



HAL
open science

Rôle des expositions aux radiations ionisantes naturelles dans le risque de leucémie aiguë et de tumeur cérébrale chez l'enfant en France métropolitaine

Justine Berlivet

► To cite this version:

Justine Berlivet. Rôle des expositions aux radiations ionisantes naturelles dans le risque de leucémie aiguë et de tumeur cérébrale chez l'enfant en France métropolitaine. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Cité, 2021. Français. NNT : 2021UNIP5244 . tel-04579532

HAL Id: tel-04579532

<https://theses.hal.science/tel-04579532>

Submitted on 17 May 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Paris

Ecole Doctorale Pierre Louis de Santé Publique – ED 393

INSERM UMR 1153 Centre de Recherche en Epidémiologie et StatistiqueS

Equipe EPICEA - Epidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent

RÔLE DES EXPOSITIONS AUX RADIATIONS IONISANTES NATURELLES DANS LE RISQUE DE LEUCEMIE AIGUË ET DE TUMEUR CEREBRALE CHEZ L'ENFANT EN FRANCE METROPOLITAINE

Par Justine BERLIVET

Thèse de Doctorat d'Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement le 12 octobre 2021

Sous la direction de Jacqueline CLAVEL et Stéphanie GOUJON

Composition du jury :

Marie-Odile BERNIER	Rapporteur	Chercheur IRSN, PhD
Béatrice FERVERS	Rapporteur	Professeur associé, MD, PhD
François DOZ	Examineur	PU-PH
Dominique LAURIER	Examineur	Chef de service IRSN, PhD
Alain MONNEREAU	Examineur	MD, PhD
Jacqueline CLAVEL	Directrice	DR Inserm
Stéphanie GOUJON	Co-directrice	IR Inserm
Denis HEMON	Membre invité	DRE Inserm

Financements

Ce travail de thèse a été financé par un Contrat Doctoral de l'Université de Paris (ex-Université Paris Descartes) pour les trois premières années (2016-2019)

La quatrième année a été financée par la Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer, dans le cadre de l'appel à projets « Fin de thèse – Aides individuelles 2020 ».

Numéro de dossier : ARCD0C42020010001166

Laboratoire d'accueil

Centre de Recherche Epidémiologie et StatistiqueS (CRESS), Inserm U1153

Equipe EPICEA – Epidémiologie des Cancers de l'Enfant et de l'Adolescent

Hôpital Paul Brousse – Bâtiment Leriche – Porte 45

16 Avenue Paul Vaillant Couturier

94807 Villejuif

Collaborations

Les données nécessaires à la réalisation de ce travail nous ont été fournies par plusieurs organismes :

- L'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) pour les chiffres de recensements de population, des naissances domiciliées, ainsi que des indicateurs de statut socio-économique et d'urbanisation
- L'Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire (IRSN) pour les niveaux d'exposition aux radiations ionisantes naturelles, radon et rayons gamma
- L'International Prevention Research Institute (IPRI) via le projet EUROSUN, pour les niveaux de radiations UV

Remerciements

Ce travail de thèse est l'aboutissement d'un parcours professionnel et humain qui constitue ma plus grande fierté à ce jour.

Pour commencer, je tiens à remercier Jacqueline Clavel, directrice de l'équipe EPICEA, qui a accueilli positivement ma candidature spontanée en stage de Master 2, et qui a dirigé ma thèse. Merci à elle pour sa bienveillance quotidienne.

Un immense merci à Stéphanie Goujon, co-directrice, qui a suivi mon travail de près et qui a réussi à atténuer mes doutes toutes ces années. Ses qualités pédagogiques et humaines m'ont permis de persévérer lorsque j'ai eu besoin d'être rassurée. Merci pour sa disponibilité, sa relecture toujours très attentive de mes travaux, pour sa rigueur scientifique et son goût du travail soigné. Merci également d'avoir assuré certaines tâches qui m'incombaient en tant que doctorante quand je n'étais pas en mesure de le faire. Elle a joué un rôle prépondérant dans la réussite de ce travail, et je lui en suis extrêmement reconnaissante.

Je tiens à remercier Denis Hémon, qui a grandement participé à orienter mes réflexions, et qui, avec patience, a toujours répondu à mes questions, même s'il m'arrivait de poser plusieurs fois les mêmes. En plus des connaissances scientifiques, je garderai l'image de l'escargot qui remonte doucement la pente et qui se relève chaque fois qu'il tombe.

Merci à eux trois de m'avoir proposé ce sujet, et d'avoir cru en mes capacités pour le mener à bien. Je garderai en tête le fameux conseil de labo au cours duquel j'ai appris par hasard que j'étais une future doctorante.

Merci à Béatrice Fervers et Marie-Odile Bernier pour leur relecture attentive du manuscrit, ainsi qu'aux autres membres du jury, qui ont accepté d'évaluer mon travail.

Merci tout particulièrement à Nicolas, avec qui nous avons mené le même parcours du combattant pour obtenir un financement, et avec qui nous avons passé de sacrés moments derrière nos écrans. Merci de m'avoir mis les plus belles chansons du répertoire français dans la tête, alors que j'essayais de me concentrer !

Merci à toute l'équipe EPICEA, toujours soudée malgré les aléas des différents confinements et du télétravail. Merci à Evelyne pour son soutien quotidien dans toutes les tâches administratives.

Je remercie également mes parents, Gilles et Sylvie, ma sœur Morgane et Jakelyn, qui m'ont toujours accueillie, soutenue, même dans les moments les plus difficiles, et qui sont fiers aujourd'hui du parcours que j'ai accompli.

A titre très personnel, je tiens à adresser un immense merci à Aurore Guy-Rubin, Guillaume Lavoisy, Laura Gay et tant d'autres sans qui je n'aurais sans doute pu en arriver là. Merci à eux de m'avoir permis de mener ce projet à bien.

A toutes celles et ceux qui mènent ce combat personnel pour vaincre leurs démons ...

Résumé

Objectifs : Les radiations ionisantes (RI) à fortes doses ont été classées Cancérogènes Certains par le CIRC depuis de nombreuses années. L'objectif de cette thèse était d'approfondir les connaissances concernant l'impact des radiations ionisantes d'origine naturelle (RIN), à plus faibles doses, sur les risques de leucémies aiguës (LA) et de tumeurs du système nerveux central (SNC) de l'enfant, qui sont les deux cancers les plus fréquents chez les moins de 15 ans. L'enfant étant particulièrement sensible aux RI, l'hypothèse sous-jacente à ce travail était celle d'un risque accru de LA et de tumeur du SNC même pour les faibles doses de RI reçues dans un contexte naturel. Les études précédentes ont pour la plupart considéré le risque de LA avec des schémas divers, mais leurs résultats n'étaient pas concordants. L'étude française cas-témoins en population ne montrait pas d'association entre le risque de LA et le niveau de RIN (rayons gamma, radon) dans la commune de résidence au diagnostic. Le premier objectif de ce travail de thèse était de compléter cette étude en considérant l'exposition dans la commune de résidence à la naissance, cette période constituant potentiellement une fenêtre de radiosensibilité particulière. Les études concernant les tumeurs du SNC étaient moins nombreuses. Nous avons étudié pour la première fois le lien entre le risque de tumeur du SNC et le niveau de RIN en France métropolitaine, en considérant la commune de résidence au diagnostic du cancer, considérée également comme pertinente pour étudier l'effet des RIN.

Matériels et Méthodes : Les deux études reposaient sur les données du Registre National des Cancers de l'Enfant, qui rassemble tous les cas de cancers de l'enfant en France métropolitaine, depuis 1990 pour les LA et depuis 2000 pour les tumeurs solides. Des méthodes géostatistiques prenant en compte un grand nombre de mesures ainsi que des informations géologiques ont permis d'estimer précisément l'exposition aux RIN en tout point du territoire (Institut de Radioprotection et de Sûreté Nucléaire). Ainsi, nous avons pu étudier les contrastes de rapports d'incidence des cancers en fonction des variations des niveaux d'exposition aux RIN dans les communes de France métropolitaine, notamment grâce à des modèles de régression de Poisson. Les indicateurs d'exposition ont été considérés séparément, conjointement, et de manière cumulée ou, dans un but plus exploratoire (notamment pour les tumeurs du SNC), selon leur effet biologique.

Résultats : Avec 6 059 cas nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009, nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le niveau d'exposition aux rayons gamma ou au radon d'origine naturelle, dans la commune de résidence à la naissance, et le risque de LA, dans l'ensemble et par sous-types.

Nous n'avons pas non plus observé d'association entre les RIN et le risque de tumeur du SNC dans l'ensemble, sur la période 2000 – 2012 (5 471 cas), mais les résultats étaient en faveur d'une association entre le niveau de radiations gamma et le risque d'astrocytome pilocytique, un type de tumeur cérébrale non maligne fréquente chez l'enfant, peu retrouvée chez l'adulte. Une augmentation de 12% du taux d'incidence était observée pour une augmentation de 50 nSv/h du niveau de radiations gamma dans la commune de résidence au diagnostic.

Conclusions : Nos études étaient fondées sur des données de grande qualité, basées sur des expositions mesurées et géolocalisées précisément et sur des modèles validés, sur un territoire montrant une grande variabilité d'exposition aux RIN. Les effectifs étaient assez importants pour distinguer des sous-types de LA et de tumeurs du SNC. En France métropolitaine, nous n'avons pas observé d'association entre le niveau d'exposition aux RIN et le risque de LA de l'enfant, que ce soit en considérant la fenêtre d'exposition autour du diagnostic, ou celle autour de la naissance, pourtant considérée comme une période de susceptibilité particulière vis-à-vis des RI. L'association observée entre l'incidence des astrocytomes pilocytiques et le niveau de rayons gamma dans la commune de résidence au diagnostic était robuste vis à vis de plusieurs analyses de sensibilité.

Les travaux récents sur le rôle des RIN dans le risque de cancer de l'enfant, s'appuyant sur des données d'incidence de qualité et des évaluations d'expositions précises, ont rapporté des résultats discordants pour les LA : une association avec les radiations gamma était rapportée au Royaume-Uni et en Suisse, mais pas en Allemagne, ou en France, comme le montre ce travail de thèse. La prise en compte d'autres facteurs de variations géographiques de l'incidence des cancers de l'enfant pourrait permettre de préciser ces résultats et de mieux comprendre l'hétérogénéité observée. D'autres études sur les tumeurs du SNC doivent être mises en place, avec une attention particulière portée aux différents sous-groupes de tumeurs, pour lesquels l'étiologie peut varier.

Abstract

Background and Objectives : High-dose ionizing radiation (IR) have been classified as carcinogenic to humans by the IARC. This work aimed to further investigate the role of natural background radiation (NBR), which are present at lower doses, in risk of childhood acute leukemia (AL) and central nervous system (CNS) tumors, the most common childhood cancer types.

Recent studies have mostly considered the risk of AL, with several design, but results are not concordant. The French population-based case-control study did not show association between childhood AL and NBR level (gamma radiation and radon) in the municipality of residence at cancer diagnosis. Firstly, this manuscript had the objective to consider the role of NBR exposure at birth.

There are fewer studies about CNS tumors. For the first time, we have examined the association between the incidence of childhood CNS tumors and NBR levels in France mainland, by considering the municipality of residence at diagnosis.

Methods : We conducted two studies based on the National Register of Childhood Cancer. This database gather all the cancer cases diagnosed in children in France mainland, since 1990 for AL and 2000 for solid tumors (including CNS tumors). We estimated precisely the NBR exposure all over France thanks to geostatistical methods taking account of numerous NBR measures and geological information (Institut of Radioprotection and Nuclear Safety).

In this way, we evaluated contrasts of incidence rate ratios regarding variations of NBR levels in the french municipalities, setting up Poisson regression models. NBR exposures have been considered one at a time, jointly, cumulatively and, in an exploratory analysis, considering their biological impact. This question have not been ever explored regarding CNS tumors.

Results : We included 6 059 AL cases born and diagnosed between 1990 and 2000, and we did not find association between gamma radiation or radon exposure, in the municipality of residence at birth, and risk of AL. Conclusions by AL subtypes were similar.

We did not observe association between NBR levels and the risk of CNS tumors, considered as a whole, taking account of all the cases diagnosed between 2000 and 2012 (5 471 cases). However, results support a positive association between gamma radiation level in the municipality of residence at diagnosis and the incidence rate of pilocytic astrocytomas, a type of non-malignant tumor common CNS tumor in childhood, very rare in adulthood. A 12% increase in incidence rate was observed for an increase of 50 nSv/h increase in gamma radiation level.

Conclusions : We used high quality data, based on validated models considering measured and precisely geolocated exposures, all over a territory with a large range of NBR exposure. The number of cases was sufficient to distinguish AL and CNS tumors subtypes.

In mainland France, we did not observe any association between NBR exposure and the risk of childhood AL, considering the window of exposure around diagnosis or around birth, although the perinatal period is commonly considered as a high radiosusceptibility time span. The association that we noticed between pilocytic astrocytomas and gamma radiation level in the municipality of residence at birth was still observed in several sensitivity analysis.

Different designs were used in studies on NBR and childhood cancers studies, based on high quality incidence data and validated NBR exposure models, have shown discordant results : an association between gamma rays and incidence rate of AL was found in the UK and in Switzerland, there was no association in Germany or in France, as we show in this thesis work. The consideration of other factors of geographical variability of childhood cancers incidence may precise help to understand the heterogeneity between results. There are fewer studies about CNS tumours and our results need to be replicated. Attention should be paid to CNS tumor subtypes, since their etiology might be different.

Productions scientifiques

Ce travail a fait l'objet de deux publications scientifiques :

Berlivet J, Hémon D, Cléro É, Ielsch G, Laurier D, Faure L, Clavel J, Goujon S. Residential exposure to natural background radiation at birth and risk of childhood acute leukemia in France, 1990-2009. *J Environ Radioact.* 2021 Jul;233:106613. doi: 10.1016/j.jenvrad.2021.106613. Epub 2021 Apr 22. PMID: 33895630.

