *J. Royal Soc. Med.*, 1989, 82, 524-527.
- [48] KAMIGUCHI Y., TATENO H., MIKAMO K. — Types of structural chromosome aberrations and their incidences in human spermatozoa X-irradiated *in vitro*. *Mutat. Res.*, 1990, 228, 133-140.

- [49] KINLEN L. — Evidence for an infective cause of childhood leukaemia : comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet*, 1988, 2 (8624), 1323-1327.
- [50] KINLEN L.J., CLARKE K., HUDSON C. — Evidence from population mixing in British new towns 1946-85 of an infective basis for childhood leukaemia. *Lancet*, 1990, 336, 577-582.
- [51] KOHN H.I., EPLING M.L., GUTTMAN P.H., BAILEY D.W. — Effect of paternal (spermatogonial) X-ray exposure in the mouse : life-span, X-ray tolerance, and tumor incidence of the progeny. *Radiat. Res.*, 1965, 25, 423-434.
- [52] LOWENGART R.A., PETERS J.M., CICONI C., BUCKLEY J., BERNSTEIN L., PRESTON-MARTIN S., RAPPAPORT E. — Childhood leukaemia and parents occupational and home exposures. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1987, 79, 39-46.
- [53] McKINNEY P.A., CARTWRIGHT R.A., SAIV J.M.T., MANN J.R., STILLER C.A., DRAPER G.J., HARTLEY A.L., HOPTON P.A., BIRCH J.M., WATERHOUSE J.A.H., JOHNSTON H.E. — The inter-regional epidemiological study of childhood cancer (IRESCC) : a case control study of aetiological factors in leukaemia and lymphoma. *Arch. Dis. Child.*, 1987, 62, 279-287.
- [54] McLAUGHLIN J., CLARKE E.A., ANDERSON T.W. — Childhood leukaemia around Canadian nuclear facilities. International conference : ionising radiation and cancer epidemiology, Université de Birmingham, Grande-Bretagne, 12-13 juillet 1989.
- [55] MOLE R.H. — Leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield. *Brit. Med. J.*, 1990, 300, 878.
- [56] MORRIS J.A. — Leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield. *Brit. Med. J.*, 1990, 300, 676.
- [57] MUIR K.R., PARKES S.E., GRAHAM R., MANN J.R. — Leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield. *Brit. Med. J.*, 1990, 300, 676-677.
- [58] MULLER W.A. — Transmission of leukaemia. *Nature*, 1990, 345, 483-484.
- [59] MULVIHILL J.J., CONNELLY R.R., AUSTIN D.F., COOK J.W., HOLMES F.F., KRAUSS M.R., MEIGS J.W., STEINHORN S.C., TETA M.J., MYERS M.H., BYRNE J., BRAGG K., HASSINGER D.D., HOLMES G.F., LATOURETTE H.B., NAUGHTON M.D., STRONG L.C., WEYER P.J. — Cancer in offspring of longterm survivors of childhood and adolescent cancer. *Lancet*, 1987, 2, (8563) 813-817.
- [60] NOMURA T. — Parental exposure to X-rays and chemicals induces heritable tumours and anomalies in mice. *Nature*, 1982, 296, 575-577.
- [61] NOMURA T. — X-Ray - and chemically - induced germ-line mutation causing phenotypical anomalies in mice. *Mutat. Res.*, 1988, 198, 309-320.
- [62] OPENSHAW S., CHARLTON M., CRAFT A.W., BIRCH J.M. — Investigation of leukaemia clusters by use of a geographical analysis machine. *Lancet*, 1988, 1, 272-273.
- [63] PETO J. — Radon and the risks of cancer. *Nature*, 1990, 345, 389-390.
- [64] POOLE C., ROTHMAN K., DREYER N.A. — Leukaemia near Pilgrim nuclear power plant, Massachusetts. *Lancet*, 1988, 2 (8623) 1308.

- [65] RILEY P.A., WILLSON R.L. — Leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield. *Brit. Med. J.*, 1990, 300, 676.
- [66] ROMAN E., BERAL V., CARPENTER L., WATSON A., BARTON C., RYDER H., ASTON D.L. — Childhood leukaemia in the West Berkshire and Basingstoke and North Hampshire district health authorities in relation to nuclear establishments in the vicinity. *Brit. Med. J.*, 1987, 294, 597-602.
- [67] SHU X.O., GAO Y.T. — A population-based case-control study of childhood leukaemia in Shanghai. *Cancer*, 1988, 62, 635-644.
- [68] SMITH P.G., DOUGLAS A.J. — Mortality of workers at the Sellafield plant of British Nuclear Fuels. *Brit. Med. J.*, 1986, 293, 845-52.
- [69] STATHER J.W., CLARKE R.H., DUNCAN K.P. — The risk of childhood leukaemia near nuclear establishments (Rapport NRPB — R215). Londres : HMSO, 1988 33 p.
- [70] STATHER J.W., DIONIAN J., BROWN J., FELL T.P., MUIRHEAD C.R. — The risk of leukaemia in Seascale from radiation exposure. *Health Phys.*, 1988, 55, 471-481.
- [71] URQUHART J., CUTLER J., BURKE M. — Leukaemia and lymphatic cancer in young people near nuclear installations. *Lancet*, 1986, 1 (8477), 384.
- [72] VAN STEENSEL-MOLL H.A., VALKENBURG H.A., VAN ZANEN G.E. — Childhood leukaemia and parental occupation. *Am. J. Epidemiol.*, 1985, 121, 216-224.
- [73] VIEL J.F., RICHARDSON S.T. — Childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *Brit. Med. J.*, 1990, 300, 580-581.
- [74] WAKEFORD R., BINKS K., WILKIE D. — Childhood leukaemia and nuclear installations. *J.R. Statist. Soc. A*, 1989, 152, part 1, 61-86.
- [75] WILKIE D., SMITH N. — Leukaemia and Dounreay. *Lancet*, 1988, 1 (8599) 1402.
- [76] WRIXON A.D. — Radiation doses and risks of leukaemia around nuclear sites. *Radiol. Prot. Bull.*, 1987, n° 83, 6-12.
- [77] YOSHIMOTO Y., NEEL J.V., SCHULL W.J., KATO H., SODA M., ETO R., MABUCHI K. — Frequency of malignant tumors during the first two decades of life in the offspring (F1) of atomic bomb survivors (RERF Technical Report 4-90). Hiroshima : Radiation effects research foundation, 1990 24 p.