Leucémies chez les moins de 25 ans autour d'installations nucléaires en France et à l'étranger : revue des études épidémiologiques descriptives

D. LAURIER *

(Manuscrit reçu le 5 mars 1999, accepté le 18 mars 1999)

RÉSUMÉ

Depuis 1984 de nombreuses études épidémiologiques ont analysé le risque de leucémie chez les jeunes de 0-24 ans à proximité de sites nucléaires, principalement en Grande-Bretagne, mais également aux États-Unis, au Canada, en France, en Allemagne, en Suède, en Israël et au Japon. Des études locales ont mis en évidence des concentrations de cas de leucémie anormalement élevées à proximité de sites nucléaires, en particulier en Grande-Bretagne à proximité des usines de retraitement de Sellafield et de Dounreay. Plus récemment, un excès de cas de leucémies a été observé chez des 0-14 ans en Allemagne à proximité de la centrale de Krümmel. Toutes ces études reposent sur de très faibles nombres de cas. Parallèlement, des études de grande ampleur ont été effectuées autour de plusieurs sites simultanément. Leurs conclusions ne vont pas dans le sens d'une fréquence des leucémies plus élevée chez les jeunes à proximité des sites nucléaires qu'ailleurs. D'autre part, des agrégats de cas de leucémie ont aussi été observés dans des zones éloignées de tout site nucléaire. En France, plusieurs études ont été conduites à proximité des sites nucléaires de La Hague et de Marcoule et deux études multi-sites de mortalité ont été effectuées. Ces études ne permettent pas de conclure à l'existence d'un excès de leucémie chez les jeunes à proximité d'un site nucléaire en France.

ABSTRACT Leukaemia among persons under 25 years old living near nuclear installations, in France and abroad: review of epidemiologic descriptive studies.

Starting in 1984, many epidemiologic studies have analyzed the risk of leukemia among young people aged 0-24 years living near nuclear sites, principally in Great Britain, but also in the United States, Canada, France, Germany, Sweden, Israel, and Japan. Local studies have observed abnormally high concentrations of leukemia cases near nuclear sites, especially near the Sellafield and Dounreay reprocessing plants in Great Britain. More recently, an excess of leukemia cases has been observed among the 0-14 year-old near the Krümmel nuclear power plant in Germany. All these studies are based on very low numbers of cases. In parallel, extensive

* Institut de Protection et de Sécurité Nucléaire, DPHD/SEGR/LEADS,
IPSN, B.P.6, F-92265 Fontenay-aux-Roses Cedex, France.

studies considering several sites simultaneously have been carried out. The conclusions do not suggest that the frequency of leukemia among young people is higher near nuclear sites than elsewhere. Clusters of leukemia cases have also been observed in zones far from any nuclear site. In France, some studies have been conducted around the La Hague and Marcoule nuclear sites, and two multi-sites mortality studies have been performed. Their results do not indicate the existence of a significant excess of leukemia cases among young people around any nuclear plant in France.

1. Introduction

La question d'une tendance à l'agrégation des leucémies autour des sites nucléaires n'est pas nouvelle. En 1964, Ederer *et al.* publiaient dans *Biometrics* un article intitulé «A statistical problem in space and time : do leukemia cases come in clusters ?» (Ederer *et al.*, 1964), et il existe de nombreuses études consacrées à la distribution spatiale et temporelle des leucémies. C'est à partir de 1983 que la problématique de l'existence d'agrégats de leucémies à proximité de sites nucléaires s'est développée, à la suite d'une émission de télévision locale annonçant un nombre élevé de cas de leucémie chez les enfants résidant à Seascale, village situé à trois kilomètres de l'usine de retraitement de combustibles nucléaires de Sellafield (Grande-Bretagne). Depuis, de nombreuses études épidémiologiques se sont attachées à l'analyse du risque de cancer à proximité de sites nucléaires, et plus particulièrement du risque de leucémie chez les jeunes de moins de 25 ans. Aujourd'hui, après treize ans de résultats accumulés, l'existence d'un risque accru de leucémies chez les jeunes vivant à proximité de sites nucléaires reste très controversée. La présente revue de la littérature résume les principaux résultats obtenus, une attention particulière étant portée aux études effectuées en France. Les limites méthodologiques associées à ce type d'étude sont discutées.

2. Bases des études épidémiologiques descriptives

2.1. Mesure de la fréquence des leucémies

La fréquence des leucémies peut être quantifiée à partir, soit du nombre de décès (études de mortalité), soit du nombre de diagnostics (études d'incidence). Les études d'incidence sont *a priori* plus intéressantes pour trois raisons : (i) le taux de rémission des leucémies aiguës chez les enfants est aujourd'hui de près de 75 % (Liesner and Goldstone, 1997), (ii) les taux de mortalité montrent une forte décroissance dans le temps (Hill *et al.*, 1989; 1993), (iii) la détermination du type de leucémie est imprécise dans les certificats de décès (en France par exemple, près d'un tiers des décès par leucémie sont sans type précisé).

Le recueil systématique des nouveaux cas de leucémie sur lequel reposent les études d'incidence peut être fait grâce à des registres. Certains pays comme la Grande-Bretagne (Stiller *et al.*, 1995) ou l'Allemagne (Kaatsch *et al.*, 1995; Michaelis 1995) se sont dotés de registres nationaux des leucémies de l'enfant. Dans d'autres pays ce système n'existe que dans certaines régions (Ménégoz and Chérié-Challine 1998; Parkin *et al.*, 1992).

La plupart des études ont considéré les leucémies globalement (codes 204 à 208 de la Codification Internationale des Maladies (CIM)). D'autres auteurs ont considéré spécifiquement certains types: leucémies lymphoblastiques aiguës (LLA, CIM 204.0), leucémies myéloïdes aiguës (LMA, CIM 205.0) et leucémies myéloïdes chroniques (LMC, CIM 205.1). Les lymphomes non-Hodgkiniens (LNH), tumeurs malignes des tissus lymphoïdes proches des leucémies, ont souvent été étudiés simultanément avec les leucémies.

La leucémie est une maladie rare chez les jeunes. Chez les moins de 15 ans, les taux d'incidence varient aujourd'hui de 1,5 à 5,0 pour 100 000 selon les pays, dont près de 80 % de LLA (Stiller and Parkin 1996).

2.2. Méthodologie des « études de cluster »

Les études descriptives cherchent à répondre à la question: « La fréquence de leucémie à proximité de sites nucléaires est-elle plus élevée qu'elle ne devrait être ? ». Elles sont souvent dites « études de cluster », c'est-à-dire qu'elles cherchent à mettre en évidence une concentration élevée de cas de leucémies dans une zone déterminée. Il est important de souligner que ces études n'ont pas pour but, et ne permettent pas, de rechercher les facteurs qui pourraient être impliqués dans l'explication de telles concentrations de cas.

Schématiquement, la méthode est toujours la même. Elle consiste en un découpage en zones basées sur la distance au site considéré (zones concentriques de rayon croissant ou régions administratives). Dans chacune des zones, le nombre de cas survenus sur une période donnée est comptabilisé. Le nombre de cas attendus est estimé en multipliant un taux de référence (taux national ou taux d'une région éloignée de tout site nucléaire) par la taille de la population résidente (généralement estimée par extrapolation à partir des recensements). L'existence d'un excès de cas peut alors être testée en comparant le nombre de cas observés au nombre de cas attendus (calcul du ratio standardisé d'incidence (SIR) ou de mortalité (SMR)). L'existence d'une décroissance du risque avec la distance par rapport au site peut être évaluée par un test de tendance. Dans certains cas, les auteurs ont déterminé des « zones témoins », de caractéristiques socio-démographiques similaires à celles des zones étudiées mais exemptes de site nucléaire, qui permettent une comparaison du risque estimé entre les deux zones en termes de risque relatif.

TABLEAU I

Études descriptives locales à proximité de sites nucléaires à l'étranger où ont été signalés des excès de leucémie chez les jeunes.
Descriptive local studies near nuclear sites in foreign countries, in which an excess of leukemia among young people was reported.

Site	Référence	Période d'étude	Âge	Incidence / mortalité	Type	Zone (rayon)	Nb de cas observés (O)	Nb de cas attendus (A)	O/A	IC 95%
Sellafield (GB)	(Black, 1984) (Goldsmith, 1992)	1955-84 1971-80	0-24 0-9	I I	L L	village de Seascale (16 km)	5 8	0,5 4,2	10,2 1,9	3,3 - 23,8 0,8 - 3,8
	(Draper <i>et al.</i> , 1993) (Bithell <i>et al.</i> , 1994)	1963-90 1966-87	0-24 0-14	I I	LL+LNH L+LNH	village de Seascale (25 km)	6 24	<1 18,5	>10 1,3	0,8 - 1,9
Dounreay (Écosse)	(COMARE, 1996) (Heusman <i>et al.</i> , 1986) (COMARE 1988)	1979-84 1968-84	0-24 0-24	I I	LL+LNH L	village de Seascale (12,5 km)	3 5	0,2 0,5	19,1 9,8	3,8 - 55,8 3,1 - 22,7
	(Black <i>et al.</i> , 1994) (Sharp <i>et al.</i> , 1996)	1968-91 1985-91	0-24 0-14	I I	L L	(25 km) (12,5 km)	6 5	3,0 1,5	2,0 3,3	0,7 - 4,4 1,0 - 7,6
	(Roman <i>et al.</i> , 1987)	1968-93 1972-85	0-14 0-4	I I	L+LNH L+LNH	(25 km) (25 km)	12 4	5,2 1,4	2,3 2,8	1,2 - 4,0 0,7 - 7,0
Aldermaston et Burghfield (GB)	(Sharp <i>et al.</i> , 1996) (Roman <i>et al.</i> , 1987)	1968-93 1972-85	0-14 0-4	I I	L+LNH L	(25 km) (10 km)	9 41	4,5 28,6	2,0 1,4	0,9 - 3,8 1,0 - 1,9
	(Goldsmith, 1992) (Bithell <i>et al.</i> , 1994)	1971-80 1966-87	0-9 0-14	I I	L L+LNH	(16 km) (25 km)	35 219	23,9 198,7	1,5 1,1	1,0 - 2,0 1,0 - 1,3
Burghfield *	(Bithell <i>et al.</i> , 1994)	1966-87	0-14	I	L+LNH	(25 km)	160	145,8	1,1	0,9 - 1,3
Aldermaston *	(Bithell <i>et al.</i> , 1994)	1966-87	0-14	I	L+LNH	(25 km)	47	33,0	1,4	1,0 - 1,9
Aldermaston (Busby and Cato, 1997)		1981-95	0-14	M	L	7 districts				
Burghfield - Harwell										
Aldermaston (Draper and Vincent, 1997)		1969-93	0-14	I	L	7 districts	173	162,4	1,1	0,9 - 1,2
Burghfield - Harwell										
Hinkley Point (GB)	(Ewings <i>et al.</i> , 1989) (Bithell <i>et al.</i> , 1994)	1964-86 1966-87	0-24 0-14	I I	L+LNH L+LNH	(12,5 km) (25 km)	19 57	10,4 57,2	1,8 1,0	1,1 - 2,9 0,8 - 1,3
Krümml (Allemagne)	(Grosche, 1992) (Lackland <i>et al.</i> , 1997)	1990-91 1990-96	0-14 0-14	I I	L L	village de Elbmarsch (10 km)	5 9	0,1 2,8	41,7 3,2	13,4 - 97,2 1,6 - 6,0

Type: type histologique; IC 95 % : Intervalle de Confiance à 95 % ; L: leucémie; LL: Leucémie lymphoïde;
LNH: lymphome non-Hodgkinien; M: mortalité; I: incidence; *: non indépendants

On distingue dans la littérature les études s'intéressant à un site en particulier et les études multi-sites considérant simultanément plusieurs sites.