Berlivet J, Hémon D, Cléro É, Ielsch G, Laurier D, Guissou S, Lacour B, Clavel J, Goujon S. Ecological association between residential natural background radiation exposure and the incidence rate of childhood central nervous system tumors in France, 2000-2012. *J Environ Radioact.* 2020 Jan;211:106071. doi: 10.1016/j.jenvrad.2019.106071. Epub 2019 Oct 7. PMID: 3160

Liste des abréviations

μT	microTesla
ACP	Analyse en composantes principales
ADN	Acide désoxyribonucléique
ASR	Age standardised incidence rate - Taux d'incidence standardisé sur l'âge
ATRT	Atypical teratoid rhabdoid tumors - Tumeurs rhabdoïdes teratoïdes atypiques
AV	Activité volumique
BIOCAP	Virtual biobank of Pediatric Cancers - Biobanque virtuelle des cancers pédiatriques
Bq	Becquerel
CCOP	Childhood cancer observation platform - Plateforme de suivi des cancers pédiatriques
CHU	Centre hospitalier universitaire
CIM-O-3	Classification internationale des maladies en oncologie - 3ème édition
/ IARC	Centre international de recherche sur le cancer - International agency for research on cancer
COHOPER	Cohorte de suivi des registres de cancers pédiatriques
DOM-TOM	Départements d'Outre-mer--Territoires d'Outre-mer
EDI	European deprivation index - Indicateur de défavorisation européen
EPICEA	Epidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent
ERR	Excess relative risk - Excès de risque relatif
ESCALE	Etude sur les cancers et les leucémies de l'enfant
ESTELLE	Etude sur les tumeurs embryonnaires, leucémies et lymphomes de l'enfant
ExPRI	Exposition de la population aux rayonnements ionisants due aux actes d'imagerie médicale diagnostique réalisés en France en 2017
FDep	Facteur de défaveur socio-économique
GEOCAP	Géolocalisation des cancers pédiatriques
GWAS	Genome wide association study - Etude d'association pangénomique
Gy	Gray
HAP	Hydrocarbures aromatiques polycycliques
HR	Hazard ratio
IC	Intervalle de confiance
ICCC-3	International classification for childhood cancer – third edition - Classification internationale des cancers de l'enfant - 3ème édition
ICD-O	International classification of disease for Oncology - Classification internationale pour les maladies en oncologie
INCa	Institut national du cancer
INSEE	Institut national de la statistique et des études économiques
IRSN	Institut de radioprotection et de sûreté nucléaire
LA	Leucémie aigüe
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LAL Pré-B	Leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B
LAM	Leucémie aiguë myéloïde
LOWESS	Locally weighted estimated scatterplot smooting – Méthode de régression locale pondérée lissée
LR Test	Likelihood ratio test - Test du rapport de vraisemblance

LSS	Life Span Study – Cohorte de suivi des survivants des bombardements atomiques d’Hiroshima et Nagasaki
OR	Odds ratio - Rapport de côte
PM	Matières particulaires
PNET	Primitive neuroectodermic tumors - Tumeurs primitives neuroectodermiques
PR	Potentiel radon géogénique
Ra	Radium
RI	Radiations ionisantes
RIN	Radiations ionisantes naturelles
Rn	Radon
RNCE	Registre national des cancers de l'enfant
RNHE	Registre national des hémopathies malignes de l'enfant
RNIPP	Registre national d’identification des personnes physiques
RNTSE	Registre national des tumeurs solides de l'enfant
RPL	Radiophotoluminescent
RR	Risque relatif
SFCE	Société française de lutte contre les cancers de l'enfant
SIR	Standardized incidence rate - Taux d'incidence standardisé
SIRinf	Borne inférieure de l'intervalle de confiance du SIR
SIRR	Standardized incidence rate ratio - Rapport des taux d'incidence standardisés
SIRsup	Borne supérieure de l'intervalle de confiance du SIR
SNC	Système nerveux central
SNPs	Single Nucleotide polymorphisms - Polymorphismes mononucléotidiques
SR	Sexe-ratio
Sv	Sievert
TI	Taux d'incidence brut
TUU	Tranche d'unité urbaine
U	Uranium
UKCCS	United Kingdom Case-Control Study - Etude cas-témoins au Royaume-Uni
UNSCEAR	United Nation scientific committee on the effects of atomic radiation - Comité scientifique des Nations-Unies sur les effets des radiations issues des bombardements atomiques
UU	Unité urbaine
UV	Ultraviolet

Table des matières

FINANCEMENTS	I
LABORATOIRE D'ACCUEIL	II
COLLABORATIONS	III
REMERCIEMENTS	IV
RESUME	V
ABSTRACT	VI
PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES	VII
LISTE DES ABRÉVIATIONS	VIII
TABLE DES MATIERES	X
LISTE DES TABLEAUX	XIII
LISTE DES FIGURES	XV
PARTIE I PROBLEMATIQUES SCIENTIFIQUES ET OBJECTIFS DE LA THESE	1
I.1. LES CANCERS DE L'ENFANT	2
I.1.1. Surveillance des cancers de l'enfant en France	2
I.1.2. Epidémiologie descriptive des cancers de l'enfant	3
I.1.2.1. Les leucémies aiguës	5
I.1.2.2. Les tumeurs du SNC de l'enfant	8
I.2. ETIOLOGIE DES LA ET DES TUMEURS DU SNC DE L'ENFANT	10
I.2.1. Spécificités des enfants	10
I.2.2. Facteurs de risque établis des LA et des tumeurs du SNC de l'enfant	11
I.2.3. Facteurs de risque suspectés des LA et des tumeurs du SNC de l'enfant	12
I.3. HYPOTHESES DE RECHERCHE ET OBJECTIFS DE LA THESE	19
PARTIE II RADIATIONS IONISANTES ET CANCERS DE L'ENFANT	20
II.1. QU'EST-CE QU'UN RAYONNEMENT IONISANT ?	21
II.2. UNITES DE DOSIMETRIE	23
II.3. RADIATIONS IONISANTES ISSUES DES BOMBARDEMENTS D'HIROSHIMA ET DE NAGASAKI	25
II.3.1. Radiations ionisantes issues des bombardements japonais et risque de leucémie	25
II.3.2. Radiations ionisantes issues des bombardements japonais et risque de tumeur du SNC	26
II.4. RADIATIONS IONISANTES D'ORIGINE MEDICALE	27
II.4.1. Radiations ionisantes à visée thérapeutique	27
II.4.1.1. Radiations ionisantes à visée thérapeutique et risque de leucémie	28
II.4.1.2. Radiations ionisantes à visée thérapeutique et risque de tumeur du SNC	28
II.4.2. Radiations ionisantes à visée diagnostique	29
II.4.2.1. Radiations ionisantes à visée diagnostique et risque de leucémie	30
II.4.2.2. Radiations ionisantes à visée diagnostique et risque de tumeur du SNC	31
II.5. RADIATIONS IONISANTES D'ORIGINE NATURELLE	33
II.5.1. Le radon	33
II.5.2. Les rayons gamma telluriques et cosmiques	35
II.6. RADIATIONS IONISANTES D'ORIGINE NATURELLE ET RISQUE DE LA ET DE TUMEUR DU SNC DE L'ENFANT	36
II.6.1. Une première génération d'études	36
II.6.2. Les études de « record-linkage »	37
II.6.2.1. Association entre l'exposition aux RIN et les LA de l'enfant	39
II.6.2.1.1. Association entre l'exposition au radon et les LA de l'enfant	39
II.6.2.1.2. Association entre l'exposition aux rayons gamma et les LA de l'enfant	40
II.6.2.2. Association entre l'exposition aux RIN et les tumeurs du SNC de l'enfant	42

II.6.2.2.1. Association entre l'exposition au radon et les tumeurs du SNC de l'enfant.....	42
II.6.2.2.2. Association entre l'exposition aux rayons gamma et les tumeurs du SNC	43
PARTIE III MATERIELS ET METHODES	44
III.1. LE DECOUPAGE ADMINISTRATIF DU TERRITOIRE.....	45
III.2. LES CAS DE LA ET DE TUMEURS DU SNC : LE RNCE	45
III.3. DONNEES DE POPULATION	48
III.3.1. Etude en cohorte de naissances sur les RIN et les LA de l'enfant	48
III.3.2. Etude sur les tumeurs du SNC et les RIN dans la commune de résidence au diagnostic	49
III.3.2.1. Recensements de la population	49
III.3.2.2. Estimation de la population pour les années 2000-2005	50
III.3.2.3. Estimation des PA à risque	51
III.4. DONNEES DE RADIATIONS IONISANTES NATURELLES.....	53
III.4.1. Cartographie du radon.....	53
III.4.1.1. Campagnes de mesures.....	53
III.4.1.2. Le potentiel radon géogénique	53
III.4.1.3. Cockrigeage	56
III.4.2. Exposition au radon dans les communes de France métropolitaine.....	57
III.4.3. Cartographie des rayons gamma telluriques.....	58
III.4.3.1. Campagnes de mesures.....	58
III.4.3.2. Le potentiel uranium des formations géologiques	59
III.4.3.3. Cokrigeage	59
III.4.4. Estimation des rayons gamma d'origine cosmique	59
III.4.5. Exposition aux radiations gamma dans les communes de France métropolitaine	60
III.4.6. Corrélation entre les niveaux de concentration en radon et de radiations gamma dans les communes	61
III.5. FACTEURS DE CONFUSION POTENTIELS.....	63
III.5.1. Facteur de défaveur socio-économique (FDep)	63
III.5.2. Indicateur d'urbanisation : Tranche d'unité urbaine.....	64
III.5.3. Corrélation entre FDep et TUU.....	65
III.5.4. Niveau de radiations UV	65
III.5.5. Niveaux de RIN selon les facteurs de confusion considérés.....	67
III.5.6. Taux d'incidence des LA et des tumeurs du SNC selon les facteurs de confusion	70
III.6. ANALYSES STATISTIQUES	74
III.6.1. Ratios standardisés d'incidence (SIR)	74
III.6.2. Modèles de régression de Poisson	76
III.6.3. Calculs de doses cumulées	77
III.6.3.1. Dose physique cumulée sur une période donnée	77
III.6.3.2. Dose équivalente aux organes cibles.....	78
III.7. PLAN D'ANALYSE	80
III.8. PUISSANCE STATISTIQUE	81
PARTIE IV EXPOSITION AUX RADIATIONS IONISANTES NATURELLES AUTOUR DE LA NAISSANCE ET RISQUE DE LEUCEMIE AIGUË DE L'ENFANT – RESULTATS	83
IV.1. LEUCEMIES AIGUËS ET RADIATIONS IONISANTES NATURELLES DANS LA COMMUNE DE RESIDENCE A LA NAISSANCE	84
IV.1.1. Leucémies aiguës et exposition aux rayons gamma à la naissance.....	84
IV.1.2. Leucémies aiguës et exposition au radon à la naissance	84
IV.1.3. Leucémies aiguës et exposition conjointe aux rayons gamma et au radon	88
IV.2. LEUCEMIES AIGUËS ET EXPOSITION CUMULEE AUX RADIATIONS IONISANTES NATURELLES DE LA NAISSANCE AU DIAGNOSTIC	89
IV.2.1. Leucémies aiguës et exposition cumulée aux rayons gamma.....	90
IV.2.2. Leucémies aiguës et exposition cumulée au radon.....	91
IV.2.3. Leucémies aiguës et dose reçue à la moelle osseuse.....	93
IV.3. LEUCEMIES AIGUËS ET RADIATIONS IONISANTES NATURELLES A LA NAISSANCE : ANALYSES COMPLEMENTAIRES.....	95

IV.3.1. Analyse par groupes d'âge	95
IV.3.2. Analyse de la conception au diagnostic	99
IV.3.3. Analyse ajustée sur FDep, TUU et UV tour à tour	99
IV.4. CONCLUSION.....	102
PARTIE V EXPOSITION AUX RADIATIONS IONISANTES NATURELLES AU DIAGNOSTIC ET TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL CHEZ L'ENFANT : RESULTATS	103
V.1. TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET RADIATIONS IONISANTES NATURELLES DANS LA COMMUNE DE RESIDENCE AU DIAGNOSTIC	104
V.1.1. Tumeurs du système nerveux central et exposition aux rayons gamma au diagnostic	104
V.1.2. Tumeurs du système nerveux central et exposition au radon au diagnostic	107
V.1.3. Tumeurs du système nerveux central et exposition conjointe aux rayons gamma et au radon.....	109
V.2. TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL ET EXPOSITION CUMULEE AUX RADIATIONS IONISANTES NATURELLES DE LA NAISSANCE AU DIAGNOSTIC	110
V.2.1. Tumeurs du système nerveux central et exposition cumulée aux RIN	111
V.2.2. Tumeurs du système nerveux central et expositions cumulées conjointes aux rayons gamma et au radon.....	111
V.2.3. Tumeurs du SNC et dose reçue au cerveau	112
V.2.4. Analyses de sensibilité.....	113
V.2.4.1. Analyses par période de diagnostic.....	115
V.2.4.2. Analyses excluant la région Occitanie	115
V.2.4.3. Analyses par âge.....	116
V.2.5. Analyses ajustées sur les facteurs de confusion potentiels	117
V.3. CONCLUSION.....	118
PARTIE VI DISCUSSION GENERALE.....	119
VI.1. RAPPEL DES OBJECTIFS ET DES PRINCIPAUX RESULTATS	120
VI.1.1. Leucémies aiguës de l'enfant et radiations ionisantes naturelles.....	120
VI.1.2. Tumeurs du SNC et radiations ionisantes naturelles.....	121
VI.2. DISCUSSION SUR NOS ETUDES	122
VI.3. COMPARAISON A LA LITTERATURE RECENTE	127
PARTIE VII CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES.....	133
BIBLIOGRAPHIE.....	136

Liste des tableaux

Tableau 1 : Taux d'incidence des tumeurs pédiatriques en France métropolitaine par groupe diagnostique et par classe d'âge (RNCE, 2010-2014)	4
Tableau 2 : Taux de survie à 10 ans des tumeurs pédiatriques en France métropolitaine (CCOP, 2000-2015, Poulalhon 2020).....	5
Tableau 3 : Caractéristiques des études de record-linkage sur le lien entre l'exposition aux RIN et l'incidence des LA ou des tumeurs du SNC de l'enfant.....	38
Tableau 4 : Principales caractéristiques des deux études.....	52
Tableau 5 : Niveaux d'exposition au radon en France métropolitaine, basés sur le modèle de cockrigeage, et ponderés selon la population pédiatrique de 2006.....	57
Tableau 6 : Niveaux d'exposition aux radiations gamma en France métropolitaine, basés sur le modèle de cockrigeage, et ponderés selon la population pédiatrique de 2006.....	60
Tableau 7 : Tranches d'unités urbaines (TUU) selon le nombre d'habitants dans les zones de bâti continu : classification INSEE, et regroupements pour nos études	64
Tableau 8 : Distribution des niveaux de radiations gamma et de radon dans les communes françaises, stratifiées selon les facteurs de confusion (FDep, TUU, niveau de radiations UV)	67
Tableau 9 : Association entre les LA (LAL et LAM) et les facteurs socio-économique (FDep), d'urbanisation (TUU) et le niveau de radiations UV dans les communes de résidence à la naissance	71
Tableau 10 : Association entre l'incidence des tumeurs du SNC dans leur ensemble et par sous-type et les indicateurs socio-économique (FDep) et démographique (TUU).....	72
Tableau 11 : Coefficients de conversion des doses de radiations α issues des molécules filles (premier chiffre) et du gaz radon (second chiffre), pour une AV de 1 Bq/m ³ (coefficients donnés pour 200 Bq/m ³ dans la publication source) (Kendall and Smith, 2005)	79
Tableau 12 : Estimation de la puissance statistique pour un test unilatéral ($\alpha=5\%$) de l'association quantitative entre les niveaux de RIN (radon et radiations gamma) dans les communes françaises et l'incidence des tumeurs du SNC chez l'enfant, 2000-2012, sous différentes hypotheses alternatives (5000 simulations)	82
Tableau 13 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition aux rayons gamma dans la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)	85
Tableau 14 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition au radon selon la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)	86
Tableau 15 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition aux RIN, rayons gamma et radon, dans la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009).....	88
Tableau 16 : Niveaux d'exposition cumulée dans la population pédiatrique française, selon l'âge, et dose cumulée à la moelle osseuse	90
Tableau 17 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition cumulée aux rayons gamma ou au radon, de la naissance au diagnostic, dans la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009). Modèles ajustés sur les facteurs de confusion indiqués.....	92
Tableau 18 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition cumulée en dose à la moelle osseuse, de la naissance au diagnostic, selon	

la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)	94
Tableau 19 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition aux rayons gamma ou au radon, selon la commune de résidence à la naissance, et selon l'âge (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)	96
Tableau 20 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition cumulée aux rayons gamma ou au radon, de la naissance au diagnostic, selon la commune de résidence à la naissance, et selon l'âge (France métropolitaine, cas nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009).....	98
.Tableau 21 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition cumulée aux rayons gamma ou au radon, de la conception au diagnostic, selon la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009).....	100
Tableau 22 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition aux rayons gamma ou au radon, ajustée sur la tranche d'unité urbaine de la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)	101
Tableau 23 : Association entre l'incidence des tumeurs du SNC, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition aux rayons gamma, selon la commune de résidence au diagnostic (France, cas diagnostiqués entre 2000 et 2012).....	105
Tableau 24 : Association entre l'incidence des tumeurs du SNC, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition au radon, selon la commune de résidence au diagnostic (France, cas diagnostiqués entre 2000 et 2012).....	108
Tableau 25 : Association entre les effets conjoints des radiations gamma et du radon et l'incidence des tumeurs du SNC ^a (France métropolitaine, cas diagnostiqués entre 2000 et 2012)	109
Tableau 26 : Distribution des niveaux de radiations gamma et de concentration en radon cumulés pondérés par la population, et dose cumulée reçue au cerveau dans l'étude sur les tumeurs du SNC	110
Tableau 27 : Association entre l'exposition cumulée aux radiations gamma et au radon et l'incidence des tumeurs du SNC en France métropolitaine ^a (2000-2012)	111
Tableau 28 : Association entre les expositions cumulées conjointes aux rayons gamma et au radon et l'incidence des tumeurs du SNC en France métropolitaine ^a (enfants diagnostiqués entre 2000 et 2012)	112
Tableau 29 : Association entre l'incidence des tumeurs du SNC et la dose deRIN reçue au cerveau, selon la commune de résidence au diagnostic (France, 2000 et 2012).....	113
Tableau 30 : Résultats des analyses de sensibilité concernant le lien entre les RIN et les tumeurs du SNC de l'enfant (cas diagnostiqués en France métropolitaine entre 2000 et 2012) – modèles univariés : analyse par période, en excluant la région Occitanie, et par âge (pour les astrocytomes pilocytiques)	114
Tableau 31 : Association entre l'exposition aux RIN au diagnostic et l'incidence des tumeurs du SNC – Analyses ajustées sur l'indicateur de défavorisation socio-économique (FDep) (France, enfants diagnostiqués entre 2000 et 2012).....	117
Tableau 32 : Association entre l'exposition aux RIN au diagnostic et l'incidence des tumeurs du SNC – Analyses ajustées sur l'indicateur d'urbanisation (Tranche d'UU) (France, enfants diagnostiqués entre 2000 et 2012).....	117

Liste des figures

Figure 1 : Différenciation des cellules souches sanguines vers les lignées lymphoblastique et myéloblastique	6
Figure 2 : Taux d'incidence des principaux groupes de LA chez l'enfant selon l'âge en France	7
Figure 3 : Les principaux éléments du système nerveux central	8
Figure 4 : Taux d'incidence des principaux groupes de tumeurs du SNC chez l'enfant selon l'âge ...	9
Figure 5 : Capacité de pénétration des différents types de rayonnements ionisants.....	21
Figure 6 : Lésions possibles de la molécule d'ADN d'une cellule irradiée ou contaminée	22
Figure 7 : Bilan de l'exposition moyenne aux RI de la population française (enfants et adultes) ...	24
Figure 8 : Risque de décès par cancer solide selon l'âge atteint, pour différents âges à l'exposition	26
Figure 9 : Chaîne de désintégration de l'Uranium-238 (les durées associées sont les demi-vies des différents radio-isotopes)	34
Figure 10 : Illustration des caractéristiques de l'étude sur les LA et du calcul des PA à risque	49
Figure 11 : Illustration des caractéristiques de l'étude sur les tumeurs du SNC et du calcul des PA à risque.....	52
Figure 12 : Méthodologie de cartographie à l'aide d'un système d'information géographique	55
Figure 13 : Moyennes départementales de l'activité volumique du radon (à gauche), et cartographie du potentiel radon géogénique au 1/1 000 000, en 3 classes (à droite)	56
Figure 14 : Distribution de la concentration en radon dans les communes de France métropolitaine (estimation par cokrigeage).....	58
Figure 15 : Distribution de l'exposition aux rayons gamma (telluriques et cosmiques) dans les communes de France métropolitaine (estimations obtenues par cokrigeage)	61
Figure 16 Relation entre le niveau de radon et de rayons gamma dans les communes de France métropolitaine.....	62
Figure 17 : Distribution des populations pédiatriques dans les tranches d'UU par quintile de FDep	65
Figure 18 : Distribution pondérée sur la population des niveaux de radiations gamma (à gauche), et de radon (à droite) selon les facteurs de confusion socio-économique (FDep) et démographique (tranche d'UU).....	69
Figure 19 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant et l'exposition aux rayons gamma (à droite) et de radon (à gauche) dans la commune de résidence à la naissance, en déciles de population pédiatrique (France métropolitaine, cas nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009). SIRs ajustés sur les indicateurs socio-économiques, d'urbanisation, et le niveau de radiations UV (pour les LA, LAL, LAL Pré-B) de la commune	87
Figure 20 : Association entre l'exposition aux rayons gamma et l'incidence des astrocytomes pilocytiques dans la commune de résidence au diagnostic (communes regroupées en 40 catégories) – Courbe ajustée par régression LOWESS (France, cas diagnostiqués entre 2000 et 2012, N=1 215)	106

Partie I Problématiques scientifiques et objectifs de la thèse

I.1. Les cancers de l'enfant

I.1.1. Surveillance des cancers de l'enfant en France

Pour les années les plus récentes, on compte environ 1 800 nouveaux cas de cancer par an chez les enfants de moins de 15 ans en France métropolitaine, ce qui correspond à un taux d'incidence standardisé (ASR) de 155,5 cas/million/an (chiffres RNCE, 2010-2014¹). Les cancers sont la deuxième cause de mortalité en France chez les 1-14 ans, derrière les accidents (Sommelet et al., 2009).

En France, la recherche épidémiologique sur les cancers de l'enfant est réalisée principalement dans l'équipe Inserm EPICEA (Epidémiologie des Cancers de l'Enfant et de l'Adolescent), dirigée par le Docteur Jacqueline Clavel, dans laquelle j'ai mené ce travail de thèse. Elle s'appuie sur les données du Registre National des Cancers de l'enfant (RNCE), qui réunit le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE, dir. J. Clavel) et le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE, dir. B. Lacour). Les hémopathies malignes sont enregistrées exhaustivement par le RNHE depuis 1990, et les tumeurs solides par le RNTSE depuis 2000. Nous présenterons plus en détails le RNCE dans la Partie III du manuscrit.

Plus récemment, en collaboration avec la Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent (SFCE), l'équipe EPICEA a mis en place la Plateforme d'Observation des Cancers Pédiatriques (CCOP) qui complète le RNCE par l'enregistrement détaillé des traitements et lui adosse la cohorte nationale COHOPER de suivi systématique des cas à partir des bases de données médico-administratives et la bibliothèque virtuelle BIOCAP (Biobanque virtuelle des cancers pédiatriques, (Poulalhon et al., 2020)). Le programme GEOCAP (Géolocalisation des cancers Pédiatriques) s'inscrit lui aussi dans la CCOP. Il est basé sur la connaissance des lieux de résidence des enfants au moment du diagnostic du cancer ou à la naissance, et sur des données concernant les facteurs de risque environnementaux suspectés, mesurés et géolocalisés de la manière la plus précise possible sur l'ensemble du territoire (routes, lignes à haute tension, niveaux de radiations ionisantes naturelles...). C'est sur ce programme que s'appuie ce travail de thèse.

¹ Site Internet RNCE : <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/statistiques-d-incidence/taux-de-incidence-de-2010-2014-par-groupe-diagnostique>. Consulté le 06/07/2021.

I.1.2. Épidémiologie descriptive des cancers de l'enfant

Les cancers diagnostiqués chez l'enfant sont bien différents des pathologies des adultes, en termes de localisations et de types cellulaires.

Les cancers les plus fréquents chez l'enfant sont les leucémies (ASR=45,5 cas/million/an, 30% des cancers), puis les tumeurs du système nerveux central (SNC) (ASR=38,5 cas/million/an, 25% des cancers), et les lymphomes (ASR=14,7 cas/million/an, 11% des cancers²). Les tumeurs embryonnaires hors SNC (neuroblastomes, néphroblastomes, rétinoblastomes, rhabdomyosarcomes, hépatoblastomes) représentent près de 20% de l'ensemble des cancers pédiatriques, et plus de 50% chez les moins de 1 an. Elles sont diagnostiquées pour la plupart avant l'âge de 5 ans, tandis que certains cancers comme les lymphomes, les tumeurs osseuses et les sarcomes surviennent plus tard. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), qui constituent la majorité des leucémies aiguës chez l'enfant, présentent un pic d'incidence entre 2 et 6 ans.

Tous types de cancers confondus, c'est chez les moins de 1 an que le taux d'incidence de l'ensemble des cancers est le plus élevé, avec 236,3 cas/million/an³.

Globalement, le *sexe-ratio* (SR) des cancers pédiatriques est de l'ordre de 1,2. Des différences plus marquées sont observées pour certains types de cancers, en particulier les lymphomes qui présentent une nette prédominance masculine (SR de l'ordre de 2, et supérieur à 4 pour les lymphomes de Burkitt). A contrario, certaines tumeurs comme les carcinomes sont plus fréquentes chez les filles (Tableau 1).

Les données du RNCE montrent par ailleurs une stabilité du taux d'incidence des cancers de l'enfant dans leur ensemble sur la période 2000-2014 (variation annuelle moyenne de -0,1% (-0,3%;0,2%)⁴).

² Site internet du RNCE : <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/statistiques-d-incidence/taux-d-incidence-de-2010-a-2014-par-groupe-diagnostique-et-par-tranche-d-age>. Consulté le 06/07/2021.

³ Site internet du RNCE : <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/statistiques-d-incidence/taux-d-incidence-de-2010-a-2014-par-groupe-diagnostique-et-par-tranche-d-age>. Consulté le 06/07/2021.

⁴ Site internet du RNCE : <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/statistiques-d-incidence/tendance-temporelle>. Consulté le 06/07/2021.

Tableau 1 : Taux d'incidence des tumeurs pédiatriques en France métropolitaine par groupe diagnostique et par classe d'âge (RNCE, 2010-2014)

Groupe diagnostique (ICCC-3)	0-14 ans			<1an		1-4 ans		5-9 ans		10-14 ans	
	N	ASR	SR	N	TI	N	TI	N	TI	N	TI
I. Leucémies	514	45,8	1,3	28	35,7	222	71,5	150	38,3	116	29,4
II. Lymphomes	184	14,7	1,9	0	1,1	24	7,5	54	13,8	106	27,1
III. Tum. du système nerveux central	442	38,5	1,2	30	38,9	142	46,0	146	37,2	124	31,8
IV. Tum. du système nerveux sympathique	142	13,9	1,2	56	72,8	68	21,7	14	3,4	6	1,5
V. Rétinoblastomes	48	4,7	1,1	20	25,8	26	8,2	2	0,5	0	0,0
VI. Tum. rénales	98	9,2	0,9	14	18,1	56	18,0	22	5,7	6	1,3
VII. Tum. hépatiques	20	1,8	1,3	6	6,8	10	3,0	2	0,5	2	0,7
VIII. Tum. malignes osseuses	82	6,5	1,0	0	0,5	4	1,5	22	5,5	56	14,4
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	112	9,8	1,2	12	16,6	38	12,0	32	8,0	30	7,8
X. Tum. germinales	60	5,2	0,9	12	15,8	12	3,7	10	2,4	28	7,0
XI. Mélanomes malins et carcinomes	64	5,1	0,7	2	2,1	6	2,1	12	3,0	44	11,4
XII. Autres tum. malignes	4	0,4	0,8	2	2,1	2	0,6	0	0,2	<1	0,1
Tous cancers	1770	155,5	1,2	180	236,3	608	195,8	464	118,3	518	132,5

Note : ICCC-3 : classification internationale des cancers de l'enfant, 3^{ème} édition ; N : nombre de cas ; ASR : taux d'incidence standardisé sur l'âge (en cas/million/an, réf. population mondiale) ; SR : sexe-ratio ; TI : taux d'incidence brut (en cas/million/an)

Récemment, l'équipe du RNCE a publié une étude donnant des chiffres de survie à 10 ans après le diagnostic d'une tumeur dans l'enfance (Poulalhon et al., 2020). Pour la période 2000-2015, celle-ci est estimée à 80,8% (80,3;81,3) tous cancers confondus. C'est pour le groupe des rétinoblastomes que le taux de survie est le plus élevé (99,1% (98,0;99,6)), tandis que pour les tumeurs du SNC, le pronostic est moins bon avec un taux de survie à 10 ans de 70,7% (69,6;71,8), correspondant au taux le plus faible parmi tous les groupes de cancers (Tableau 2). Cependant, au sein d'un même groupe, les taux de survie peuvent varier grandement selon les caractéristiques tumorales et le traitement administré (Poulalhon et al., 2020).