3. Études descriptives à l'étranger

À partir de 1984, de nombreuses études ont été mises en place, principalement en Grande-Bretagne (Hubert, 1991), mais également aux États-Unis, au Canada, en Allemagne, en Suède, en Israël et au Japon (Laurier, 1997).

3.1. Études autour d'un site particulier

Le tableau I présente de façon chronologique les études autour des sites à l'étranger où ont été signalés des excès de leucémie.

Grande-Bretagne

Le premier agrégat de cas de leucémie a été détecté en Angleterre en 1984 à proximité de l'usine de retraitement de combustibles irradiés de Sellafield (West Cumbria). Cinq cas ont été enregistrés entre 1955 et 1984 chez des jeunes de moins de 25 ans résidant à Seascale, là où moins de un cas était attendu. Ce résultat était statistiquement significatif, avec moins d'une chance sur mille de conclure à tort (degré de significativité $p < 0,001$) (Black, 1984). Par la suite, de nombreuses autres études ont analysé la situation autour de Sellafield (Bithell *et al.*, 1994; Craft *et al.*, 1993; Draper *et al.*, 1993; Goldsmith 1992). L'agrégat de cas semble être limité au village de Seascale (Bithell *et al.*, 1994). La persistance de cet excès dans le temps a été confirmée par une étude récente, avec trois nouveaux cas diagnostiqués sur la période 1984-1992, pour 0,16 cas attendu ($p = 0,001$) (COMARE 1996).

Deux ans plus tard, un second agrégat dans la même tranche d'âge est signalé en Écosse, à proximité de l'usine de retraitement de combustibles irradiés de Dounreay (Caithness), basé sur cinq cas observés sur six ans dans un rayon de 12,5 km ($p < 0,001$) (COMARE, 1988; Heasman *et al.*, 1986). Il avait à l'époque été suggéré que cet agrégat était lié au choix de la limite de la zone; le découpage séparait en effet la ville de Thurso en deux, incluant le quartier Est dans lequel étaient situés quatre des cinq cas observés. Le suivi de l'incidence a été prolongé et le rayon d'étude porté à 25 km (Black *et al.*, 1994). Il a été montré récemment que cet agrégat persiste si l'on considère l'ensemble de la période 1968-1993, même si l'importance de l'excès tend à diminuer (neuf cas observés sur 26 ans chez des moins de 15 ans, $p = 0,03$) (Sharp *et al.*, 1996).

En 1987, Roman *et al.* signalent un excès de leucémie dans un rayon de 10 km des usines d'armement d'Aldermaston et Burghfield (West Berkshire), excès principalement dû à la tranche d'âge 0-4 ans (41 cas observés sur 14 ans chez les moins de 15 ans, $p < 0,02$, dont 29 chez les moins de cinq ans, $p < 0,001$) (COMARE, 1989; Roman *et al.*, 1987). En 1992, Goldsmith retrouve un excès dans un rayon de 16 km autour du site d'Aldermaston (35 cas observés sur 10 ans chez les 0-9 ans, $p < 0,003$) (Goldsmith, 1992). En 1994, Bithell *et al.* effectuent une nouvelle analyse de la situation dans cette zone, sur une plus longue période (1966-1987) et un rayon plus large (25 km). Ils ne retrouvent pas d'excès significatif autour de l'usine d'Aldermaston. Par contre, un faible excès de leucémies est observé à proximité de l'usine de Burghfield (219 cas observés pour 198,7 attendus, $p = 0,03$) (Bithell *et al.*, 1994). Un an plus tard, cette fois dans une étude de mortalité, Busby et Cato étudient sept districts de l'Oxfordshire et du Berkshire proches des sites d'Harwell, Aldermaston et Burghfield. Des excès de mortalité par leucémie pour les 0-14 ans sur la période 1981-1995 sont signalés dans les districts de Newbury (11 décès observés pour 5,7 attendus, $p = 0,03$) et du South Oxfordshire (12 décès observés pour 4,9 attendus, $p = 0,005$) (Busby and Cato 1997). Cependant, les données d'incidence des leucémies correspondantes pour les mêmes districts pour les 0-14 ans sur la période 1969-1993 aboutissent à des observations différentes. Le classement des sept districts selon les données d'incidence n'est plus du tout le même, et il n'apparaît plus d'excès significatif, ni dans le district de Newbury, ni dans celui du South Oxfordshire (Draper and Vincent, 1997).

Un quatrième agrégat a été signalé en 1989 à proximité de la centrale d'Hinkley Point (Somerset). Dix-neuf cas sont enregistrés chez les 0-24 ans sur une période de 23 ans ($p < 0,01$) (Ewings *et al.*, 1989). Cet excès n'apparaît plus lorsque le nombre de cas attendus est estimé à partir des taux régionaux et non plus à partir des taux nationaux. L'existence de cet agrégat n'a pas été confirmée par la suite (Bithell *et al.*, 1994).

États-Unis

Les études d'incidence ou de mortalité conduites à partir de 1985 en Californie (Enstrom, 1985), autour des sites de Rocky Flats (Colorado) (Crump *et al.*, 1987), d'Hanford (État de Washington) ou d'Oak Ridge (Tennessee) (Goldsmith, 1989) n'ont pas montré d'excès de cas de leucémie.

Un excès d'incidence de leucémies tous âges confondus a été noté sur la période 1982-1984 autour du site de Pilgrim (Massachusetts) (Clapp *et al.*, 1987), mais cet excès était contrebalancé par un déficit de cas sur la période 1985-1986 (Poole *et al.*, 1988; Wilson 1991). En 1990, la mortalité par leucémie autour du site de Pilgrim a été étudiée dans le cadre d'une grande étude nationale du National Institute of Health. Il ne ressortait pas d'excès de décès par leucémie chez les 0-19 ans. Le risque est similaire avant (1950-1972, 71 décès observés pour 76,3 attendus) et après démarrage de la centrale (1973-1984, 29 décès observés pour 30,4 attendus) (Jablon

et al., 1990a; 1990b). En 1996, une étude cas-témoins observait une association entre le risque de leucémie et la distance par rapport au site, mais ne considérait que des adultes (Morris and Knorr, 1996).

La centrale nucléaire de Three Mile Island (Pennsylvanie) a également fait l'objet d'études. L'exposition consécutive à l'accident de 1978 et celle associée aux rejets de routine ont été reconstituées. Hatch *et al.* ont noté une tendance à l'augmentation de l'incidence des leucémies chez les enfants (0-14 ans, 1975-1985) avec la dose dans les régions les plus exposées aux suites de l'accident. Cependant, cette augmentation porte sur quatre cas seulement et n'est pas statistiquement significative. La même tendance a été observée avec l'exposition associée aux rejets de routine (Hatch *et al.*, 1990). Reprenant exactement les mêmes données en 1997, Wing *et al.* concluent à l'existence d'un gradient de l'incidence des leucémies tous âges confondus avec la dose associée à l'accident, mais les auteurs n'ont pas effectué d'analyse spécifique sur les leucémies chez les jeunes (Wing *et al.*, 1997).

Israël

Une étude a été menée dans la région du Neguev où est implantée la centrale nucléaire de Dimona. Les auteurs concluent à l'absence d'excès d'incidence de leucémie à proximité de la centrale (9 cas observés dans le village de Dimona pour 9,8 cas attendus) (Sofer *et al.*, 1991).

Allemagne

Sur la période 1990-1991, cinq nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués chez des enfants de moins de 15 ans résidant dans le village d'Elbmarsch, à quelques kilomètres de la centrale nucléaire de Krümmel (Schleswig-Holstein), alors que 0,12 cas seulement était attendu ($p < 0,001$) (Grosche 1992, Hoffmann *et al.*, 1997 ; Schmitz-Feuerhake *et al.*, 1993). Depuis, quatre autres cas ont été recensés entre 1994 et 1996 dans un rayon de 10 km autour de la centrale, dont un seul à Elbmarsch (neuf cas observés sur sept ans, $p < 0,002$) (Hoffmann *et al.*, 1997 ; Lackland *et al.*, 1997).

3.2. Études autour de plusieurs sites simultanément

En parallèle aux études locales, des études multi-sites ont été mises en place. Leur objectif est de tester l'hypothèse d'une augmentation de la fréquence des leucémies à proximité de l'ensemble des sites nucléaires d'une région ou d'un pays. Ces études portent sur des effectifs importants, de quelques dizaines à plusieurs milliers de cas. Elles permettent de replacer les résultats des études locales dans un cadre plus général. Le tableau II résume les études effectuées à l'étranger.

TABLEAU II

Études descriptives de la fréquence des leucémies chez les jeunes à proximité de plusieurs sites nucléaires simultanément à l'étranger.
Descriptive «multi-site» studies of leukemia frequency among young people living near nuclear sites in foreign countries.

Pays	Référence	Nombre de sites	Période d'étude	Âge	Zone (rayon)	Incidence/mortalité	Type	Nombre de cas	Conclusion
Grande-Bretagne	(Forman <i>et al.</i> , 1987)	14 sites	1959-80	0-24	(10 km)	M	LL	44	Risque de mortalité 2 fois plus élevé autour des sites
Grande-Bretagne	(Cook-Mozaffari <i>et al.</i> , 1989b)	15 sites (+8 potentiels)	1968-78	0-24	(16 km)	M	L	625	Excès de mortalité de 15% autour des sites, excès relatif autour de sites potentiels
USA	(Jablón <i>et al.</i> , 1991)	62 sites	1950-84	0-9	107 comtés	M+I	L	1390	Pas d'excès significatif globalement, pas de différence avant et après démarrage
Grande-Bretagne	(Goldsmith, 1992)	14 sites	1971-80	0-9	(16 km)	I	L	200	Pas d'excès pour les sites de production d'énergie, excès à Sellafield, Aldermaston et Aynsbum
Ontario (Canada)	(McLaughlin <i>et al.</i> , 1993)	5 sites	1950-87 1964-86	0-14	(25 km)	M	L	54 95	Pas d'excès globalement
Allemagne	(Michaelis <i>et al.</i> , 1992)	20 sites (+6 potentiels)	1980-90	0-14	(15 km)	I	LA	274	Pas d'excès, sauf chez les 0-4 ans résultant à moins de 5 km de sites underground à 1970
Grande-Bretagne	(Bithell <i>et al.</i> , 1994)	23 sites (+6 potentiels)	1966-87	0-14	(25 km)	I	L+LNH	4100	Pas d'excès globalement, excepté autour de Sellafield et de Bursfield
Japon	(Iwasaki <i>et al.</i> , 1995)	44 sites	1973-87	0-14	18 localités	M	L	33	Pas d'excès de risque globalement
Suède	(Waller <i>et al.</i> , 1995)	4 sites	1980-90	0-14	Suède	I	LLA	656	Probabilité de leucémie pas plus élevée à proximité des 4 sites qu'ailleurs
Écosse	(Sharp <i>et al.</i> , 1996)	6 sites	1968-93	0-14	(25 km)	I	L+LNH	399	Pas d'excès globalement, excepté autour de Dounreay

Type : type histologique ; L : leucémie ; LL : Leucémie lymphoïde ; LA : leucémie aiguë ; LLA : leucémie lymphoblastique aiguë ; LNH : lymphome non-Hodgkinien ; M : mortalité ; I : incidence.