Tableau 2 : Taux de survie à 10 ans des tumeurs pédiatriques en France métropolitaine (CCOP, 2000-2015, Poulalhon 2020)

Groupes diagnostiques (ICCC-3)	N	Taux de survie à 10 ans (IC95%)	
I. Leucémies	7962	84,2	(83,4;85,1)
II. Lymphomes	3048	93,4	(92,4;94,2)
III. Tumeurs du système nerveux central	6955	70,7	(69,6;71,8)
IV. Tumeurs du système nerveux sympathique	2280	73,0	(71,0;74,8)
V. Rétinoblastomes	804	99,1	(98,0;99,6)
VI. Tumeurs rénales	1558	92,2	(90,7;93,4)
VII. Tumeurs hépatiques	289	82,3	(77,3;86,3)
VIII. Tumeurs malignes osseuses	1324	68,8	(66,1;71,4)
IX. Sarcomes des tissus mous et extra-osseux	1772	70,5	(68,2;72,6)
X. Tumeurs germinales, trophoblastiques et gonadiques	1049	93,0	(91,2;94,5)
XI. Mélanomes malins et autres tumeurs épithéliales	970	91,7	(89,6;93,4)
XII. Autres tumeurs malignes	62	80,3	(67,9;88,3)
Tous cancers	28 073	80,8	(80,3;81,3)

Note : ICC-3 : classification internationale des cancers de l'enfant, 3^{ème} édition ; N : nombre de cas diagnostiqués sur la période 2000-2015 ; IC95% : intervalle de confiance à 95%

Dans les paragraphes qui suivent nous reviendrons plus en détails sur les leucémies aiguës (LA) et les tumeurs du SNC, qui font l'objet de ce travail de thèse.

I.1.2.1. Les leucémies aiguës

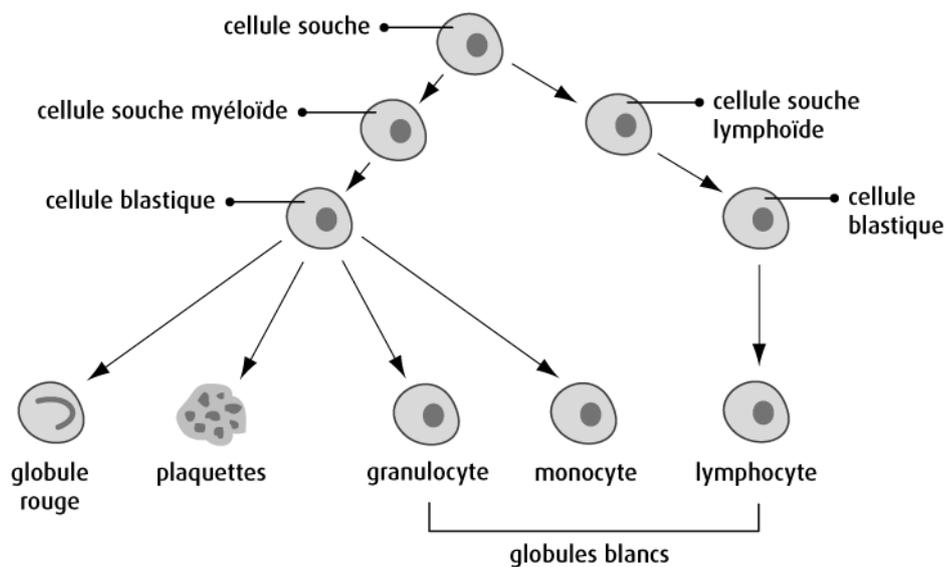
Les LA se caractérisent par la prolifération dans la moelle osseuse rouge de cellules hématopoïétiques jeunes, appelées *blast*es, dont la maturation est bloquée, et qui échappent à l'apoptose (mort cellulaire programmée). Il existe principalement deux types de LA : les LA lymphoblastiques (LAL, environ 85% des cas de LA) et les LA myéloïdes (LAM, environ 15% des LA).

Les LAL sont des tumeurs malignes qui touchent les lymphocytes. Les lymphocytes sont des cellules immunitaires qui prennent naissance dans la moelle osseuse à partir d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente (Figure 1). Deux types de lymphocytes sont produits et impliqués dans la réponse immunitaire adaptative: les lymphocytes B et les lymphocytes T. Les lymphocytes B naissent et se différencient dans la moelle osseuse en passant du statut de cellule B précurseur immature à celui de lymphocyte B mature naïf. Les progéniteurs des lymphocytes T quittent la moelle osseuse et passent dans le thymus pour s'y différencier en lymphocyte T mature naïf à l'image de ce qui se produit pour les lymphocytes B dans la moelle osseuse. Lors d'une LAL, un blocage se produit à un stade précoce de différenciation et les lymphocytes immatures prolifèrent au sein de la moelle osseuse, conduisant à un déficit de production de cellules matures

immunocompétentes et à l'apparition d'une LAL B ou d'une LAL T selon la lignée de lymphocytes touchée. Les LAL Pré-B sont celles issues de la lignée B pour lesquelles la différenciation du blaste est bloquée à un stade précurseur spécifique, avant maturité. Elles sont très majoritaires chez l'enfant (80% des LAL-B).

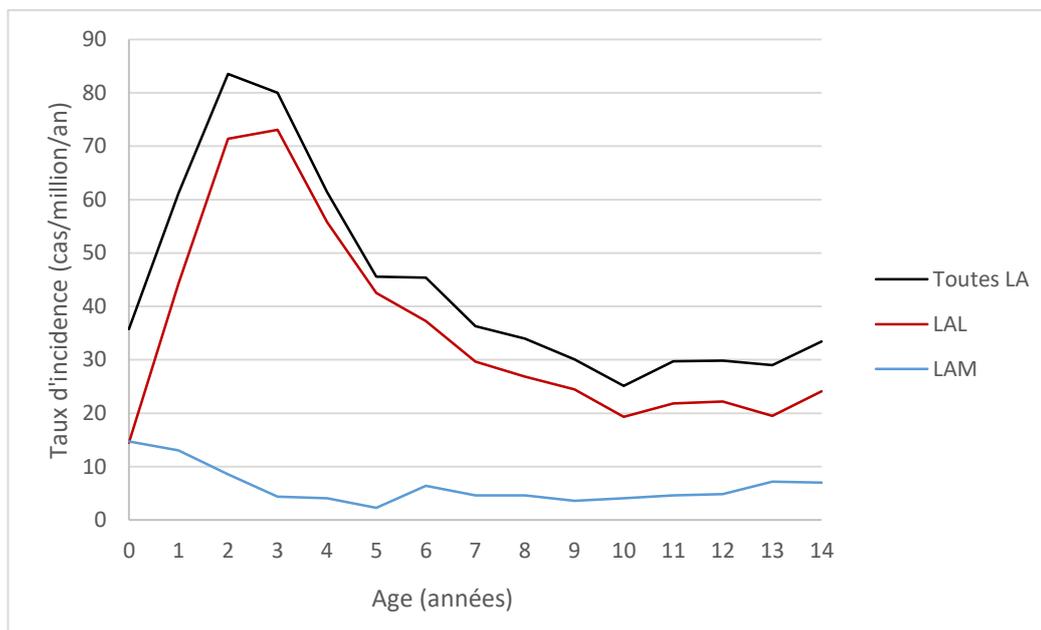
Comme pour la genèse de la lignée lymphoïde, certaines cellules souches hématopoïétiques pluripotentes de la moelle osseuse se différencient en progéniteurs myéloïdes communs aux lignées granulocytaire et monocytaire, érythrocytaire, et mégacaryocytaire. Les cellules précurseurs passent par différents stades de maturation avant de produire les cellules sanguines matures. Le blocage de la différenciation de ces précurseurs et la surproduction de blastes immatures dans la moelle osseuse conduit à l'apparition d'une LAM (Figure 1).

Figure 1 : Différenciation des cellules souches sanguines vers les lignées lymphoblastique et myéloblastique



Sur la tranche d'âge 0-14 ans, le taux d'incidence standardisé des LA est estimé à 45,4 cas/million/an, avec 35,8 cas/million/an pour les LAL et 6,5 cas/million/an pour les LAM, qui sont plus rares. Les LA présentent un pic d'incidence chez les enfants de 2 à 6 ans, retrouvé pour le sous-groupe des LAL, pour lequel les LAL Pré-B sont très majoritaires. Les LAM surviennent plus fréquemment chez les enfants de moins de 1 an (16 cas/million/an), tandis que le taux d'incidence pour ce sous-type est assez stable pour les enfants de 1-14 ans (moins de 10 cas/million/an).

Figure 2 : Taux d'incidence des principaux groupes de LA chez l'enfant selon l'âge en France⁵



Alors que la rémission est fréquente dans le cas des LAL (avec un taux de survie globale à 5 ans estimé à 90,0% et 88,3% à 10 ans), le pronostic est beaucoup moins bon pour les LAM (avec un taux de survie à 5 ans de l'ordre de 69,7% et 67,7% à 10 ans) (Poulalhon et al., 2020).

Quel que soit le type de LA, les thérapies reposent principalement sur la combinaison de plusieurs chimiothérapies. Lors de ces traitements, les cellules tumorales de la moelle osseuse sont détruites. Le traitement est également toxique pour les cellules saines, dont une partie est détruite. Le système immunitaire des enfants est alors très diminué, les rendant particulièrement sensibles aux infections. Ce traitement peut nécessiter une période d'hospitalisation en chambre stérile.

Dans de rares cas, une greffe de moelle osseuse est proposée pour induire à nouveau la production de cellules saines. Une chimiothérapie préventive est souvent administrée pour traiter les éventuelles métastases au niveau du système nerveux central⁶.

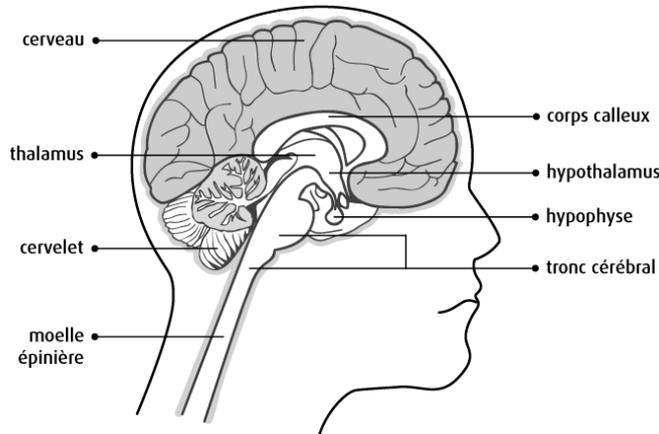
⁵ Site internet RNCE : <https://rnce.inserm.fr/index.php/fr/statistiques/statistiques-d-incidence/taux-d-incidence-de-2010-a-2014-par-groupe-diagnostique-et-par-tranche-d-age>. Consulté le 06/07/2021.

⁶ Site Internet Fondation ARC pour la recherche contre le cancer : <https://www.fondation-arc.org/cancer/leucemie-enfant/traitement-cancer>. Consulté le 06/07/2021.

I.1.2.2. Les tumeurs du SNC de l'enfant

On distingue habituellement trois grandes zones du système nerveux central : le cerveau, le cervelet et la moelle épinière (Figure 3).

Figure 3 : Les principaux éléments du système nerveux central⁷



Une tumeur cérébrale est dite « solide » car elle se caractérise par un amas de cellules anormales. La très grande majorité des tumeurs du SNC sont localisées dans la boîte crânienne, mais dans 10% des cas, ce sont les cellules de la moelle épinière qui se multiplient de manière anarchique (Desandes et al., 2014). On distingue principalement deux types de cellules du SNC : les neurones et les cellules gliales, notamment les astrocytes et les oligodendrocytes qui ont un rôle nutritif, protecteur et qui éliminent les déchets biologiques issus de l'activité des neurones (Vibert et al., 2019).

Environ 60% des tumeurs du SNC chez l'enfant sont des gliomes. Ce groupe est constitué de tumeurs hétérogènes, avec des types non malins et de bon pronostic, comme les astrocytomes pilocytiques (environ 20% des tumeurs du SNC chez l'enfant, et très rares chez l'adulte), et d'autres beaucoup plus rares et difficiles à soigner comme les gliomes infiltrants du tronc cérébral. Les astrocytomes pilocytiques ont le plus souvent une croissance lente. Ils peuvent se développer dans tout le SNC mais les localisations les plus courantes sont le cervelet, le tronc cérébral et les voies optiques.

Les tumeurs embryonnaires du SNC (tumeurs neuroectodermiques primitives (PNET), médulloblastomes, médulloépithéliomes et tumeurs rhabdoïdes teratoïdes atypiques (ATRT)), se développent à partir des cellules souches embryonnaires cérébrales, et représentent environ 20% de l'ensemble des tumeurs du SNC chez l'enfant. Les médulloblastomes, qui sont les tumeurs

⁷Site Internet Société canadienne du cancer : <https://www.cancer.ca/fr-ca/region-selector-page/?url=%2ffr-ca%2f>. Consulté le 06/07/2021.

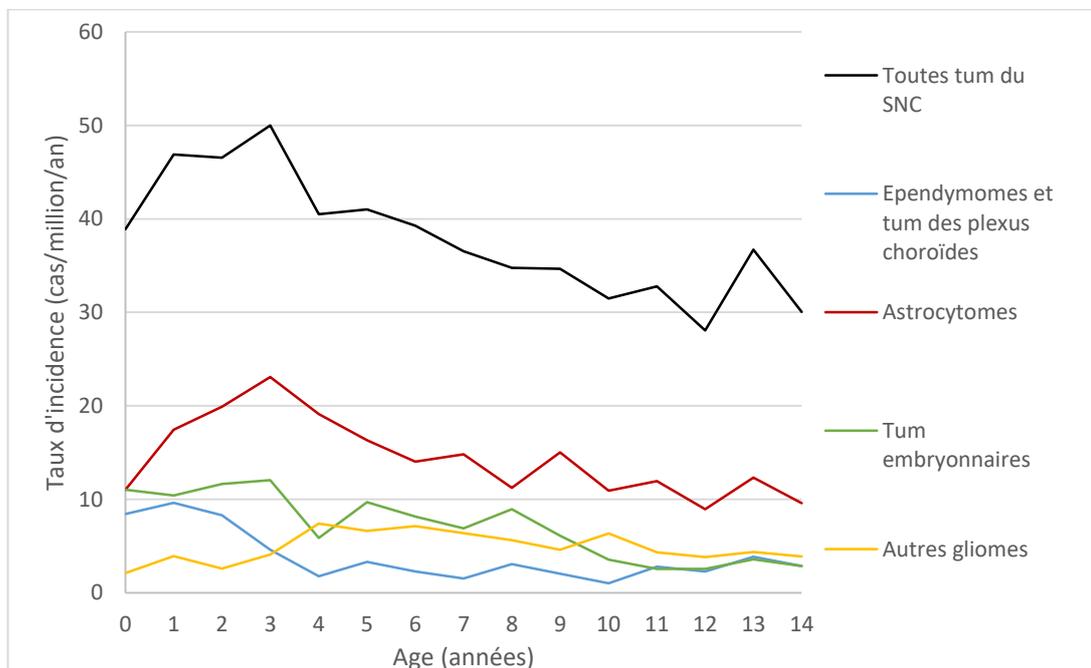
embryonnaires du SNC les plus fréquentes (74%), se développent au niveau du cervelet. Ce sont des tumeurs invasives qui peuvent métastaser dans tout le SNC par la voie du liquide céphalo-rachidien.

Enfin, environ 10% des tumeurs du SNC font partie de la catégorie des épendymomes et tumeurs des plexus choroïdes, qui dérivent de cellules spécialisées dans la production du liquide céphalo-rachidien. Ces cancers peuvent se développer n'importe où dans le SNC mais sont plus fréquemment retrouvés dans la fosse postérieure. Même si les épendymomes et tumeurs des plexus choroïdes proviennent de cellules gliales, ils sont considérés à part des gliomes car ils possèdent des caractéristiques histologiques spécifiques.

Dans la suite de ce manuscrit, nous nous intéresserons aux principaux groupes de tumeurs du SNC (groupe des gliomes, issu du regroupement des astrocytomes pilocytiques et d'autres gliomes, tumeurs embryonnaires du SNC, épendymomes).

Comme le montre la Figure 4, l'incidence des tumeurs du SNC est plus élevée chez les enfants de moins de 5 ans, de manière nette pour les astrocytomes, mais également pour les épendymomes et les tumeurs embryonnaires.

Figure 4 : Taux d'incidence des principaux groupes de tumeurs du SNC chez l'enfant selon l'âge



Pour rappel, les tumeurs du SNC sont la première cause de décès par cancer dans la population pédiatrique française. Le taux de survie global à 5 ans est de 73,8% (72,7;74,8) et 70,7% (69,6;71,8) à 10 ans. Ce taux est variable selon le type de tumeur (taux de survie à 10 ans de 69% pour les tumeurs embryonnaires du SNC, et 85% pour les astrocytomes (Poulalhon et al., 2020)) et le

pronostic est globalement moins bon chez les enfants de moins de 6 mois, pour lesquels on retrouve une forte proportion de tumeurs malignes de grande taille, et pour qui les traitements par radiothérapie sont contre-indiqués en raison des effets secondaires à long terme (Koob and Girard, 2014).

Les stratégies thérapeutiques mises en œuvre pour traiter les tumeurs du SNC sont des combinaisons entre l'exérèse chirurgicale, quand la localisation de la tumeur permet de respecter les tissus sains, la chimiothérapie et la radiothérapie.

Depuis peu, des thérapies ciblées, visant des anomalies biologiques des cellules tumorales impliquées notamment dans les voies de transduction de signaux, permettent d'inhiber la croissance de certaines tumeurs tout en limitant la toxicité globale du traitement⁸.

I.2. Etiologie des LA et des tumeurs du SNC de l'enfant

Même si certains facteurs de risque sont communs à plusieurs types de cancers, le fait que ces pathologies aient des caractéristiques histologiques très différentes et ne surviennent pas aux mêmes âges laisse penser qu'il peut exister des facteurs de risque spécifiques de certains types et sous-types de cancers.

I.2.1. Spécificités des enfants

L'enfant est un organisme en croissance, dont les cellules se multiplient et se différencient très rapidement. C'est le cas de toutes les cellules saines, et cela peut, le cas échéant, être également le cas des cellules tumorales, induisant ainsi le développement rapide d'un cancer. Des agents mutagènes agissant sur des oncogènes peuvent notamment provoquer des lésions qui vont très vite se répandre dans les cellules filles, si l'ADN modifié des cellules atteintes n'est pas soumis aux mécanismes normaux de réparation, qui sont pourtant multiples. Ces mutations peuvent également apparaître de façon fortuite, et initier le développement d'une tumeur.

Par ailleurs, les enfants peuvent avoir une sensibilité exacerbée vis-à-vis de certains facteurs environnementaux. Par exemple, il est admis que les enfants sont plus radiosensibles que les adultes. En effet, pour une même dose de radiations ionisantes (RI), une dose reçue pendant l'enfance entrainerait un risque plus élevé de cancer que si cette même dose était reçue à l'âge adulte, notamment pour les cancers dont on sait qu'ils peuvent être radio-induits, que ce soit chez l'adulte ou chez l'enfant en fonction des différents types de pathologies (leucémies, tumeurs du

⁸Site Internet Institut Gustave Roussy : <https://www.gustaveroussy.fr/fr/tumeurs-cerebrales>. Consulté le 06/07/2021

SNC, cancer de la thyroïde, cancer du sein ...). Le risque est d'autant plus élevé que les enfants sont jeunes lors de l'exposition (UNSCEAR, 2013). C'est notamment pour cette raison que la radiothérapie, qui fait intervenir des doses élevées de RI, n'est pas préconisée en première intention dans le traitement des cancers chez l'enfant, et n'est proposée qu'en l'absence d'alternative thérapeutique.

Lorsque l'on étudie l'étiologie des cancers de l'enfant, on s'intéresse généralement à la période autour du diagnostic, mais également à la période périnatale qui est considérée de manière consensuelle comme une période de vulnérabilité accrue fœtus en développement et le jeune enfant. Nous en tiendrons compte dans les études qui constituent cette thèse. Les effets des agents mutagènes peuvent être particulièrement importants à certains moments clés de la grossesse. Les premiers instants, mois, ou années de vie sont également cruciaux. Les phénomènes biologiques sous-jacents sont difficiles à cerner d'autant que les principaux travaux portant sur les fenêtres d'exposition clés dans la cancérogénèse chez l'enfant utilisent des modèles animaux, pour lesquels les durées de vie et l'organogenèse sont variables (Olshan et al., 2000).

A ce jour, seuls quelques facteurs de risque des cancers de l'enfant sont avérés. Nous développerons dans les paragraphes suivants les connaissances actuelles sur les facteurs de risque établis des LA et des tumeurs du SNC, ainsi que les facteurs suspectés d'être associés à ces cancers.

I.2.2. Facteurs de risque établis des LA et des tumeurs du SNC de l'enfant

La trisomie 21, certaines maladies génétiques comme l'ataxie telangiectasie, l'anémie de Fanconi, le syndrome de Bloom sont des facteurs de risque avérés des LA (Sommelet et al., 2009). Les syndromes de Li et Fraumeni, de Gorlin, de Turcot, et les neurofibromatoses sont des facteurs de risque des tumeurs du SNC (Johnson et al., 2014; Zimmerman et al., 2015). La neurofibromatose de type 1 prédispose plus particulièrement au risque d'astrocytome pilocytique (Sommelet et al., 2009).

Il est difficile de quantifier précisément la part des cancers de l'enfant attribuable aux maladies génétiques héréditaires, estimée autour de 5 à 10% (Spector et al., 2015). Les enfants présentant à la fois ces syndromes et des cancers sont très peu nombreux, ce qui rend les études difficiles à mettre en œuvre (Johnson et al., 2014; Zimmerman et al., 2015).

A côté de ces maladies génétiques, les études d'association pangénomiques (GWAS) ont mis en évidence des polymorphismes prédisposant à plusieurs types de cancers. C'est notamment le cas pour les gènes *ARID5B*, *IKZF1*, *CEPBE*, *CDKN2A* et *GATA3*, pour lesquels des polymorphismes (SNPs,

single nucleotide polymorphisms) sont associés au risque de LAL (Orsi et al., 2012; Papaemmanuil et al., 2009).

En dehors des facteurs génétiques, et de certaines chimiothérapies responsables de cancers secondaires, les RI à fortes doses sont le seul facteur de risque établi des cancers de l'enfant (Spector et al., 2015). Leur rôle dans le risque de LA et de tumeurs du SNC chez l'enfant seront traitées dans la Partie II du manuscrit.

I.2.3. Facteurs de risque suspectés des LA et des tumeurs du SNC de l'enfant

Caractéristiques de naissance

Des études suggèrent que les enfants ayant des malformations congénitales sont plus susceptibles de développer un cancer, et notamment une tumeur du SNC pendant l'enfance (Johnson et al., 2014; Rudant et al., 2013; Spector et al., 2015). Une association faible mais statistiquement significative entre l'incidence des tumeurs du SNC de l'enfant et les antécédents de cancer (tous types confondus) chez les apparentés de premier et second degré déclarés par la mère a été retrouvée en France (Vidart d'Egurbide Bagazgoitia et al. 2019). Les tumeurs du SNC sont plus spécifiquement associées aux antécédents familiaux de tumeur du SNC et cette association est plus forte lorsque ces tumeurs ont été diagnostiquées chez les apparentés de premier degré (père et mère).

Le risque de LA parmi les enfants porteurs de malformations congénitales (hors trisomie 21), a été étudié dans plusieurs études, avec des résultats hétérogènes. Notons toutefois que dans une étude basée sur des données françaises les mères des enfants atteints de LA rapportaient plus fréquemment la présence de malformations congénitales que les mères des enfants du groupe contrôle (OR=1,5 (1,0;2,4) (Rudant et al., 2013). Cette étude montre également un sur-risque de LAL chez les enfants issus de parents ayant eu recours à des traitements contre l'infertilité (OR=1,9(1,3;2,8)).

Certaines caractéristiques de naissance, telles qu'un poids de naissance élevé ou un âge maternel à la naissance plus élevé, ont été associées dans plusieurs études au risque de LA, et notamment de LAL (Petridou et al., 2019) et de LAM chez les nourrissons (Panagopoulou et al., 2020). Plusieurs études suggèrent également une augmentation du risque de tumeur du SNC chez l'enfant (Johnson et al., 2014).

Consommations parentales

La consommation de tabac est le facteur de risque de cancer chez l'adulte le mieux documenté à ce jour. La fumée du tabac contient au moins 60 composants cancérigènes (benzène, butadiène, HAP (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques),...). Les cellules somatiques et germinales peuvent être endommagées par ces composés, notamment par méthylation de l'ADN. Par ailleurs, on sait que plusieurs de ces composés cancérigènes peuvent traverser la barrière placentaire, ce qui a conduit à mener des études sur les expositions *in utero*.

D'après une revue de 2010, les associations observées entre la consommation parentale de tabac et les LA étaient faibles mais robustes, plutôt en faveur d'un lien entre l'incidence des LAM et le tabagisme paternel en période périconceptionnelle (Eden 2010).

Dans une méta-analyse plus récente qui rassemblait 20 études, la consommation maternelle de tabac pendant la grossesse n'était pas liée au risque de LAL ou de LAM dans l'enfance (Klimentopoulou et al., 2012). Dans une autre méta-analyse, le risque de LAL apparaissait lié au tabagisme paternel en période péri-conceptionnelle (Milne et al., 2012). Plus récemment, le Consortium international sur les leucémies autres cancers de l'enfant (CLIC) a également mis en évidence une augmentation du risque de LAM avec le tabagisme maternel pendant la grossesse, uniquement chez les mères d'origine hispanique (Metayer et al., 2016).

Plusieurs études cas-témoins ont considéré le lien entre la consommation parentale (maternelle ou paternelle) de tabac et le risque de tumeur du SNC, et aucune ne montrait d'association consistante (Johnson et al., 2014).

Un rôle possible de la consommation d'alcool par la mère pendant la grossesse dans la survenue de LA chez l'enfant a été suggéré dans plusieurs études, en particulier pour les LAM (Eden, 2010; Latino-Martel et al., 2010).

Deux études poolées menées par le CLIC ont étudié le risque de LAL et de LAM en lien avec la consommation maternelle de café et de thé pendant la grossesse (Milne et al. 2018, Karalexi et al. 2019). Des associations positives avec la consommation de café étaient retrouvées pour les deux types de LA, tandis qu'il n'y avait pas de lien ni d'interaction avec la consommation de thé (Karalexi et al., 2019).

Une consommation de vitamines (et notamment de folates) adaptée pendant la grossesse pourrait, entre autres, diminuer le risque de LA dans l'enfance (Metayer et al., 2014). Les résultats concernant les LAM sont plus nuancés.

Les résultats concernant les tumeurs du SNC sont limités et ne permettent pas de conclure à une diminution du risque de ces tumeurs avec la supplémentation vitaminique de la mère pendant la grossesse (Johnson et al., 2014).

Facteurs infectieux

L'exposition à des agents infectieux pendant l'enfance en lien avec la survenue de LAL a été bien étudiée.

Deux hypothèses sont principalement avancées à ce sujet. Selon Léo Kinlen, la survenue de certains cas de leucémies de l'enfant dans des zones particulièrement isolées pourrait être une conséquence rare de micro-épidémies virales, favorisées par des mouvements de population massifs et/ou inhabituels. Cette hypothèse fait suite à plusieurs études réalisées dans des zones isolées ayant connu des mouvements de population importants et bien documentés (Kinlen, 2012). Selon cette hypothèse, la population initiale n'aurait pas un système immunitaire adapté pour répondre aux infections portées par la seconde.

Plusieurs autres études, réalisées à grande échelle et ne se limitant pas aux zones rurales isolées, ont décrit les variations spatiales de l'incidence des LA de l'enfant en lien avec des indicateurs de mouvements de population. Dans l'ensemble, y compris en France, ces études mettaient en évidence des taux d'incidence de LA de l'enfant plus élevés dans les zones géographiques au sein desquelles la variation de population entre 2 recensements était plus importante (Bellec et al., 2008; Lupatsch et al., 2015; Swiss Paediatric Oncology Group et al., 2016).

Une seconde théorie avance l'idée qu'un manque de stimulation précoce du système immunitaire pourrait conduire à une réaction immunitaire inadaptée en cas de contacts plus tardifs avec des agents infectieux (Greaves, 2018).