Grande-Bretagne

Une étude du risque de cancer chez les jeunes autour de 14 sites nucléaires a été effectuée en 1987 (Cook-Mozaffari *et al.*, 1987 ; Forman *et al.*, 1987). Cette étude concluait à l'absence d'augmentation de la mortalité par cancers chez les 0-24 ans à proximité de 14 sites nucléaires. Par contre, les auteurs observent une mortalité par leucémie lymphoïde chez les jeunes deux fois plus élevée que dans les zones sélectionnées comme témoins ($p < 0,005$). Deux ans plus tard, Cook-Mozaffari *et al.* ont repris cette analyse, toujours sur des données de mortalité, mais avec une méthodologie différente. Les auteurs concluent alors à un excès de l'ordre de 15 % de la mortalité par leucémie chez les moins de 25 ans résidant à proximité de sites nucléaires ($p < 0,01$) (Cook-Mozaffari *et al.*, 1989b). Néanmoins, ils notent qu'un excès similaire est enregistré à proximité de sites « potentiels » (c'est-à-dire des sites envisagés pour la construction d'une installation nucléaire, ou bien des sites nucléaires considérés avant leur démarrage, cet aspect est discuté plus bas) (Cook-Mozaffari *et al.*, 1989a). Goldsmith a publié pour sa part une étude de l'incidence des leucémies de 1971 à 1980 autour des 14 sites nucléaires. Il n'a pas observé d'excès de cas autour des centrales de production d'énergie, mais il conclut à un excès de risque autour d'un groupe d'installations antérieures à 1955 (en particulier Sellafield, Aldermaston et Amersham) (Goldsmith 1992). En 1994, Bithell *et al.* ont effectué une analyse des données d'incidence sur l'ensemble du territoire anglais (29 sites) (Bithell *et al.*, 1994). Cette étude, sans doute la plus importante effectuée à ce jour dans le domaine, a porté sur près de 4000 diagnostics de leucémie, avec une méthode statistique améliorée par rapport aux études antérieures. Les auteurs concluent à l'absence d'augmentation de la fréquence des leucémies autour des sites nucléaires anglais, à l'exception des usines de Sellafield ($p < 0,001$) et de Burghfield ($p < 0,03$) (Bithell *et al.*, 1994).

En Écosse, une étude basée sur la même méthode a examiné l'incidence des leucémies chez les moins de 15 ans autour de six sites nucléaires. Les auteurs concluent également à l'absence d'augmentation de l'incidence de leucémie autour des sites nucléaires, à l'exception de l'usine de Dounreay ($p = 0,03$) (Sharp *et al.*, 1996).

États-Unis

Une étude de grande ampleur conduite par le National Cancer Institute a été publiée en 1991. Elle compare la mortalité par cancer entre 107 comtés comprenant une installation nucléaire et 292 comtés témoins. Au total 2,7 millions de décès par cancer survenus entre 1950 et 1984 ont été considérés, dont 1390 décès par leucémie chez des 0-9 ans (Jablon *et al.*, 1990a). L'étude ne montre pas d'augmentation de la mortalité par leucémie chez les jeunes dans les comtés où sont implantées des installations nucléaires (Jablon *et al.*, 1990c). De plus, la mortalité par leucémie chez les 0-9 ans est similaire avant et après le démarrage des installations (Jablon *et al.*, 1990b). Dans le cadre de cette grande étude, des données d'incidence étaient également disponibles

dans deux États, le Connecticut et l'Iowa. Un excès de leucémies apparaît à proximité de la centrale de Millstone (44 cas observés pour 28,4 cas attendus chez les 0-9 ans, $p < 0,01$), mais il débute avant le démarrage de la centrale (Jablon *et al.*, 1991). De par sa grande taille, cette étude a une grande puissance statistique. Les auteurs en concluent que leur résultats indiquent l'absence d'un excès de risque de cancer à proximité des sites nucléaires. Il faut néanmoins noter une limitation importante de cette étude, due à la taille des unités géographiques considérées ; en effet, si un excès devait apparaître à proximité d'un site nucléaire donné, il est peu probable que cet excès puisse être visible sur l'ensemble du comté où est localisé ce site (Jablon *et al.*, 1991).

Canada

Une étude a été effectuée dans l'Ontario sur la base des données du registre des cancers. Elle ne fait pas ressortir d'augmentation du risque de leucémie chez les jeunes de moins de 15 ans à proximité de cinq sites nucléaires, que ce soit pour l'incidence (95 cas observés pour 88,8 attendus) ou pour la mortalité (54 décès observés pour 46,1 attendus). Les mêmes conclusions sont obtenues quand la localisation des cas est déterminée à partir du lieu de naissance et quand la localisation des cas est déterminée à partir du lieu de diagnostic. Enfin, le risque observé est similaire avant et après démarrage de la centrale de Pickering (Clarke *et al.*, 1991 ; McLaughlin *et al.*, 1993).

Allemagne

Une étude d'incidence, portant sur 20 sites nucléaires, a été effectuée en 1992 sur la base des données du registre national des cancers de l'enfant (Allemagne de l'Ouest). Cette étude ne montre pas d'excès de cas de leucémie chez les moins de 15 ans résidant à moins de 15 km d'un site nucléaire. Les auteurs observent une augmentation du risque chez les moins de cinq ans résidant à moins de 5 km des sites entrés en fonctionnement avant 1970 ($p < 0,02$). Ils l'attribuent à une incidence particulièrement faible dans les zones témoins sélectionnées (Michaelis *et al.*, 1992). Une extension de cette étude a été récemment effectuée : la période d'étude a été portée à 16 ans (1980-1995) et certaines installations de l'ex-Allemagne de l'Est ont été ajoutées. Les auteurs retrouvent un excès de leucémies à proximité de la centrale de Krümmel. Néanmoins, le risque de leucémie dans un rayon de 15 km autour des sites considérés est identique à celui des zones témoins. Un risque élevé est retrouvé chez les moins de cinq ans résidant à moins de cinq kilomètres des sites, mais celui-ci n'est plus significatif (Michaelis, 1998).

Japon

Une étude récente a concerné la mortalité chez les jeunes de moins de 15 ans dans 18 municipalités comprenant 44 réacteurs nucléaires. Le risque de décès par leucémie n'apparaît pas différent de celui des municipalités témoins (Iwasaki *et al.*, 1995).

Suède

L'existence d'agrégats de leucémies chez les moins de 15 ans à proximité de quatre sites nucléaires a été analysée dans le cadre d'une étude de la distribution spatiale de l'incidence des leucémies en Suède (Waller *et al.*, 1995). Les auteurs ont utilisé trois méthodes indépendantes pour tester un accroissement de la probabilité d'agrégat avec la proximité d'un site donné. Un agrégat est détecté à proximité de la centrale nucléaire de Forsmark (basé sur deux cas seulement), mais non confirmé par les deux autres méthodes. Les auteurs concluent que la probabilité d'agrégats de leucémies n'est pas plus élevée à proximité des quatre sites nucléaires qu'ailleurs (Waller *et al.*, 1995).

3.3. Études autour de sites potentiels

Dans l'étude anglaise de Cook-Mozzafari *et al.*, huit sites potentiels (six sites sérieusement envisagés pour l'installation de centrales nucléaires, et deux sites ayant démarré seulement après la période d'étude) ont été considérés. Le risque de leucémie de l'enfant dans un rayon de 16 km autour de ces sites est tout à fait similaire à celui observé autour des sites existants (Cook-Mozzafari *et al.*, 1989a).

L'incidence des leucémies autour de six sites envisagés pour la construction d'installations nucléaires a été étudiée par Bithell *et al.* en Grande Bretagne en 1994. Les auteurs n'ont observé d'excès de cas autour d'aucun d'entre eux, mais un gradient significatif avec la distance ressortait pour un site (Bithell *et al.*, 1994).

Dans leur étude effectuée en 1992 en Allemagne, Michaelis *et al.* ont inclus six sites envisagés pour la construction d'installations nucléaires. Le risque observé à proximité de ces six sites est légèrement supérieur à celui enregistré autour des vingt sites existants (Michaelis *et al.*, 1992).

3.4. Agrégats en l'absence de tout site nucléaire

En Écosse, un agrégat de LLA a été signalé chez les 0-14 ans dans la région de Largo Bay (district de Kirkcaldy) : 11 cas observés pour 3,6 attendus sur la période 1970-1984, $p < 0,001$ (Gerrard *et al.*, 1986). Un second agrégat de leucémies a été mis en évidence dans la région de Cambuslang, près de Glasgow : neuf cas enregistrés entre 1975 et 1988 chez des moins de 25 ans, pour 3,6 attendus ($p < 0,02$). Cet excès de cas de leucémie se retrouve également chez les adultes (Alexander *et al.*, 1994; Wilkie 1994).

En Allemagne, cinq cas de leucémies infantiles ont été enregistrés de 1987 à 1989 dans le village de Sittensen (à plus de 40 km du premier réacteur nucléaire) là où seulement 0,4 cas était attendu ($p < 0,001$) (Grosche 1992).

4. Études autour de sites nucléaires en France

Il n'existait pas jusqu'à 1994 d'enregistrement systématique des nouveaux cas de leucémie en France. Néanmoins, des registres de cancer sont implantés dans une dizaine de départements, sur la base desquels l'incidence nationale a pu être estimée (Benhamou *et al.*, 1990 ; de Vathaire *et al.*, 1996 ; Ménegoz and Chérié-Challine 1998). Depuis 1994, un registre national des leucémies de l'enfant a été mis en place par l'INSERM (Clavel *et al.*, 1998). L'incidence de la leucémie chez les moins de 15 ans est de l'ordre de 450 nouveaux cas par an en France. Le nombre de décès correspondants est légèrement inférieur à 200 décès par an (250 si l'on considère la tranche d'âge 0-24 ans). Cette rareté relative induit une forte variabilité de la distribution des cas dans le temps et dans l'espace (Valenty and Laurier, 1997).

Le tableau III présente chronologiquement les études de la fréquence de leucémie chez les jeunes à proximité d'installations nucléaires en France.

4.1. Études autour de La Hague

4.1.1. Études de mortalité

Dès 1983, une analyse des données de mortalité par cancer dans le département de la Manche a cherché à répondre aux échos parfois avancés dans la presse d'un risque élevé de cancer à proximité de l'usine de La Hague. Cette étude conclut que les taux de mortalité par leucémie dans le département de la Manche en 1980 n'étaient pas supérieurs à ceux enregistrés pour la France entière. Néanmoins, cette analyse ne repose que sur la comparaison de taux standardisés, tous âges confondus (Dousset and Jammet, 1983).

En 1989, une étude a comparé les taux de mortalité par cancer entre le canton de Beaumont-Hague avec l'ensemble du département de la Manche sur la période 1970-1982. Aucun décès par leucémie n'était enregistré chez les 0-24 ans dans le canton de Beaumont-Hague (où est implantée l'usine de La Hague) sur la période d'étude (Dousset, 1989).

En 1990, une étude a considéré spécifiquement la fréquence de la mortalité par leucémie chez les jeunes dans un rayon de 35 km autour de La Hague. Cette étude ne montre ni d'excès de décès par leucémie, ni de tendance avec la distance, ni de différence selon la période par rapport au démarrage de l'usine (Viel and Richardson, 1990).

Le site de La Hague a été considéré dans le cadre de deux études multi-sites en France effectuées en 1992 et 1995. Dans la première analyse, 12 décès par leucémie sont enregistrés sur la période 1968-87 chez les 0-24 ans dans un rayon de 21 km autour du site de La Hague, dont 1 seul dans un rayon inférieur à 16 km. Il ne

TABLEAU III

Études descriptives de la fréquence des leucémies chez les jeunes à proximité de sites nucléaires en France.
Descriptive studies of leukemia frequency among young people living near nuclear sites in France.

Site	Référence	Période d'étude	Âge	Incidence / mortalité	Type	Zone (rayon)	Nb de cas observés (O)	Nb de cas attendus (A)	O/A	IC 95%
La Hague	(Dousset, 1989)	1970-82	0-24	M	L	(10 km)	0	0,4	0	0,0 - 8,9
	(Viel and Richardson, 1990)	1968-86	0-24	M	L	(35 km)	21	23,6	0,9	0,6 - 1,4
						(10 km)	1	1,1	0,9	0,0 - 4,9
	(Hill and Laplanche, 1992)	1968-87	0-24	M	L	(21 km)	12	14,9	0,8	0,4 - 1,4
	(Viel <i>et al.</i> , 1993)	1978-90	0-24	I	L	(10 km)	1	0,8	1,2	0,0 - 7,0
						(35 km)	23	19,6	1,2	0,7 - 1,8
						(10 km)	3	1,2	2,5	0,5 - 7,3
	(Hatchonnel <i>et al.</i> , 1995a)	1968-89	0-24	M	L	(16 km)	2	5,4	0,4	0,1 - 7,3
	(Viel <i>et al.</i> , 1995)	1978-92	0-24	I	L	(35 km)	25	22,8	1,1	0,7 - 1,6
						(10 km)	4	1,4	2,8	0,1 - 7,3
	(ORS de Basse-Normandie, 1997)	1988-94	0-24	M	L	Arrondis. de Cherbourg	7	6,7	1,0	0,4 - 2,2
	(Guizard <i>et al.</i> , 1997)	1993-96	0-24	I	L	(35 km)	8	7,1	1,1	0,5 - 2,2
						(10 km)	0	0,7	0	0,0 - 5,5
	(Hill and Laplanche, 1992)	1968-87	0-24	M	L	(16 km)	18	21,8	0,8	0,5 - 1,3
	(Hatchonnel <i>et al.</i> , 1995a)	1968-89	0-24	M	L	(16 km)	19	23,3	0,8	0,5 - 1,3
Marcoule	(De Vathaire <i>et al.</i> , 1997)	1968-94	0-14	M	L	(16 km)	8	14,6	0,6	0,2 - 1,1
	(Bouges <i>et al.</i> , 1999)	1985-95	0-14	I	LA	(35 km)	48	47,7	1,0	0,9 - 1,1
						(10 km)	7	5,8	1,2	0,5 - 2,5
	(Hill and Laplanche, 1992)	1968-87	0-24	M	L	(16 km)	47	54,6	0,9	0,6 - 1,1
	(Hatchonnel <i>et al.</i> , 1995a)	1968-92	0-24	M	L	(16 km)	69	86,2	0,8	0,6 - 1,0

Type: type histologique; L : Leucémie; M: mortalité; I: incidence

ressort pas d'excès de mortalité, ni de gradient avec la distance (Hill and Laplanche, 1990; Hill and Laplanche, 1992). Dans la seconde analyse, la période d'étude a été prolongée jusqu'en 1989. Le nombre de décès chez les moins de 25 ans est de 2 cas observés pour 5,4 attendus dans un rayon de 16 km (Hattchouel *et al.*, 1995a).

Un bilan récent de la mortalité par hémopathies malignes sur les années 1988-1994 montre une mortalité similaire dans le département de la Manche comparativement aux départements de l'Orne ou du Calvados, en particulier pour ce qui est de la mortalité par leucémie chez les jeunes (ORS de Basse-Normandie, 1997).

4.1.2. Études d'incidence

Le premier recensement des cas incidents de cancer a été organisé par l'Observatoire Régional de la Santé de Basse-Normandie sur les années 1979-1980-1981 (Collignon, 1986). Sur la base de ces données, une analyse de la distribution spatiale de l'incidence des cancers dans le département de la Manche montre l'existence de gradients Nord-Sud ou de différences d'incidence entre zones urbaines et rurales pour certains types de cancers, mais les leucémies ne sont pas considérées (Viel and Collignon 1989).

En 1993, une première étude d'incidence a considéré la fréquence des leucémies dans un rayon de 35 km autour de l'usine de La Hague. Le recueil des cas a été effectué par recensement rétrospectif des cas de leucémie domiciliés dans la zone d'étude, entre 1978 et 1990, à partir de plusieurs sources d'information. Le nombre total de cas recensés est de 23, dont 3 dans le canton de Beaumont-Hague. Il ne ressort pas d'excès de cas, ni sur l'ensemble de la zone des 35 km, ni dans le canton de Beaumont-Hague (un nombre de cas observés 2,5 plus élevé que le nombre attendu est noté par les auteurs, mais ce rapport n'est pas significativement différent de 1). Il ne ressort pas de tendance avec la distance par rapport au site ; un risque relatif significativement élevé est même observé dans le groupe 0-4 ans dans la zone la plus éloignée (20 à 35 km) de l'usine de La Hague (5 cas observés pour 1,6 attendus, $p=0,024$) (Viel *et al.*, 1993).

Deux ans plus tard, la même équipe a repris cette étude avec une période de surveillance prolongée jusqu'en 1992. Le nombre total de cas recensés est passé de 23 à 25, et il ne ressort toujours pas d'excès de leucémie chez les moins de 25 ans sur l'ensemble de la zone. Dans la zone des 10 km autour de l'usine, 1 nouveau cas ayant été enregistré au cours des 2 années d'étude supplémentaires, le rapport observés / attendus est de 2,8, à la limite de la significativité statistique ($p=0,06$). Une méthode d'analyse spatiale par lissage utilisée par les auteurs suggère une augmentation très forte du risque avec la proximité de l'usine (Viel *et al.*, 1995). Un travail complémentaire analyse la distribution spatio-temporelle des cas dans la zone d'étude, mais ne montre pas d'agrégation des cas dans le temps et dans l'espace (Lawson and Viel, 1995).

Le registre général des cancers de la Manche a démarré son activité en 1994. À la suite des recommandations du Comité scientifique pour une nouvelle étude épidémiologique dans le Nord Cotentin mis en place en 1997, un recueil spécialisé des hémopathies malignes a été mis en place (Comité scientifique Nord Cotentin 1997). Un premier travail de ce registre a été publié en 1997, sur une surveillance de l'incidence des leucémies chez les 0-24 ans sur la période 1993-1996. Huit cas ont été recensés dans la zone des 35 km, aucun dans la zone des 10 km. Il ne ressort ni excès significatif de leucémie ni gradient avec la distance (Guizard *et al.*, 1997). La conclusion des auteurs est que « l'on ne met pas en évidence, avec les données actuellement disponibles, d'augmentation significative de l'incidence des leucémies, que ce soit dans le canton de Beaumont-Hague ou dans l'ensemble du Nord Cotentin » (Spira and Boutou, 1998).

La figure 1 résume les résultats des trois études d'incidence ci-dessus sur le risque de leucémie chez les 0-24 ans dans le canton de Beaumont-Hague (rayon de 10 km autour de l'usine de La Hague) (Guizard *et al.*, 1997; Viel *et al.*, 1995; 1993). À aucun moment il n'apparaît d'excès de risque significatif. La largeur de l'intervalle de confiance reflète l'incertitude statistique autour des estimations de SIR, due à la faiblesse des effectifs. Il apparaît que les résultats varient assez peu entre les 3 études, bien qu'ils aient amené à des conclusions assez différentes de la part des auteurs, ce qui illustre la difficulté d'interprétation de ce type d'étude. Dans ces trois études, le risque de leucémie (SIR) reste supérieur ou proche de 2, ce qui justifie pleinement le prolongement de la surveillance de l'incidence des leucémies dans le Nord Cotentin.

Fig. 1 – Risque de leucémie chez les moins de 25 ans dans le canton de Beaumont-Hague.

Risk of leukaemia among persons under 25 years old in the canton of Beaumont-Hague.

4.2. Études autour de Marcoule

4.2.1. Études de mortalité

Le site de Marcoule a été considéré dans le cadre des deux études multi-sites effectuées en 1992 et 1995. Le nombre de décès par leucémie observé chez les 0-24 ans est inférieur (non significativement) au nombre de décès attendu (Hattchouel *et al.*, 1995a; Hill and Laplanche, 1992).

Une nouvelle étude de la mortalité a été effectuée en 1997 sur la période 1968-1994 dans un rayon de 16 km autour du site de Marcoule. Il ne ressort pas d'excès de mortalité par leucémie, ni chez les adultes, ni chez les 0-14 ans. Un découpage en 2 zones (8 communes en aval du site de Marcoule sur le Rhône / autres communes) a été effectué par les auteurs. Le nombre de décès par leucémie observés chez les 0-14 ans dans la zone en aval du site est similaire au nombre de cas attendus ($O=2$, $A=2,2$, $SMR=0,9$, $IC_{95\%} = (0,2 - 1,1)$) (De Vathaire *et al.*, 1997).

4.2.2. Étude d'incidence

Une recherche rétrospective des cas de leucémie diagnostiqués entre 1985 et 1995 chez les enfants âgés de 0 à 14 ans a été menée dans la zone des 35 kilomètres autour du site nucléaire de Marcoule. Quarante huit leucémies aiguës ont été recensées, dont 7 chez des enfants résidant à moins de 10 km du site. Il ne ressort pas d'excès de risque, ni de gradient avec la distance. Une analyse a également été effectuée sur un découpage prenant en compte les zones exposées aux vents dominants ou en aval de captage des eaux du Rhône. Le risque est plus élevé chez les enfants résidant dans cette zone que dans le reste de la zone d'étude (26 cas observés pour 21 attendus, $SIR=1,24$, $IC_{95\%}=(0,8 - 1,8)$), mais cette augmentation n'est pas significative ($p=0,16$) (Bouges *et al.*, 1999).