A ce jour, aucun agent infectieux particulier n'a été identifié mais diverses métriques liées aux expositions précoces aux infections ont été considérées, concernant des facteurs de développement et de fortification du système immunitaire. Dans les études du CLIC, par exemple, l'allaitement prolongé, la mise en collectivité précoce et l'exposition répétée à des infections banales avant l'âge de 1 an étaient inversement associés au risque de LAL. Le rang de naissance était également associé négativement au risque de LA de l'enfant (Rudant et al., 2015). Une autre étude du CLIC portant sur le contact précoce avec des animaux de ferme et des animaux domestiques (chiens et chats) montrait également une association négative avec le risque de LA, étayant encore une fois l'hypothèse selon laquelle la stimulation précoce du système immunitaire pourrait être un facteur protecteur pour ce type de cancer (Orsi et al., 2018).

Dans la même idée, même si cela n'a pas encore été montré de manière robuste, certaines études ont montré que les infections maternelles pendant la grossesse pourraient augmenter le risque de tumeur du SNC de l'enfant, tandis que les infections précoces avant l'âge de 1 an seraient associées négativement à ces cancers (Johnson et al., 2014).

Facteurs environnementaux

Les facteurs de risque environnementaux suspectés des cancers de l'enfant sont nombreux et leur étude est complexe. Elle peut se faire en utilisant des questionnaires rétrospectifs, dans des études cas-témoins avec interview par exemple, ou en utilisant des mesures géolocalisées et des enregistrements systématiques dans des études qui ont l'avantage de ne pas faire appel à la mémoire et à l'appréciation des individus, mais qui nécessitent de grandes campagnes de mesures précises concernant les expositions étudiées, ainsi qu'une bonne géolocalisation des individus, par exemple à leur adresse de résidence.

L'exposition aux pesticides a fait l'objet de nombreuses études sur le risque de LA de l'enfant. L'exposition professionnelle maternelle aux pesticides pendant la grossesse apparaissait liée au risque de LAM mais pas de LAL dans une étude une étude poolée du CLIC complétée par une méta-analyse (Bailey et al., 2014). L'utilisation domestique de pesticides préconceptionnelle et pendant la grossesse était liée au risque de LAL et de LAM dans une analyse poolée du CLIC (Bailey et al., 2015). Ces résultats étaient confortés par les données ultérieures (Van Maele-Fabry et al., 2019).

La littérature est moins importante sur les tumeurs du SNC. La méta-analyse de Chen et al. portant sur l'utilisation résidentielle d'insecticides et d'herbicides ne montrait pas d'association avec le risque de tumeur du SNC (5 études (Chen et al., 2015)). Une méta-analyse de 18 études, publiée en 2017, faisait état quant à elle d'une association positive entre l'utilisation de pesticides ou d'insecticides à l'intérieur et à l'extérieur de la maison, et le risque de tumeur du SNC, et plus particulièrement de gliome (Van Maele Fabry 2017). De même, en 2018, une analyse poolée de deux études françaises a montré une association positive entre l'utilisation résidentielle de pesticides (et notamment d'insecticides) par la mère pendant la grossesse, et le risque de tumeur du SNC (Vidart d'Egurbide Bagazgoitia et al., 2018).

Les expositions environnementales aux pesticides liées aux activités agricoles ont été peu étudiées mais une récente étude écologique menée dans l'équipe EPICEA faisait état d'une augmentation du taux d'incidence des LAL, et pas des LAM, en lien avec l'augmentation de la densité de vignes dans les communes françaises (Coste et al., 2020).

Il a été démontré que les substances pesticides étaient susceptibles de passer la barrière placentaire, certaines ayant été retrouvées dans du sang de cordon ou dans le méconium de nouveaux nés (Ostrea et al., 2009). Il est également possible qu'elles puissent traverser la barrière hémato-encéphalique lors de son développement.

L'exposition au benzène et aux HAP, qui sont des substances notamment émises par le trafic routier, constitue un facteur de risque suspecté des LA de l'enfant. Suite à la mise en évidence d'un lien entre les LAM de l'adulte et l'exposition professionnelle au benzène (classé comme Cancérogène Certain par le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) depuis 1982), le rôle de l'exposition au trafic routier, source de benzène, dans le risque de LA de l'enfant a fait l'objet de plusieurs études dans différents pays. Bien que basées sur des indicateurs d'exposition variés (distance à la route la plus proche, longueur de route et/ou densité de trafic à proximité de la résidence, ou encore concentration en NO₂ et en benzène dans l'air), la plupart des études ont conclu à une association positive. Les méta-analyses récentes ont confirmé ces résultats (Carlos-Wallace et al., 2016; Filippini et al., 2015).

L'étude française menée sur le sujet faisait état d'une incidence plus élevée de LAM chez les enfants ayant une forte densité de routes à fort trafic à proximité du domicile, mais le nombre de cas restait faible pour conclure fermement sur ce type de LA (Houot et al., 2015). Cette même étude suggérait une association spécifique entre les LAM et les niveaux de benzène en Ile-de-France. Le lien avec l'exposition aux oxydes d'azotes et aux particules fines (PM) est également suspecté à ce jour.

L'exposition parentale aux HAP en période périconceptionnelle a également été associée dans plusieurs études à une augmentation du risque de LA (pour le benzène (Schüz and Erdmann, 2016)).

Les travaux sur les tumeurs du SNC sont moins nombreux. Les premières études menées avant ou au début des années 2000 avaient des conclusions incertaines (Raaschou-Nielsen et al., 2008). Très récemment, une étude en cohortes de naissances réalisée au Canada a suggéré une augmentation du risque d'astrocytome avec des niveaux plus élevés de PM_{2,5}. L'exposition était estimée selon la commune de résidence de l'enfant à la naissance (Lavigne et al., 2017). Selon des études américaines basée sur la géolocalisation des routes et des habitations, l'exposition aux agents polluants liés au trafic routier serait positivement associée au risque de certains types de SNC (astrocytomes, PNET, medulloblastomes) (Danysh et al., 2016; Von Ehrenstein et al., 2016). De même, dans une étude cas-témoins danoise disposant de l'historique résidentiel, les concentrations en benzène estimées de façon cumulée pendant la grossesse et pendant l'enfance

semblaient associées positivement au risque de médulloblastome et d'astrocytome. Le nombre de cas de tumeurs du SNC inclus dans cette étude était toutefois assez limité (259 astrocytomes, 140 médulloblastomes) et les estimations trop imprécises pour pouvoir conclure fermement (Raaschou-Nielsen et al., 2018).

L'exposition parentale aux HAP en période périconceptionnelle a également été associée dans plusieurs études à une augmentation du risque de tumeurs du SNC (Johnson et al., 2014).

Nous avons vu précédemment que les RI à fortes doses sont un facteur de risque avéré des cancers de l'enfant, y compris des LA et des tumeurs du SNC. Chaque individu est également exposé à des RI d'origine naturelle (RIN). Ces radiations, de plus faibles doses, constituent le facteur d'intérêt de cette thèse.

Au cours des quinze dernières années, 8 études menées dans différents pays européens se sont intéressées à l'association entre exposition aux RIN et incidence des LA ou des tumeurs du SNC de l'enfant. Globalement, leurs résultats étaient nuancés. Une grande étude anglaise mettait en évidence un lien entre l'exposition aux RIN autour de la naissance et risque de LA chez l'enfant, non retrouvé dans d'autres travaux, et notamment dans une étude française menée précédemment dans l'équipe EPICEA, qui considérait l'exposition autour du diagnostic (Demoury et al., 2017; Kendall et al., 2013). Les études concernant les tumeurs du SNC étaient moins nombreuses et n'étaient pas en faveur d'une association avec l'exposition aux RIN, quelle que soit la période considérée pour estimer les expositions.

Nous reviendrons plus largement sur les caractéristiques des RI, et sur le lien entre les différents niveaux et contextes d'exposition et le risque de LA et de tumeur du SNC dans la Partie II de ce manuscrit.

Sachant que les RI à fortes doses sont un facteur de risque avéré des cancers de l'enfant, on peut se poser la question de l'effet des rayonnements non-ionisants, et en particulier des champs électromagnétiques à extrêmement basse fréquence. Certains travaux, repris dans deux méta-analyses publiées en 2000, ont montré une augmentation du risque de LA avec un risque relatif de l'ordre de 2 associé à la proximité des lignes à haute tension et pour les niveaux de champ magnétique les plus élevés (supérieurs à 0,3-0,4 μ T) (Ahlbom et al., 2000; Greenland et al., 2000). Cependant, le nombre d'enfants résidant à proximité des lignes à haute tension à plus fort voltage était très réduit (de l'ordre de 2 pour 1 000), et aucun élément biologique ne permet à ce jour de faire le lien entre l'exposition aux champs magnétiques et le risque de LA de l'enfant. Sur la base des résultats des études épidémiologiques, le CIRC a classé les champs magnétiques comme

Cancérogènes possibles pour l'Homme (groupe 2B). Le rôle des champs magnétiques dans les LA de l'enfant reste discuté, les résultats des méta-analyses les plus récentes montrant des associations moins nettes que les précédentes (Amoon et al., 2018; Kheifets et al., 2010).

I.3. Hypothèses de recherche et objectifs de la thèse

A ce jour, les RI à forte dose sont le seul facteur de risque environnemental avéré des cancers de l'enfant.

L'objectif de cette thèse était d'étudier l'impact des RIN (rayons gamma et radon) dans la survenue de LA et de tumeur du SNC chez l'enfant de moins de 15 ans en France métropolitaine.

Alors qu'une première étude menée par l'équipe EPICEA n'a pas montré d'association entre l'incidence des LA et les niveaux de RIN dans les communes de résidence au moment du diagnostic, la première hypothèse testée dans ce travail est celle d'une augmentation du risque de LA chez les enfants résidant au moment de leur naissance dans les communes ayant les plus forts niveaux de RIN. Dans un premier temps, nous avons mené une étude en cohortes incluant toutes les naissances domiciliées en France métropolitaine entre 1990 et 2009.

La deuxième hypothèse à laquelle nous nous sommes intéressés est celle d'une association positive entre l'exposition aux RIN et la survenue de tumeurs du SNC chez l'enfant. Nous avons testé l'hypothèse d'une augmentation des taux d'incidence des tumeurs du SNC avec les niveaux de RIN dans les communes de résidence des enfants au moment du diagnostic (sur la période 2000-2012).

Dans ces deux études, l'exposition cumulée de la naissance au diagnostic sera estimée, selon les niveaux d'exposition à la naissance (pour les LA) et au diagnostic (pour les tumeurs du SNC).

Le second chapitre de cette thèse sera consacré à la présentation des connaissances actuelles sur les rayonnements ionisants. Nous verrons que les travaux concernant les expositions à des doses modérées et/ou fortes apportent de l'information quant au risque associé à l'exposition à des RI de plus faibles doses, pour lesquelles les conclusions sont discutées.

Nous présenterons les différentes sources de données, et les méthodes utilisées dans nos travaux sur les LA et sur les tumeurs du SNC.

Nous exposerons ensuite les résultats de nos deux études, au fil des analyses principales et de sensibilité que nous avons jugées pertinentes de réaliser.

Les dernières parties seront consacrées à la discussion et à la mise en perspective de ces résultats vis-à-vis des autres études ayant porté sur le lien entre l'exposition aux RIN et les LA et les tumeurs du SNC.

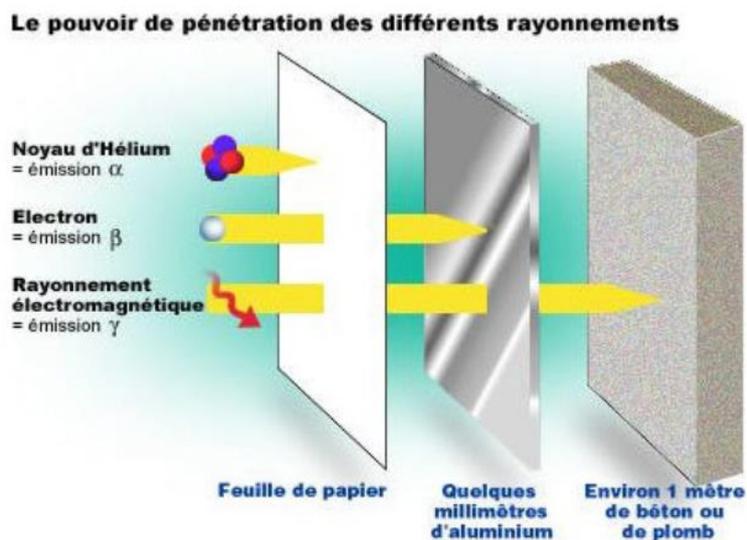
Partie II Radiations ionisantes et cancers de l'enfant

II.1. Qu'est-ce qu'un rayonnement ionisant ?

La radioactivité est un phénomène naturel par lequel certains atomes appelés radionucléides sont dans un état excité et se libèrent de leur surplus d'énergie en produisant un rayonnement. Un rayonnement ionisant est un rayonnement possédant une énergie suffisante pour transformer les atomes qu'il traverse en ions, en leur « subtilisant » un ou plusieurs électrons. La matière est ainsi rendue instable, radioactive, et chaque atome va tendre vers un état plus stable en émettant des rayonnements de type alpha, beta, X ou gamma, selon la particule émise.

L'énergie dégagée dépend du type de rayonnement, et sa pénétration au sein de la matière est variable. Les rayons alpha, qui émettent un noyau d'hélium, sont arrêtés par une simple feuille de papier, tandis qu'il faut un mètre de béton ou de plomb pour éviter la traversée d'un rayon X ou gamma, qui correspond à l'émission de photons (Figure 5).

Figure 5 : Capacité de pénétration des différents types de rayonnements ionisants⁹



Nous pouvons être en contact avec ces rayonnements par voie externe ou par voie interne. Dans le premier cas, nous parlons d'irradiation, et dans le second, de contamination.

⁹Site Internet IRSN : <https://www.irsn.fr>. Consulté le 06/07/2021.

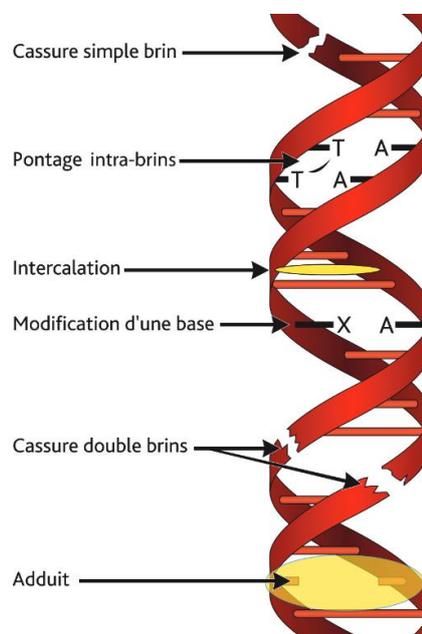
L'énergie générée par les rayonnements ionisants peut entraîner des lésions cellulaires. On distingue deux types d'effets biologiques :

- les effets *déterministes*, dus à une forte irradiation, qui provoquent des lésions chez tous les sujets exposés. Celles-ci peuvent se manifester de façon visible immédiatement ou à plus long terme selon les organes touchés (brûlures cutanées, cataracte...). Certains effets sont réversibles, mais si l'irradiation est trop forte, les cellules et la structure même de l'organisme sont détruites, ce qui peut conduire au décès.
- Les effets *stochastiques* ou *aléatoires*, qui sont les effets dont la probabilité d'apparition dépend de la dose de RI reçue. Ils apparaissent en général plusieurs années après l'exposition.

Les cancers sont un des effets stochastiques des RI.

L'ADN des cellules irradiées peut être touché de plusieurs manières : il peut subir des cassures, des modifications de bases azotées, des intercalations de bases qui modifient sa séquence, des pontages intra-brin ou bien encore des adduits, qui résultent de la fixation d'une molécule à un site de l'ADN par liaison covalente, pouvant modifier l'expression des gènes et participer à la cancérogénèse (Figure 6).

Figure 6 : Lésions possibles de la molécule d'ADN d'une cellule irradiée ou contaminée¹⁰



¹⁰Site Internet Groupement d'Intérêt Public Seine Aval : <https://www.seine-aval.fr/wp-content/uploads/2010/05/2-2-Genotox.pdf>

Si certaines cellules mutées échappent aux mécanismes de réparation de l'ADN, ou bien si elles ne sont pas en capacité de réparer les lésions causées par les RI, la mutation peut être transmise à toutes leurs cellules filles.

II.2. Unités de dosimétrie

Les unités permettant de quantifier les RI, sous leur aspect physique ou au regard de leur impact biologique, sont nombreuses et doivent être explicitées.

Les effets des RI dépendent de la dose d'irradiation ou de contamination, mais aussi de la nature du rayonnement (plus ou moins pénétrant), des modalités d'exposition (interne ou externe), et de l'organe ou du tissu atteint.

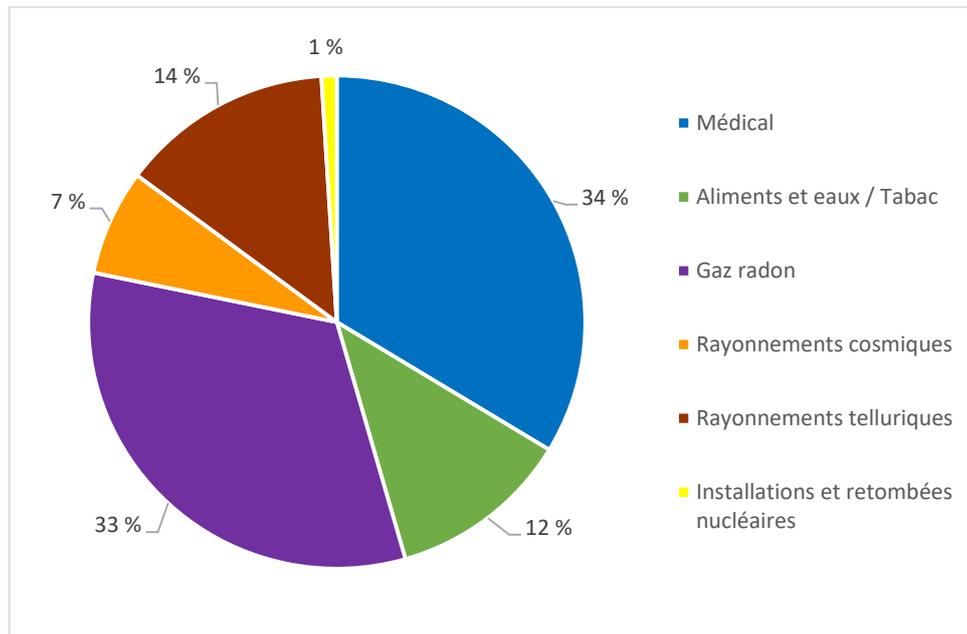
En premier lieu, la *dose absorbée*, qui se mesure en *Gray* (Gy, ou Joules/kg), correspond à la quantité d'énergie cédée par le rayonnement et absorbée par la matière. Ensuite, on peut calculer la *dose équivalente*, en *Sievert* (Sv), qui quantifie la quantité de RI traversant la matière selon le type de rayonnement (alpha, beta, gamma, X...). Notons que pour les rayonnements gamma, on utilise aussi bien le Gray que le Sievert pour quantifier l'exposition. En effet, la dose équivalente reçue par le corps humain peut être considérée comme égale à la dose absorbée car ces rayons sont très pénétrants. Enfin, selon la fragilité et la radiosensibilité de l'organe atteint par le rayonnement (c'est-à-dire l'excès de risque relatif observé par unité d'exposition), on pondère la dose équivalente et on calcule *une dose efficace*, elle aussi donnée en Sievert. On peut calculer une dose efficace « corps entier » en sommant les doses efficaces pour les différents organes.

Pour avoir un ordre d'idée des valeurs des doses absorbées qui entraînent des lésions, on note par exemple des rougeurs sur la peau et une atteinte des cellules sanguines pour une valeur de 1 Gy, des brûlures et des lésions du cristallin au-delà de 5 Gy. Chez l'homme, au-delà de cette dose, les gonades sont atteintes de manière irréversible¹¹.

En moyenne, selon l'Institut de Radioprotection et Sûreté Nucléaire (IRSN), la population générale française est exposée à une dose efficace de RI de 4,5 mSv/an (IRSN, 2015). On estime que 35% de cette dose sont d'origine médicale, à visée thérapeutique ou diagnostique (Figure 8). L'exposition restante est d'origine naturelle : le gaz radon présent dans l'air compte pour 32% de l'exposition totale et les rayons gamma, d'origine tellurique et cosmique, comptent à hauteur de 14% et 7%, respectivement. L'exposition par contamination issue de l'alimentation (eaux et aliments) et du tabac représente 12% du total, comme le montre la Figure 7.

¹¹ Site Internet IRSN : <https://www.irsn.fr>. Consulté le 06/07/2021.

Figure 7 : Bilan de l'exposition moyenne aux RI de la population française (enfants et adultes)¹²



Par ailleurs, certains individus ont été exposés à de fortes doses de RI, lors d'essais d'armes nucléaires ou d'accidents nucléaires ou dans le cadre de cures de radiothérapie par exemple.

Les travaux réalisés dans le domaine de la radioprotection montrent que les connaissances des effets des RI à fortes doses servent de base à l'extrapolation du savoir sur les effets des RI à des doses plus faibles, comme les RIN.

Dans ce qui suit, nous présenterons rapidement, dans un premier temps, l'état des connaissances actuelles sur les effets des RI à doses élevées en considérant les expositions aux RI dues aux bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki d'une part, et les radiations médicales à visée thérapeutique, d'autre part. Nous pourrions également nous appuyer sur les études concernant les radiations médicales à visée diagnostique, pour lesquelles les doses sont plus faibles mais généralement bien documentées.

Nous étudierons ensuite le lien potentiel entre les expositions aux RIN et l'incidence des LA et des tumeurs du SNC de l'enfant, question qui constitue le cœur de ce travail.

L'exposition individuelle aux RIN via des aliments ou de l'eau contaminés ne sera pas prise en compte dans ce travail. Cette voie d'exposition peut certes conduire à des variations inter-individuelles non négligeables d'exposition aux RIN mais nous ferons l'hypothèse que leur distribution chez les moins de 15 ans est globalement homogène sur tout le territoire français et

¹² IRSN. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants. 2021.

varie de façon sensiblement plus importante entre sujets d'une même unité géographique, même petite, qu'elle ne varie entre populations d'unités géographiques distinctes.

II.3. Radiations ionisantes issues des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki

La première étude à s'être intéressée aux effets des expositions faisant suite aux bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki en 1945 est la Life Span Study (LSS). Elle assure le suivi des survivants et fournit des observations régulièrement actualisées. Cette cohorte porte sur des individus ayant été exposés à une étendue très importante de doses de rayons gamma délivrées très brièvement et qui ont pu être quantifiées de façon très précise selon la position individuelle des personnes lors de l'impact des bombardements atomiques. Les débits de dose (« quantités instantanées ») de RI étaient très élevés pour de nombreux sujets et ont provoqué un grand nombre de décès immédiats (entre 90 000 et 200 000). La cohorte des 86 600 survivants, qui ont été exposés à des doses relativement plus faibles, mais qui restent non négligeables, et dont on a pu reconstituer la dose d'exposition de manière précise, permet de rassembler de très nombreuses informations concernant les relations dose-risque pour les cancers radio-induits au cours de la période d'étude.

Cependant, la population japonaise n'est peut-être pas comparable à la population eurasienne en termes de susceptibilité au cancer. On trouve notamment dans cette population un fort taux de cancers de l'estomac, et un taux plus faible de cancers du sein chez la femme que dans les pays européens. De plus, on ne peut écarter l'hypothèse du « healthy survivor effect », qui correspond à l'idée que les survivants des bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki pourraient être des personnes *a priori* en meilleure santé et potentiellement moins à-même de développer des pathologies, cancéreuses ou non (Wakeford, 2013).

II.3.1. Radiations ionisantes issues des bombardements japonais et risque de leucémie

Dans la cohorte de la LSS, 10 cas de leucémies ont été observés dans les années 50 chez des enfants de moins de 15 ans contre 1,6 attendus d'après les taux d'incidence nationaux japonais de cette époque. L'excès de risque relatif (ERR) de développement d'une leucémie était bien plus fort chez les sujets exposés jeunes. Cet excès de risque était le plus important dans les premières années suivant l'exposition, et diminuait régulièrement durant les 15 premières années. Il persistait cependant un excès de risque relatif (ERR) même 30 ans après l'exposition, quel que soit l'âge à l'exposition. Pour des enfants âgés de moins de 10 ans lors de l'exposition, l'ERR serait de l'ordre de 2 tout au long de la vie (Wakeford, 2013). Des données mises à jour sur la période 1950 – 2001

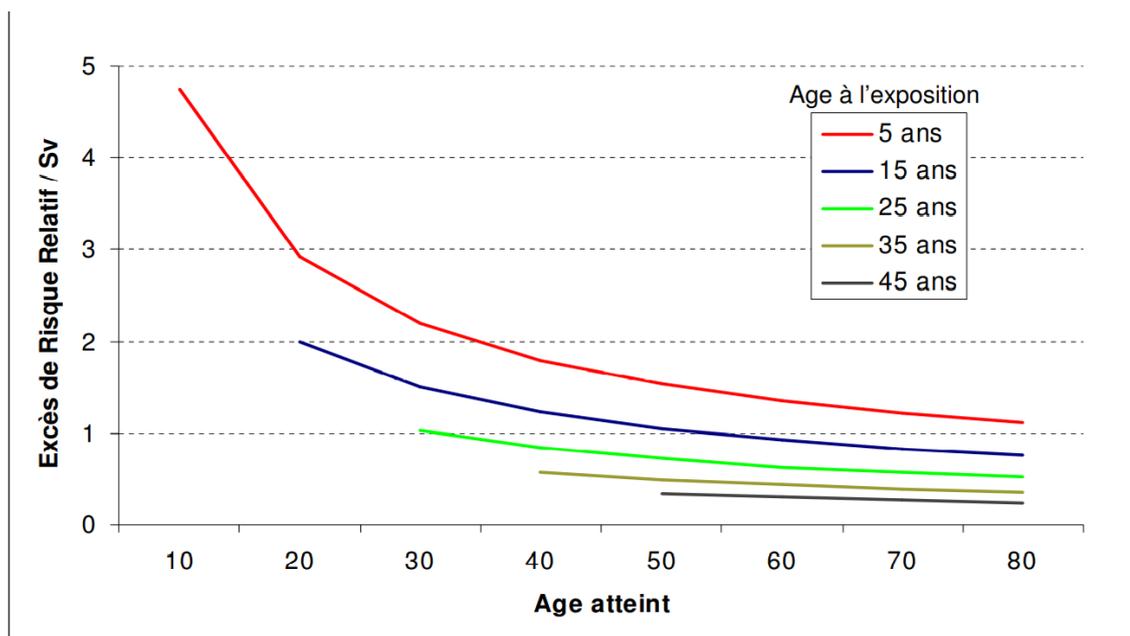
ont fait état de 312 cas de leucémie ($ERR=6,5/Gy$ (4,0;10,3)) pour les individus âgés de moins de 20 ans à l'exposition, et les analyses montraient à nouveau que le risque de développer une leucémie persistait tout au long de la vie, notamment pour les LAM (Hsu et al., 2013). A noter toutefois qu'il s'agissait de cancers développés dans l'enfance mais aussi à l'âge adulte. Cette précision est importante car on sait que les leucémies de l'enfant sont bien différentes de celles de l'adulte.

Au vu de l'excès de risque de leucémie après une exposition pendant l'enfance on peut s'interroger sur le risque associé à une exposition *in utero*. Environ 800 survivants ont reçu plus de 10 mGy au stade fœtal, la dose moyenne étant de 250 mGy. Aucune leucémie n'a été enregistrée parmi ces individus avant l'âge de 15 ans mais, le suivi ayant commencé en 1950, 5 ans après les bombardements, il est possible que certains cas de survenue précoce, s'ils existent, aient échappé au recensement.

II.3.2. Radiations ionisantes issues des bombardements japonais et risque de tumeur du SNC

Dans la cohorte de la LSS, le RR associé aux cancers solides (toutes localisations confondues) était supérieur à 1 quelle que soit la dose d'exposition, en comparaison avec des individus considérés comme non exposés (Brenner et al., 2003). Le risque de développer un cancer solide était d'autant plus élevé que l'exposition avait lieu à un âge jeune. Il n'y avait pas d'information quant au risque de développer spécifiquement une tumeur du SNC (Figure 8, (Preston et al., 2012)).