4.3. Études autour de plusieurs sites simultanément

Une première étude de la mortalité par cancer a été publiée en 1992 pour 6 sites nucléaires en activité avant 1975 (Hill and Laplanche, 1992). Tous les décès par cancer survenant entre 1968 et 1987 chez les 0-24 ans dans les communes comprises dans un rayon de 16 km autour de ces 6 sites ont été comptabilisés. Le risque de mortalité par cancer a été estimé par rapport à la population nationale, et comparé au risque dans des zones témoins. Au total, 166 cancers sont enregistrés autour des 6 sites, dont 58 décès par leucémie. Il ne ressort pas d'excès de mortalité à proximité d'aucun des sites nucléaires, ni de gradient avec la distance, quel que soit le type de cancer considéré (Hill and Laplanche, 1990; 1992; Laplanche and Hill, 1991).

Cette étude a été élargie en 1995 à la population des moins de 65 ans et à l'ensemble des 13 sites nucléaires en activité avant 1985 (Hattchouel *et al.*, 1995b). 7467 cancers ont été enregistrés entre 1968 et 1989 dans un rayon de 16 km autour des 13 sites, dont 269 leucémies. Chez les 0-24 ans, 69 décès par leucémie ont été enregistrés pour 86 attendus. Il ne ressort pas d'excès de mortalité par leucémie ni de gradient avec la distance autour d'aucun des sites nucléaires. La même conclusion est obtenue pour d'autres types de cancer et pour les leucémies sur l'ensemble des classes d'âge (Hattchouel *et al.*, 1995b, Hattchouel *et al.*, 1996).

5. Discussion

5.1. Limites des études de cluster

Les études de la fréquence des leucémies autour de sites nucléaires s'appuient sur le comptage d'un nombre de cas dans une zone donnée, mais ne prennent généralement en compte aucune information individuelle (depuis combien de temps ces individus résidaient-ils dans la zone ? Existe-t-il des antécédents familiaux ?...). La caractéristique de ces études fait qu'elles sont sujettes à certains biais reconnus : absence de contrôle de la migration des sujets, dépendance vis-à-vis du choix des limites et du nombre des zones, de la période, de la classe d'âge considérée... (Diggle and Elliott, 1995 ; Richardson *et al.*, 1987).

Ces études portent généralement sur de faibles effectifs observés sur des zones de taille réduite. Des *SIR* (ou *SMR*) très élevés sont obtenus par rapport à un nombre de cas attendus souvent proche de l'unité, voire inférieur à l'unité (les exemples des agrégats de Seascale, de Dounreay, de La Hague et de Krümmel). Les résultats sont très sensibles aux fluctuations aléatoires de la distribution spatiale et temporelle des cas observés, fluctuations qui peuvent s'avérer très importantes dans le cas d'une maladie rare comme la leucémie (Valenty and Laurier, 1997).

Une incertitude peut également exister autour de l'estimation des effectifs attendus. D'une part, la taille de la population résidente est généralement obtenue par interpolation entre les recensements successifs, méthode qui ne reflète pas d'éventuels mouvements de population ayant pu survenir entre deux recensements. D'autre part, les taux de référence utilisés pour certaines pathologies sont issus de registres de faible taille et reposent donc sur des effectifs limités. Ces taux sont alors susceptibles de présenter une variabilité dans le temps et dans l'espace. Cette incertitude sur les effectifs attendus n'est que très rarement considérée dans les calculs de *SIR*.

De nombreuses études se sont intéressées à la distribution spatiale et temporelle des leucémies, indépendamment de la localisation des sites nucléaires. Ces études traitent généralement des zones très larges et portent donc sur des effectifs

très importants. L'objectif de ces études est de déterminer si la distribution spatiale des leucémies est aléatoire (suivant une loi de Poisson) ou si les leucémies présentent une tendance à l'agrégation spatiale (Alexander and Cuzick, 1996; Gilman and Knox, 1995; Muirhead and Butland, 1996; Petridou *et al.*, 1997; Westermeier and Michaelis, 1995). Si quelques études ont conclu à l'absence d'agrégats de leucémies (Cartwright *et al.*, 1990; Westermeier and Michaelis, 1995), la plupart concluent à l'existence d'une tendance « naturelle » à l'agrégation des cas de leucémie, (Alexander *et al.*, 1998; Gilman and Knox, 1995; Petridou *et al.*, 1997). La confirmation de l'existence d'une tendance naturelle à l'agrégation des leucémies remettrait en cause la validité des tests utilisés pour juger de l'existence d'un excès de cas autour d'un point donné (reposant sur l'hypothèse d'une distribution poissonnienne des cas de leucémie).

À quelques exceptions près (les études autour de Three Mile Island (Hatch *et al.*, 1990; Wing *et al.*, 1997)), les études de cluster n'utilisent aucune information sur le niveau d'exposition dans les différentes zones. La distance par rapport au site considéré est alors le seul indicateur indirect du niveau d'une exposition éventuelle, mais il est très peu vraisemblable que les expositions varient de façon strictement inverse par rapport à la distance au point source.

Trois phénomènes sont susceptibles d'entraîner une surestimation de l'importance du nombre d'agrégats autour des sites nucléaires. Premièrement, les recherches d'agrégats ont été faites essentiellement à proximité de sites nucléaires. Deuxièmement, certaines études ont été effectuées en réponse à l'annonce d'un excès de cas (agrégat de Seascale par exemple); elles avaient alors pour but de vérifier l'existence de cet excès, et non d'évaluer la probabilité de rejet de l'hypothèse d'absence d'excès de cas à proximité des sites étudiés. Troisièmement, l'expérience montre qu'une étude de cluster a plus de chance d'être publiée si elle conclut à l'existence d'un excès de cas; on peut alors suspecter un biais de publication assez important lorsque l'on effectue une revue bibliographique.

En considération des limites de ce type d'étude, sur le plan de la méthodologie d'analyse et de l'interprétation des résultats, certains auteurs ou organismes ont rédigé des articles de recommandations et des guides de procédure applicables lors de la réalisation ou de l'interprétation d'études descriptives locales (Alexander and Cuzick, 1996; Center for Disease Control, 1990; Wartenberg and Greenberg 1993). Pour limiter la possibilité de conclusions erronées, une première voie consiste bien sûr à prolonger la surveillance autour d'un site dans le temps après l'observation d'un agrégat de façon à vérifier la persistance de l'excès. Une seconde voie consiste à considérer dans l'analyse des facteurs susceptibles d'influer sur la fréquence des leucémies, tels que la catégorie socioprofessionnelle par exemple (Dolk *et al.*, 1995; Elliott, 1995). Une troisième voie consiste à développer de nouvelles méthodes. En particulier, de nouvelles méthodes permettent de s'affranchir de certaines limitations inhérentes au choix des limites des zones géographiques (Bithell and Stone,

1989; Shaddick and Elliott, 1996; Stone, 1988) ou de prendre en compte la forte instabilité de taux calculés sur de petites unités géographiques (Lawson, 1995; Mollie and Richardson, 1991). Certaines de ces méthodes ont déjà été appliquées dans le cadre d'études d'agrégats autour de sites nucléaires (Bithell *et al.*, 1994; Bouges *et al.*, 1999; Sharp *et al.*, 1996; Viel *et al.*, 1995), et leur utilisation devrait encore se développer dans l'avenir. Enfin, des efforts devraient également être possibles dans l'interprétation et la communication des résultats de ce type d'étude au grand public (Greenberg and Wartenberg 1990).

5.2. Recherche des facteurs explicatifs des agrégats

Un certain nombre de facteurs de risque de la leucémie sont aujourd'hui connus ou suspectés (Cartwright, 1992; Ross *et al.*, 1994). Toutefois, ils ne concernent qu'une faible proportion des cas, et la plupart des leucémies survenant chaque année sont sans cause connue. Les facteurs de risque reconnus sont l'exposition aux rayonnements ionisants, durant l'enfance et *in utero* (Doll and Wakeford 1997, UNSCEAR 1994), la consommation de certains médicaments (chloramphénicol, ...) et certaines malformations congénitales comme la trisomie 21 (Robison 1992). Un niveau socio-économique élevé semble également être associé à une fréquence plus élevée de leucémie (Alexander *et al.*, 1991).

À partir des années 90, des études analytiques, principalement des études cas-témoins, ont été menées pour rechercher les facteurs qui pourraient expliquer des excès de leucémies localisés (Shleien *et al.*, 1991). On peut recenser trois hypothèses principales : l'exposition des pères aux rayonnements ionisants avant la conception des enfants, l'exposition environnementale aux rayonnements ionisants et l'hypothèse infectieuse.

5.2.1. Hypothèse génétique

L'hypothèse d'une atteinte génétiquement transmise a été avancée en 1990 par Gardner *et al.* pour tenter d'expliquer l'agrégat de Sellafield (Gardner *et al.*, 1990). Dans leur étude cas-témoins (52 cas / 357 témoins), les auteurs ont observé que les pères des enfants leucémiques présentaient une dosimétrie externe avant conception supérieure à celle des pères des enfants non leucémiques. Leur hypothèse était que l'exposition des pères aux radiations avant la conception des enfants provoquait des mutations dans les cellules germinales entraînant une augmentation de la fréquence des leucémies dans la descendance (Gardner *et al.*, 1990).

De nombreuses études ont par la suite cherché à vérifier cette relation. Très récemment, les auteurs d'une étude de grande ampleur portant sur l'ensemble des cas de leucémies infantiles diagnostiqués en Grande-Bretagne (13621 cas / 15995 témoins)

ont conclu que leurs résultats ne soutiennent pas cette hypothèse (Draper *et al.*, 1997a; Draper *et al.*, 1997b). La prise en compte de l'ensemble des résultats aujourd'hui disponibles conduit à l'abandon de l'hypothèse de Gardner (Doll *et al.*, 1994; Little *et al.*, 1995).

5.2.2. *Hypothèse environnementale*

L'hypothèse d'une association avec l'exposition environnementale aux rayonnements ionisants due au fonctionnement des installations a été avancée dès 1984. Les rayonnements ionisants sont un facteur de risque de cancer reconnu chez l'homme. Ce résultat a été démontré à travers plusieurs études, en particulier le suivi des survivants d'Hiroshima et de Nagasaki (Preston *et al.*, 1994), mais également le suivi de populations traitées par radiothérapie (UNSCEAR 1994) ou exposées *in-utero* (Doll and Wakeford, 1997; Ishimaru *et al.*, 1982). Parmi les différents cancers pouvant être induits par les rayonnements ionisants, les leucémies chez les jeunes (0-24 ans) apparaissent avec une faible latence après l'exposition (quelques années) (UNSCEAR 1994). Deux types d'études ont été mis en place pour étudier cette hypothèse : des études cas-témoins et des études radio-écologiques.

Certains comportements ont été étudiés plus particulièrement dans des études cas-témoins, car susceptibles d'entraîner une exposition ou une contamination radiologique accrue. C'est le cas de la fréquentation des plages. Ce facteur a été retrouvé associé au risque de leucémie chez les jeunes dans l'étude cas-témoins de Dounreay (14 cas / 55 témoins), mais les auteurs considèrent que ce résultat pouvait n'être qu'un artefact (Urquhart *et al.*, 1991). Cette association a également été retrouvée dans l'étude cas-témoins de La Hague (27 cas / 192 témoins) (Pobel and Viel 1997), mais pas dans l'étude cas-témoins de Sellafield (Gardner *et al.*, 1990). Une association avec la consommation de produits marins locaux a également été notée dans l'étude cas-témoins de La Hague (Pobel and Viel 1997), mais aucune association significative n'a été observée dans les études cas-témoins de Sellafield (Gardner *et al.*, 1990) et de Dounreay (Urquhart *et al.*, 1991). Néanmoins, si l'approche cas-témoins présente l'avantage de reposer sur des données individuelles, les facteurs étudiés dans les études précitées ne peuvent être considérés que comme des indicateurs indirects d'une exposition environnementale (à des radioéléments, mais éventuellement aussi à d'autres substances toxiques). Conclure à un lien entre le risque de leucémie et une contamination environnementale sur la base de telles données doit donc être fait avec beaucoup de précautions.

Des analyses radio-écologiques ont été menées en réponse à l'annonce d'excès de cas de leucémie autour de sites nucléaires dès 1984 (Stather *et al.*, 1984). L'objectif de ces études est de reconstituer les doses dues à l'exposition aux rayonnements ionisants au sein de la population riveraine d'un site, et éventuellement d'en estimer le risque de cancer associé. Ces évaluations doivent être complètes

et réalistes. Dans le cas de l'étude radioécologique autour de Sellafield, les doses ont été reconstituées en tenant compte des différentes voies de contamination (exposition externe, contamination interne) ainsi que de l'ensemble des différentes sources d'exposition possibles (exposition médicale, radioactivité terrestre et radioactivité cosmique, retombées des essais atomiques et de l'accident de Tchernobyl, rejets de routine d'autres sites...) (Simmonds *et al.*, 1995). Une reconstitution de la population des jeunes de 0 à 24 ans ayant résidé à Seascale entre 1945 et 1992 a été effectuée à partir des registres de naissance. Pour cette population, la dose collective estimée à la moelle osseuse est attribuable pour 80 % à la radioactivité naturelle et pour environ 9 % aux rejets de routine de l'usine de Sellafield. Le nombre de cas attribuables à l'exposition radioactive est estimé à 0,46 et à 0,05, respectivement pour l'ensemble des sources d'exposition et pour les rejets de routine de l'usine de Sellafield (à comparer aux 12 cas réellement enregistrés à Seascale entre 1955 et 1992). La conclusion des auteurs est que l'excès de leucémie observé dans le village de Seascale ne peut pas être expliqué par l'exposition environnementale aux radiations (COMARE 1996). De même, les études radioécologiques effectuées en Grande-Bretagne par le NRPB, autour de l'usine de Dounreay (Dionan *et al.*, 1986) et autour des usines d'Aldermaston & Burghfield (Dionan *et al.*, 1987), ont conclu que les niveaux d'exposition aux rayonnements ionisants ne peuvent expliquer les excès de leucémies enregistrés. Une investigation analogue est en cours en France autour du site de La Hague (Groupe Radioécologie Nord Cotentin 1997).

Dans l'ensemble des estimations de doses qui ont été effectuées dans le voisinage de sites nucléaires, les doses attribuables aux rejets des installations sont estimées au maximum à quelques pour cent des doses totales reçues par la population. Dans le cadre des connaissances actuelles sur la relation entre l'exposition aux rayonnements ionisants et le risque de leucémie (UNSCEAR 1994), ces niveaux de doses sont incompatibles avec les excès de risque observés autour de certains sites nucléaires. De plus, des agrégats de leucémies ont été mis en évidence dans des zones éloignées de tout site nucléaire, en l'absence de tout rejet radioactif (Bithell *et al.*, 1994; Cook-Mozaffari *et al.*, 1989a; Michaelis *et al.*, 1992). L'ensemble des éléments actuellement disponibles conduisent donc à rejeter l'hypothèse d'une relation causale entre l'exposition radioactive environnementale à proximité d'installations nucléaires et l'occurrence d'agrégats de leucémies chez les jeunes (COMARE, 1996; Doll, 1993).

5.2.3. Hypothèse infectieuse

L'hypothèse d'une étiologie infectieuse a été émise depuis longtemps pour certains types de leucémie. Chez les chats, il existe une transmission virale de la leucémie (Ross *et al.*, 1994). Chez l'homme, certains virus ont été retrouvés associés au développement de certaines formes de lymphome ou de leucémie comme le virus d'Epstein Barr associé au lymphome de Burkitt, ou le virus HTLV-I associé à la leucémie des cellules T de l'adulte (Cavrois *et al.*, 1996; Mueller 1995).

Pour expliquer l'existence d'agrégats de cas de leucémies à proximité de certaines installations nucléaires, Kinlen a émis l'hypothèse d'une transmission virale favorisée lors des importants brassages de population inhérents à la construction des grands sites industriels (Kinlen, 1988 ; 1995). Le flux de population à fort potentiel infectieux arrivant dans des zones rurales permettrait la mise en contact de porteurs sains du virus avec des sujets faiblement immunisés, et entraînerait ainsi une augmentation locale de la fréquence des leucémies. Néanmoins, la présence d'un tel virus inconnu n'a pour l'instant été mise en évidence chez aucun enfant leucémique. Une seconde hypothèse proche suppose que ce serait la réponse immunitaire à une infection, plutôt qu'un agent infectieux spécifique, qui serait à l'origine du développement de certains types de leucémie (Greaves, 1988).

Certains travaux de Kinlen suggèrent que cette hypothèse pourrait entrer dans l'explication des agrégats de leucémie observés à proximité des usines de Dounreay (Kinlen *et al.*, 1993) et de Seascale (COMARE, 1996 ; Kinlen *et al.*, 1997 ; 1995). D'autres travaux récents soutiennent également indirectement cette hypothèse, en particulier les études géographiques montrant une tendance à l'agrégation des cas de leucémies dans le temps et dans l'espace (Alexander, 1992 ; Alexander *et al.*, 1997 ; Petridou *et al.*, 1996). Néanmoins, la majorité de ces études sont de type écologique, et la validité de cette hypothèse n'a pas jusqu'à présent pu être vérifiée au niveau individuel.

6. Conclusion

Les études descriptives de la fréquence des leucémies à proximité de sites nucléaires sont des études limitées sur le plan méthodologique. Les résultats sont souvent sensibles aux critères de définition de la zone et de la période d'étude, et peuvent conduire à des interprétations différentes. Si ce type d'approche peut s'avérer utile en première analyse, les résultats doivent être considérés à la lueur des autres études, et en connaissance des limites qui leur sont associées (Wartenberg, 1995). Le développement actuel de nouvelles méthodes devrait permettre de réduire certains de leurs défauts.

Ces études montrent que des excès de leucémies existent à proximité de certains sites nucléaires (au moins pour les usines de retraitement de combustible nucléaire de Sellafield et de Dounreay). Cependant, les études multi-sites conduisent à rejeter l'hypothèse d'une augmentation de la fréquence des leucémies chez les jeunes à proximité des sites nucléaires en général. De plus, des excès de leucémies ont également été mis en évidence à distance de tout site nucléaire ou autour de sites potentiels.

Si les études analytiques mises en place pour rechercher les causes d'excès de cas de leucémies à proximité de sites nucléaires ont abouti à rejeter certaines hypothèses, elles n'ont pas encore permis d'apporter d'explication aux agrégats observés.

RÉFÉRENCES

- Alexander F.E. (1992) Space-time clustering of childhood acute lymphoblastic leukaemia: indirect evidence for a transmissible agent. *Br. J. Cancer*, **65**, 589-592.
- Alexander F.E., Boyle P., Carli P.M., Coebergh J.W., Draper G.J., Ekblom A., Levi F., McKinney P.A., McWhirter W., Michaelis J., Peris-Bonet R., Petridou E., Pompe-Kirn V., Plisko I., Pukkala E., Rahu M., Storm H., Terracini B., Vatten L., Wray N. (1998) Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the EUROCLUS project. *Br. J. Cancer*, **77**, 818-24.
- Alexander F.E., Cartwright R.A., McKinney P.A. (1994). *Leukaemia in Cambuslang*. *Lancet*, **344**, 551-552.
- Alexander F.E., Chan L.C., Lam T.H., Yuen P., Leung N.K., Ha S.Y., Yuen H.L., Li C.K., Lau Y.L., Greaves M.F. (1997) Clustering of childhood leukaemia in Hong Kong: association with the childhood peak and common acute lymphoblastic leukaemia and with population mixing. *Br. J. Cancer*, **75**, 457-463.
- Alexander F.E., Cuzick J. (1996) *Methods for the assessment of disease clusters*. United Kingdom, Oxford: Oxford University Press.
- Alexander F.E., Ricketts T.J., McKinney P.A., Cartwright R.A. (1991) Community lifestyle characteristics and lymphoid malignancies in young people in the UK. *Eur. J. Cancer*, **27**, 1486-1490.
- Benhamou E., Laplanche A., Wartelle M., Faivre J., Gignoux M., Menegoz F., Robillard J., Schaffer P., Schaub S., Flamant R. (1990) Incidence des cancers en France 1978-1982. Paris: INSERM.
- Bithell J.F., Dutton S.J., Draper G.J., Neary N.M. (1994) Distribution of childhood leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas near nuclear installations in England and Wales. *BMJ*, **309**, 501-505.
- Bithell J.F., Stone R.A. (1989) On statistical methods for analysing the geographical distribution of cancer cases near nuclear installations. *J. Epidemiol. Community Health*, **43**, 79-85.
- Black D. (1984) *Investigation of the possible increased incidences of cancer in West Cumbria*. London: HMSO.
- Black R.J., Sharp L., Harkness E.F., McKinney P.A. (1994) Leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma: incidence in children and young adults resident in the Dounreay area of Caithness, Scotland in 1968-91. *J. Epidemiol. Community Health*, **48**, 232-236.
- Bouges S., Daures J., Hebrard 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. *Sous presse*.
- Busby C., Cato M.S. (1997) Death rates from leukaemia are higher than expected in areas around nuclear sites in Berkshire and Oxfordshire. *BMJ*, **315**, 309.
- Cartwright R.A. (1992) Leukemia clusters around nuclear facilities in Britain. *Cancer Causes. Control*, **3**, 393-394.
- Cartwright R.A., Alexander F.E., McKinney P.A., Ricketts T.J. (1990) *Leukaemia and lymphoma: an atlas of distribution within areas of England and Wales 1984-1988*. London: Leukaemia Research Fund.
- Cavrois M., Wain-Hobson S., Gessain A., Plumelle Y., Wattel E. (1996). Adult T-cell leukemia/lymphoma on a background of clonally expanding human T-cell leukemia virus type-I-positive cells. *Blood*, **88**, 4646-4650.
- Center for Disease Control (1990) Guidelines for investigating clusters of health events. *MMWR*, **39**, 1-23.
- Clapp R.W., Cobb S., Chan, Walker B. Jr. (1987) Leukaemia near Massachusetts nuclear power plant. *Lancet*, **2**, 1324-1325.
- Clarke E.A., McLaughlin J., Anderson T.W. (1991) *Childhood leukaemia around Canadian nuclear facilities - Phase I*. Ottawa, Canada: AECB.
- Clavel J., Schaison G., Leverger G., Nelke B., Philippe N., Sommelet D., Vilmer E., Auclerc M.F., Lacour B., Patte C. (1998) *Mise en place d'un registre national des leucémies de l'enfant en France métropolitaine - Bilan d'un an d'étude de faisabilité*. 22^e réunion du groupe pour l'épidémiologie et l'enregistrement du cancer dans les pays de langue latine. Italie, Florence.
- Collignon A. (1986) *Le cancer dans la Manche 1979-1980-1981*. Caen, France: Observatoire Régional de la Santé de Basse-Normandie.
- Comité scientifique pour une nouvelle étude épidémiologique dans le Nord Cotentin (1997). Rapport final du Comité scientifique : volets épidémiologique et radioécologique. France, Paris.

- 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*. United Kingdom, London: HMSO.
- Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (1996) *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*. United Kingdom, London: Department of Health.
- Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment (1999) *Investigation of the possible increased incidence of childhood cancer in young persons near the Dounreay nuclear establishment, Caithness, Scotland*. United Kingdom, London: HMSO.
- Cook-Mozaffari P., Ashwood F.L., Vincent T., Forman D., Alderson M. (1987) *Cancer incidence and mortality in the vicinity of nuclear installations*. England and Wales 1959-80. London: HMSO.
- Cook-Mozaffari P., Darby S., Doll R. (1989a) Cancer near potential sites of nuclear installations. *Lancet*, **2**, 1145-1147.
- Cook-Mozaffari P.J., Darby S.C., Doll R., Forman D., Hermon C., Pike M.C., Vincent T. (1989b) 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**, 476-485.
- Craft A.W., Parker L., Openshaw S., Charlton M., Newell J., Birch J.M., Blair V. (1993) Cancer in young people in the north of England, 1968-85: analysis by census wards. *J. Epidemiol. Community Health*, **47**, 109-115.
- Crump K.S., Ng T.H., Cuddihy R.G. (1987) Cancer incidence patterns in the Denver metropolitan area in relation to the Rocky Flats plant. *Am. J. Epidemiol.*, **126**, 127-135.
- De Vathaire C., De Vathaire F., Bourguignon M. (1997) *Étude de la mortalité par cancer entre 1968 et 1994 autour du site nucléaire de Marcoule*. Rencontre des CLI de France. Nîmes, France.
- De Vathaire F., Koscielny S., Rezvani A., Laplanche A., Estève J., Ferlay J. (1996) *Estimation de l'incidence des cancers en France 1983-1987*. Paris: INSERM.
- Diggle P., Elliott P. (1995) Disease risk near point sources: statistical issues for analyses using individual or spatially aggregated data. *J. Epidemiol. Community Health*, **49**, S20-27.
- Dionan J., Muirhead C.R., Wan S.L., Wrixon A.D. (1986) *The risks of leukemia and other cancers in Thurso from radiation exposure*. United Kingdom, London: HMSO.
- Dionan J., Wan S.L., Wrixon A.D. (1987) *Radiation doses to members of the public around AWRE, Aldermaston, ROF, Burghfield and AERE, Harwell*. United Kingdom, London: HMSO.
- Dolk H., Mertens B., Kleinschmidt I., Walls P., Shaddick G., Elliott P. (1995) A standardisation approach to the control of socioeconomic confounding in small area studies of environment and health. *J. Epidemiol. Community Health*, **49**, S9-14.
- Doll R. (1993) Epidemiological evidence of effects of small doses of ionising radiation with a note on the causation of clusters of childhood leukaemia. *J. Radiol. Protection*, **13**, 233-241.
- Doll R., Evans H.J., Darby S.C. (1994) Paternal exposure not to blame. *Nature*, **367**, 678-680.
- Doll R., Wakeford R. (1997) Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br. J. Radiol.*, **70**, 130-139.
- Dousset M. (1989). Cancer mortality around La Hague nuclear facilities. *Health Phys.*, **56**, 875-884.
- Dousset M., Jammet H. (1983) La mortalité par affections malignes dans le département de la Manche (1962-1980). *Radioprotection*, **18**, 223-232.
- Draper G.J., Little M.P., Sorahan T., Kinlen L.J., Bunch K.J., Conquest A.J., Kendall G.M., Kneale G.W., Lancashire R.J., Muirhead C.R., O'Connor C.M., Vincent T.J. (1997a) Cancer in the offspring of radiation workers: a record linkage study. *BMJ*, **315**, 1181-1188.
- Draper G.J., Little M.P., Sorahan T., Kinlen L.J., Bunch K.J., Conquest A.J., Kendall G.M., Kneale G.W., Lancashire R.J., Muirhead C.R., O'Connor C.M., Vincent T.J., Thomas J.M., Goodil A.A., Vokes J., Haylock R.G.E. (1997b) *Cancer in the offspring of radiation workers - a record linkage study*. United Kingdom, London: HMSO.
- Draper G.J., Stiller C.A., Cartwright R.A., Craft A.W., Vincent T.J. (1993) Cancer in Cumbria and in the vicinity of the Sellafield nuclear installation, 1963-90. *BMJ*, **306**, 89-94.
- Draper G.J., Vincent T.J. (1997) Death rates from childhood leukaemia near nuclear sites: findings were probably due to chance fluctuations in small numbers of deaths. *BMJ*, **315**, 1233.

- Ederer F., Myers M.H., Mantel N. (1964) A statistical problem in space and time: Do leukemia cases come in clusters? *Biometrics*, **20**, 626-638.
- Elliott P. (1995) Investigation of disease risks in small areas. *Occup. Environ. Med.*, **52**, 785-789.
- Enstrom J.E. (1985) Cancer near a California nuclear power plant (letter). *Lancet*, **2**, 1249.
- Ewings P.D., Bowie C., Phillips M.J., Johnson S.A. (1989) Incidence of leukaemia in young people in the vicinity of Hinkley Point nuclear power station, 1959-86. *BMJ*, **299**, 289-293.
- Forman D., Cook-Mozaffari P., Darby S., Davey G., Stratton I., Doll R., Pike M. (1987) Cancer near nuclear installations. *Nature*, **329**, 499-505.
- Gardner M.J., Snee M.P., Hall A.J., Powell C.A., Downes S., Terrell J.D. (1990) Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ*, **300**, 423-429.
- Gerrard M., Eden O.B., Stiller C.A. (1986) Variations in incidence of childhood leukaemia in South East Scotland (1970-1984). *Leuk. Res.*, **10**, 561-564.
- Gilman E.A., Knox E.G. (1995) Childhood cancers: space-time distribution in Britain. *J. Epidemiol. Community. Health*, **49**, 158-163.
- Goldsmith J.R. (1989) Childhood leukaemia mortality before 1970 among populations near two US nuclear installations. *Lancet*, **1**, 793.
- Goldsmith J.R. (1992) Nuclear installations and childhood cancer in the UK: mortality and incidence for 0-9-year-old children, 1971-1980. *Sci. Total. Environ.*, **127**, 13-35.
- Greaves M.F. (1988) Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*, **2**, 120-125.
- Greenberg M., Wartenberg D. (1990) Understanding mass media coverage of disease clusters. *Am. J. Epidemiol.*, **132**, S192-195.
- Grosche B. (1992) *Leucémies infantiles dans le voisinage des centrales nucléaires en Allemagne*. Symposium sur les agrégats de leucémie. Canada, Ottawa: Atomic Energy Control Board, 19-25.
- Groupe Radioécologie Nord Cotentin. Rapport détaillé d'étape. France, Paris, 1997.
- Guizard A.V., Spira A., Troussard X., Collignon A., ARKM (1997) Incidence des leucémies de 0 à 24 ans dans le Nord Cotentin. *Revue Epidemiol. Santé Publ.*, **45**, 530-535.
- Hatch M.C., Beyea J., Nieves J.W., Susser M. (1990) Cancer near the Three Mile Island nuclear plant: radiation emissions. *Am. J. Epidemiol.*, **132**, 397-412.
- Hatchouel J.M., Laplanche A., Hill C. (1995a) Leukaemia mortality around French nuclear sites. *Br. J. Cancer*, **71**, 651-3.
- Hatchouel J.M., Laplanche A., Hill C. (1995b) *Mortalité par cancer autour d'installations nucléaires françaises entre 0 et 64 ans*. Paris: INSERM.
- Hatchouel J.M., Laplanche A., Hill C. (1996) Cancer mortality around French nuclear sites. *Ann. Epidemiol.*, **6**, 126-129.
- Heasman M.A., Kemp I.W., Urquhart J.D., Black R. (1986) Childhood leukaemia in northern Scotland. *Lancet*, **1**, 266.
- Hill C., Benhamou E., Doyon F., Flamant R. (1989) *Évolution de la mortalité par cancer en France entre 1950 et 1985*. France, Paris: INSERM.
- Hill C., Koscielny S., Doyon F., Benhamou E. (1993) *Évolution de la mortalité par cancer en France 1950-1990 - mise à jour 1986-1990*. France, Paris: INSERM.
- Hill C., Laplanche A. (1990) Overall mortality and cancer mortality around French nuclear sites (see comments). *Nature*, **347**, 755-757.
- Hill C., Laplanche A. (1992) *Mortalité par cancer autour d'installations nucléaires françaises entre 0 et 24 ans*. France, Paris: INSERM/Douin.
- Hoffmann W., Dieckmann H., Schmitz-Feuerhake I. (1997) A cluster of childhood leukemia near a nuclear reactor in northern Germany. *Arch. Environ. Health*, **52**, 275-280.
- Hubert D. (1991) Leucémies autour des installations nucléaires anglaises. *Radioprotection*, **26**, 351-372.
- Ishimaru T., Ichimaru M., Mikami M. (1982) *Leukemia incidence among individuals exposed in utero, children of atomic bomb survivors, and their controls; Hiroshima and Nagasaki, 1945-79*. Japan, Hiroshima: Radiation Effects Research Foundation.

- Iwasaki T., Nishizawa K., Murata M. (1995) Leukaemia and lymphoma mortality in the vicinity of nuclear power stations in Japan, 1973-1987. *J. Radiol. Protection*, **15**, 271-288.
- Jablon S., Hrubec Z., Boice J.D. Jr (1991) Cancer in populations living near nuclear facilities. A survey of mortality nationwide and incidence in two states. *JAMA*, **265**, 1403-1408.
- Jablon S., Hrubec Z., Boice J.D. Jr, Stone B.J. (1990a) *Cancer in populations living near nuclear facilities*. Vol 1 - Report and summary. Washington: National Cancer Institute.
- Jablon S., Hrubec Z., Boice J.D. Jr, Stone B.J. (1990b) *Cancer in populations living near nuclear facilities*. Vol 2 - Individual facilities: cancer before and after start-up. Washington: National Cancer Institute.
- Jablon S., Hrubec Z., Boice J.D. Jr, Stone B.J. (1990c) *Cancer in populations living near nuclear facilities*. Vol 3 - Individual facilities: cancer by 5-year time intervals. Washington: National Cancer Institute.
- Kaatsch P., Haaf G., Michaelis J. (1995) Childhood malignancies in Germany—methods and results of a nationwide registry. *Eur. J. Cancer*, **31A**, 993-999.
- Kinlen L.J. (1988) Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet*, **2**, 1323-1327.
- Kinlen L.J. (1995) Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukaemia. *Br. J. Cancer*, **71**, 1-5.
- Kinlen L.J., Craft A.W., L. Parker (1997) The excess of childhood leukaemia near Sellafield: a commentary on the fourth COMARE report. *J. Radiol. Protection*, **7**, 63-71.
- Kinlen L.J., Dickson M., Stiller C.A. (1995) Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Sellafield nuclear site. *BMJ*, **310**, 763-768.
- Kinlen L.J., O'Brien F., Clarke K., Balkwill A., Matthews F. (1993) Rural population mixing and childhood leukaemia: effects of the North Sea oil industry in Scotland, including the area near Dounreay nuclear site. *BMJ*, **306**, 743-748.
- Lackland D., Grosche B., Mohr L., Dunbar J., Burkart W., Hoel D. (1997) *Leukemia in the vicinity of two tritium nuclear facilities: a comparison of the Krummel site, Germany, and the Savannah River site, South Carolina, USA*. Third International Conference on health effects of low dose radiation: challenges for the 21st century. Stratford-upon-Avon, UK: BNES Pub.
- Laplanche A., Hill C. (1991) (Study of mortality caused by cancer near French nuclear centers in service before 1975). *Rev. Prat.*, **41**, 821-824.
- Laurier D. (1997) Installations nucléaires situées hors de France : résultats des études épidémiologiques. *Médecins et Rayonnements Ionisants*, **6-9**.
- Lawson A.B. (1995) MCMC methods for putative pollution source problems in environmental epidemiology. *Stat. Med.*, **14**, 2473-2485.
- Lawson A.B., Viel J.F. (1995) Tests for directional space-time interaction in epidemiological data. *Stat. Med.*, **14**, 2383-2391.
- Liesner R.J., Goldstone A.H. (1997) ABC of clinical haematology: the acute leukaemias. *BMJ*, **314**, 733-736.
- Little M.P., Charles M.W., Wakeford R. (1995) A review of the risks of leukemia in relation to parental pre-conception exposure to radiation. *Health Phys.*, **68**, 299-310.
- McLaughlin J.R., Clarke E.A., Nishri E.D., Anderson T.W. (1993) Childhood leukemia in the vicinity of Canadian nuclear facilities. *Cancer Causes. Control*, **4**, 51-58.
- Ménégot F., Chérié-Challine L. (1998) *Le cancer en France : Incidence et Mortalité*. Situation en 1995 et évolution entre 1975 et 1995. Paris, France: La Documentation Française.
- Michaelis J. (1995) Towards nation-wide cancer registration in the Federal Republic of Germany. *Ann. Oncol.*, **6**, 344-346.
- Michaelis J. (1998) Recent epidemiological studies on ionizing radiation and childhood cancer in Germany. *Int. J. Radiat. Biol.*, **73**, 377-81.
- Michaelis J., Keller B., Haaf G., Kaatsch P. (1992) Incidence of childhood malignancies in the vicinity of west German nuclear power plants. *Cancer Causes. Control*, **3**, 255-263.
- Mollie A., Richardson S. (1991) Empirical Bayes estimates of cancer mortality rates using spatial models. *Stat. Med.*, **10**, 95-112.
- Morris M.S., Knorr R.S. (1996) Adult leukemia and proximity-based surrogates for exposure to Pilgrim Plant's nuclear emissions. *Arch. Environ. Health*, **51**, 266-274.

- Mueller N. (1995) Overview: viral agents and cancer. *Environ Health Perspect.* **103**, 259-61.
- Muirhead C.R., Buland B.K. (1996) Methods for investigating localized clustering of disease. Testing for over-dispersion using an adapted form of the Pothoff-Whittinghill method. *IARC. Sci. Publ.*, 40-52.
- Observatoire Régional de la Santé de Basse-Normandie. *Mortalité par hémopathies malignes en Basse-Normandie*. Caen, France: Observatoire Régional de la Santé de Basse-Normandie, 1997.
- Parkin D.M., Muir C.S., Whelan S.L., Gao Y.T., Ferlay J., Powell J. (1992) *Cancer incidence in five continents* - Vol VI. France, Lyon: IARC.
- Petridou E., Alexander F.E., Trichopoulos D., Revinthi K., Dessypris N., Wray N., Haidas S., Kolioukas D., Kosmidis H., Piperopoulou F. (1997) Tzortzatou. Aggregation of childhood leukemia in geographic areas of Greece. *Cancer Causes. Control.*, **8**, 239-245.
- Petridou E., Revinthi K., Alexander F.E., Haidas S., Kolioukas D., Kosmidis H., Piperopoulou F., Tzortzatou F. Trichopoulos D. (1996) Space-time clustering of childhood leukaemia in Greece: evidence supporting a viral aetiology. *Br. J. Cancer*, **73**, 1278-1283.
- Pobel D., Viel J.F. (1997) Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited. *BMJ.*, **314**, 101-106.
- Poole C., Rothman K.J., Dreyer N.A. (1988) Leukaemia near Pilgrim nuclear power plant, Massachusetts. *Lancet*, **2**, 1308.
- Preston D.L., 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., Stucker I., Hemon D. (1987) Comparison of relative risks obtained in ecological and individual studies: some methodological considerations. *Int. J. Epidemiol.*, **16**, 111-120.
- Robison L.L. (1992). Down syndrome and leukemia. *Leukemia*, **6**, 5-7.
- Roman E., Beral V., Carpenter L., Watson A., Barton C., Ryder H., Aston D.L. (1987) Childhood leukaemia in the West Berkshire and Basingstoke and North Hampshire District Health Authorities in relation to nuclear establishments in the vicinity. *BMJ*, **294**, 597-602.
- Ross J.A., Davies S.M., Potter J.D., Robison L.L. (1994) Epidemiology of childhood leukemia, with a focus on infants. *Epidemiol. Rev.*, **16**, 243-272.
- Schmitz-Feuerhake I., Schroder H., Dannheim B., Grell-Buchtmann I., Heimers A., Hoffmann W., Nahrman A., Tomalik P. (1993) Leukaemia near water nuclear reactor. *Lancet*, **342**, 1484.
- Shaddick G., Elliott P. (1996) Use of Stone's method in studies of disease risk around point sources of environmental pollution. *Stat. Med.*, **15**, 1927-1934.
- Sharp L., Black R.J., Harkness E.F., McKinney P.A. (1996) Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in the vicinity of nuclear sites in Scotland, 1968-93. *Occup. Environ. Med.*, **53**, 823-831.
- Shleien B., Rutenber A.J., Sage M. (1991) Epidemiologic studies of cancer in populations near nuclear facilities. *Health Phys.*, **61**, 699-713.
- Simmonds J.R., Robinson C.A., Phillips A.W., Muirhead C.R., Fry F. (1995) *Risks of leukemia and other cancers in Seascale from all sources of ionising radiation exposure*. United Kingdom, Chilton: HMSO.
- Sofer T., Goldsmith J.R., Nusselder I., Katz L. (1991) Geographical and temporal trends of childhood leukemia in relation to the nuclear plant in the Negev, Israel, 1960-1985. *Public Health Rev.*, **19**, 191-198.
- Spira A., Boutou O. (1998) *Rayonnements ionisants et santé. Mesure des expositions, surveillance épidémiologique et veille sociologique*. France, Paris.
- Stather J.W., Wrixon A.D., Simmonds J.R. (1984) *The risks of leukemia and other cancers in Seascale from radiation exposure*. United Kingdom, London: HMSO.
- Stillier C.A., Allen M.B., Eatock E.M. (1995) Childhood cancer in Britain: the National Registry of Childhood Tumours and incidence rates 1978-1987. *Eur. J. Cancer*, **31A**, 2028-2034.
- Stillier C.A., Parkin D.M. (1996) Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *Br. Med. Bull.*, **52**, 682-703.
- Stone R.A. (1988) Investigations of excess environmental risks around putative sources: statistical problems and a proposed test. *Stat. Med.*, **7**, 649-660.

- United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. *Sources and effects of ionising radiation*. New York: United Nations, 1994.
- Urquhart J.D., Black R.J., Muirhead M.J., Sharp L., Maxwell M., Eden O.B., Jones D.A. (1991) Case-control study of leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in children in Caithness near the Dounreay nuclear installation. *BMJ*, **302**, 687-692.
- Valenty M., Laurier D. (1997) Distribution géographique de la mortalité par leucémie chez les 0-24 ans en France. *Rev. Epidemiol. Santé Publique*, **45**, 527-30.
- Viel J.F., Collignon A. (1989) Incidence des cancers dans le département de la Manche: hétérogénéité et autocorrélation géographique. *Rev. Epidemiol. Santé. Publ.*, **37**, 263-270.
- Viel J.F., Pobel D., Carre A. (1995) Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant: a sensitivity analysis. *Stat. Med.*, **14**, 2459-2472.
- Viel J.F., Richardson S., Danel P., Boutard P., Malet M., Barrelier P., Reman O., Carre A. (1993) Childhood leukemia incidence in the vicinity of La Hague nuclear-waste reprocessing facility (France). *Cancer Causes. Control.*, **4**, 341-343.
- Viel J.F., Richardson S.T. (1990) Childhood leukaemia around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *BMJ*, **300**, 580-581.
- Waller L.A., Turnbull B.W., Gustafsson G., Hjalmar U., 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**, 3-16.
- Wartenberg D. (1995) Should we boost or bust cluster investigations? *Epidemiology*, **6**, 575-576.
- Wartenberg D., Greenberg M. (1993) Solving the cluster puzzle: clues to follow and pitfalls to avoid. *Stat. Med.*, **12**, 1763-1770.
- Westermeier T., Michaelis J. (1995) Applicability of the Poisson distribution to model the data of the German Children's Cancer Registry. *Radiat. Environ. Biophys.*, **34**, 7-11.
- Wilkie D. (1994) Leukaemia in Cambuslang. *Lancet*, **344**, 551-552.
- Wilson R. (1991) Leukemias in Plymouth county, Massachusetts. *Health Phys.*, **61**, 279.
- Wing S., Richardson D., Armstrong D., Crawford-Brown D. (1997) A reevaluation of cancer incidence near the Three Mile Island nuclear plant: the collision of evidence and assumptions. *Environ. Health Perspect.*, **105**, 52-57.