Figure 8 : Risque de décès par cancer solide selon l'âge atteint, pour différents âges à l'exposition



(Life Span Study, d'après Preston et al 2003)

Un temps de latence entre l'exposition et le développement des cancers était observé. On peut se poser la question de savoir s'il s'agissait réellement d'un temps entre l'exposition et l'initiation de la maladie ou plutôt d'une période de progression du cancer avant son diagnostic.

Là encore, on peut s'interroger sur le risque de tumeur du SNC après une irradiation *in utero*. L'étude de Preston et al. concernant le risque de tumeur solide suite à une exposition *in utero* ou avant 6 ans a rapporté des excès de risque relatifs de 1,0 (0,2 ; 2,3) et 1,7 (1,1 ; 2,5), respectivement. L'excès de risque absolu était plus élevé chez les sujets exposés jeunes que chez les sujets exposés *in utero*, mais le risque était présent pour les deux populations. Cependant, les cancers solides étaient répertoriés rétrospectivement parmi la population âgée de 50 ans, et non spécifiquement chez l'enfant (Preston et al., 2008).

Ces études fournissent des arguments en faveur du fait que plus les jeunes enfants sont jeunes, plus ils sont radiosensibles et susceptibles, en cas d'exposition aux RI, de développer des cancers radio-induits tout au long de leur vie, notamment avant l'âge adulte. Les données concernant les expositions *in utero* sont moins fournies et des recherches sont encore nécessaires pour conclure.

II.4. Radiations ionisantes d'origine médicale

II.4.1. Radiations ionisantes à visée thérapeutique

De fortes doses de RI peuvent être administrées à des fins thérapeutiques, le plus souvent de manière fractionnée.

L'objectif de la radiothérapie externe classique est de délivrer des RI de haute énergie (rayons X) afin de détruire les cellules malades. Les RI sont envoyées sur la zone souhaitée, dont la localisation peut être connue le plus précisément possible grâce à des techniques d'imagerie. Cependant, les tissus sains avoisinants et l'organisme entier sont tout de même exposés et des séquelles ou des pathologies secondaires peuvent apparaître. Au vu des risques encourus, la radiothérapie est désormais indiquée uniquement dans le traitement de pathologies cancéreuses. L'irradiation des tumeurs bénignes, considérée comme solution thérapeutique dans la première moitié du 20^{ème} siècle, n'est plus utilisée aujourd'hui.

Les doses reçues et les zones d'irradiation sont en général bien documentées dans les dossiers médicaux, ce qui permet d'évaluer de manière précise l'exposition des individus aux RI, et de répertorier leurs éventuelles séquelles.

Près de 50% des patients traités pour un cancer subissent une ou plusieurs cures de radiothérapie (INCa¹³). Ce taux est plus faible chez les enfants, pour lesquels on préconise l'exérèse chirurgicale quand elle est possible et la/les chimiothérapies, adjuvantes ou intensives, surtout chez les moins de 6 ans (Koob and Girard, 2014). La dose globale d'exposition aux RI lors d'une cure de radiothérapie dépend du type de tumeur, dont certaines répondent mieux que d'autres à ce traitement. L'exposition globale est fractionnée sur plusieurs séances, ce qui diminue la toxicité des RI.

Globalement, le cumul des doses reçues lors d'une cure de radiothérapie peut être de plusieurs dizaines de Gray (Société Française de Radiothérapie Oncologique, 2007). En comparaison, ces doses cumulées, même si elles sont fractionnées, sont dans certains cas supérieures à celles reçues lors des bombardements japonais, et peuvent avoir des effets délétères à plus ou moins long terme.

II.4.1.1. Radiations ionisantes à visée thérapeutique et risque de leucémie

La plupart des études épidémiologiques portant sur le risque de LA chez des patients ayant subi des cures de radiothérapie ont rapporté un sur-risque de LA dans l'enfance. La plus forte augmentation du risque était observée environ 2 ans après l'exposition, résultat compatible avec les données de la LSS (Wakeford, 2013).

A noter toutefois que cette augmentation du risque de LA après traitement par radiothérapie n'était pas observée chez les enfants traités pour des hémangiomes (tumeurs vasculaires bénignes apparaissant dans la première année de vie). En effet, une étude réalisée sur environ 12 000 enfants traités majoritairement avant un an par irradiation au Ra-226 pour ce type de tumeur, Suède ne montrait pas de risque plus élevé de LA (tous âges), par rapport à la population générale. La dose estimée à la moelle osseuse était d'environ 100 mGy. Dans une seconde étude suédoise de grande taille, avec 14 500 enfants traités avant l'âge de 18 mois, la dose moyenne pondérée à la moelle osseuse a été estimée à 130 mGy, avec des variations intra-corporelles très importantes (Lundell and Holm, 1996). Il n'y avait pas d'évidence d'une association entre le traitement et le risque de décès par LA chez l'enfant (11 décès avant 10 ans, contre 9,8 décès attendus).

II.4.1.2. Radiations ionisantes à visée thérapeutique et risque de tumeur du SNC

Les études concernant le lien entre l'exposition thérapeutique aux RI et le risque de tumeur du SNC sont moins nombreuses.

¹³ Site Internet Institut National du Cancer : <https://www.e-cancer.fr>. Consulté le 06/07/2021.

Une cohorte rétrospective suivie par le Children's Cancer Study Group prenant en compte 6 644 enfants traités par radiothérapie pour des LAL et étudiant le risque de second cancer a montré un RR supérieur à 1 ($p < 0,05$) pour tous cancers et également pour les tumeurs du SNC dans leur ensemble ($p < 0,05$). Sur les 24 cas de cancers, 14 étaient des astrocytomes de haut grade ou des glioblastomes multiformes et 3 étaient des PNET (tumeurs embryonnaires du SNC). Les taux de seconds cancers étaient particulièrement élevés chez les enfants ayant été irradiés avant 5 ans dans le cadre du traitement de leur LA. Il n'est pas précisé dans l'étude si ces seconds cancers se déclaraient à l'âge adulte ou pendant l'enfance, mais, là encore, le type des tumeurs évoquées (à l'exception des PNET) laissait penser qu'il s'agissait principalement de tumeurs de l'adulte (Baysson et al., 2016; Neglia et al., 2006).

Dans une étude israélienne réalisée sur 10 000 enfants ayant été irradiés dans la zone crânienne pour le traitement de la teigne (tinea capitis), les participants irradiés pendant l'enfance présentaient des rapports de risque très élevés de tumeur du SNC, tels que des tumeurs de la tête et du cou touchant la gaine de myéline (gaine de protection des axones neuronaux), des méningiomes, et des gliomes (Ron et al., 1988). La très grande majorité de ces seconds cancers était observée chez des individus ayant été irradiés avant l'âge de 5 ans. Cependant, dans cette étude, le temps de latence d'apparition de ces tumeurs semblait assez long et, au vu de leurs caractéristiques, il s'agissait plutôt de tumeurs de l'adulte.

Ces chiffres fournissent tout de même des arguments forts pour éviter le traitement par radiothérapie chez les enfants lorsque les caractéristiques tumorales le permettent.

II.4.2. Radiations ionisantes à visée diagnostique

Même si les niveaux d'exposition sont moins élevés que lors d'examen à visée thérapeutique, les individus peuvent être exposés à des RI lors d'examen réalisés dans un but diagnostique. Les études portant sur ces sujets fournissent des informations concernant des expositions à des doses modérées (généralement de l'ordre de 100 mSv), connues précisément grâce au suivi des dossiers médicaux.

Le rapport ExpRI rédigé par l'IRSN apporte régulièrement des informations concernant les niveaux d'exposition de la population française selon le type d'examen réalisé (IRSN, 2019). On distingue principalement la radiologie conventionnelle et le scanner. La radiologie conventionnelle constitue 55% des actes diagnostiques utilisant les RI dans la population générale. Grâce à l'émission d'un faisceau de rayons X atténué au travers des tissus, des contrastes apparaissent et permettent de mettre en évidence certaines anomalies. La technologie du scanner repose également sur l'émission de rayons X absorbés de façon différentielle selon les tissus traversés. Des images sont

réalisées dans toutes les directions, permettant ainsi d'établir des vues en coupe. Cette technique permet de repérer des anomalies non détectables en radiologie ou à l'échographie. Le niveau d'irradiation pour un scanner est largement supérieur à celui délivré lors d'une radiologie conventionnelle, car de nombreux clichés sont réalisés afin d'obtenir des images en 3D. Les doses de RI reçues lors d'examens scanners sont très hétérogènes selon les dispositifs médicaux utilisés et les pratiques mises en œuvre dans les centres d'imagerie. Les doses moyennes reçues sont faibles mais peuvent s'avérer non négligeables pour certains patients si les examens sont répétés. Même si les scanners ne représentaient qu'environ 2% des actes radiologiques diagnostiques réalisés chez les enfants en 2012, ils comptaient pour près de 30% de leur exposition globale aux RI à visée diagnostique (Baysson et al., 2016). Selon une étude française regroupant 67 274 enfants âgés de moins de 10 ans ayant subi 93 640 examens par scanographie sur la période 2000-2010, le scanner du crâne représentait la majorité des examens (57%), devant le scanner thoracique (23%) et le scanner abdomino-pelvien (9%). A mesure que les connaissances sur les effets des RI se précisent, de plus en plus de scanners dits « rapides » sont réalisés afin de diminuer la dose de rayons X reçue au cours de l'examen. Cependant, on ne note pas de diminution du nombre d'actes diagnostiques réalisés dans les dernières années. Une étude néerlandaise a notamment rapporté une forte augmentation du nombre d'examens scanners de la tête et du cou, entre 1990 et 2012, particulièrement chez les enfants de plus de 10 ans (Meulepas et al., 2017).

II.4.2.1. Radiations ionisantes à visée diagnostique et risque de leucémie

Pearce et al. ont rapporté les résultats du suivi rétrospectif d'une cohorte anglaise comportant plus de 180 000 individus et portant sur le risque de cancer, et notamment de leucémie, après des scanners avant l'âge de 22 ans (Pearce et al., 2012). Le risque de leucémie était positivement associé à la dose de rayons X reçue à la moelle osseuse. La comparaison entre le groupe des individus ayant reçu moins de 5 mGy et ceux ayant reçu plus de 30 mGy (la moyenne dans ce groupe d'exposés étant de 50 mGy) montrait un risque relatif de leucémie de 3,18 (1,46;6,94). Cependant, il s'agissait plutôt de cancers développés à l'âge adulte. Les observations d'une étude australienne regroupant les adhérents à l'assurance maladie (680 000 enfants de moins de 20 ans) ont été rapportées par Mathews et al., et faisaient état d'un sur-risque de leucémies et de syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques entre 5 et 9 ans après l'exposition à un examen scanner (Mathews et al., 2013). Il n'y avait pas de sur-risque significatif dans les 4 premières années suivant le diagnostic.

Une étude basée sur le registre des cancers pédiatriques allemand ne mettait pas en évidence d'augmentation du taux d'incidence des LA chez les enfants exposés au scanner, comparé au taux d'incidence national (SIR=1,72 (0,89;3,01)) (Krille et al., 2015). Cependant, le nombre de cas

observé était faible (O=12), et les auteurs n'écartaient pas la possibilité d'un biais d'indication ou d'un phénomène de causalité inverse, malgré l'examen approfondi des dossiers médicaux visant à éviter ces écueils. Ils suggéraient également la possibilité d'une sous-estimation du nombre d'examens réalisés, le recrutement des centres hospitaliers n'étant pas exhaustif.

En France, les travaux de Journy et al. portaient également sur le risque de cancer subséquent à un ou plusieurs examens scanographiques (Journy et al., 2014). Concernant les leucémies, on observait 25 cas incidents dans un groupe de 70 000 enfants ayant subi au moins un scanner avant l'âge de 10 ans, mais les doses de rayons X cumulées reçues à la moelle osseuse lors des examens n'étaient pas précisées. Une augmentation du risque de leucémie était observée chez les enfants ayant des prédispositions génétiques à ce type de cancer (syndromes génétiques et déficits immunitaires). Par ailleurs, les auteurs rapportaient une association non statistiquement significative entre les niveaux cumulés de RI reçus par scannographie et le risque de leucémie après ajustement sur la présence de facteurs prédisposants. Dans cette étude, le suivi moyen était de 4 ans, ce qui n'est peut-être pas suffisant pour observer l'apparition de cas de LA de l'enfant, selon l'âge à l'exposition (UNSCEAR, 2013). La mise à jour récente des résultats, avec une durée de suivi plus longue, parvenait aux mêmes conclusions concernant les LA (Journy et al., 2016).

Concernant l'exposition *in utero*, la revue de Baldwin et al. publiée en 2004 faisait également état d'une sur-incidence globale des LA chez les enfants exposés aux rayons X lors d'un examen scanner ou radiologique notamment lors du premier trimestre de grossesse (Baldwin and Preston-Martin, 2004).

II.4.2.2. Radiations ionisantes à visée diagnostique et risque de tumeur du SNC

Dans l'étude anglaise de Pearce et al., le risque de tumeur du SNC était multiplié par 3 chez les enfants ayant reçu une dose de RI au cerveau de 60 mGy (correspondant environ à 2 ou 3 examens du crâne), comparé à des enfants ayant reçu moins de 5 mGy *i.e.* une dose reçue lors d'un examen ciblant une autre zone (Pearce et al., 2012). Les résultats suggéraient une relation dose-réponse linéaire en fonction de la dose cumulée. D'après les données australiennes, Mathews et al. ont conclu à un sur-risque de tumeur du SNC après scanner, plus marqué entre 1 à 4 ans suivant l'examen, et avec une tendance significative à la diminution par la suite (Mathews et al., 2013). Ce risque était encore plus élevé quand il s'agissait d'un scanner crânien.

A contrario, dans l'étude de Journy et al., la dose de RI cumulée reçue par scannographie n'était pas significativement associée au risque de tumeur du SNC (Journy et al., 2016). Dans une étude de cohorte danoise, Mellemkjær et al. montraient que le risque de tumeur du SNC chez des enfants présentant une immaturité et ayant subi une irradiation aux rayons X après la naissance n'était pas

supérieur à celui observé chez les enfants n'ayant pas subi ce type d'examen (Mellemkjær et al., 2006). Une étude cas-témoins américaine s'intéressant spécifiquement au risque de tumeurs embryonnaires du SNC (PNET et médulloblastomes), et basée sur des interviews des mères de 318 cas et 318 témoins, ne montrait pas de risque plus élevé pour les enfants exposés, au niveau de la tête ou des dents, à des RI à visée diagnostique (Khan et al., 2010). Une autre étude menée à Taïwan en 2014, basée sur un échantillon de 24 000 patients et de 98 000 témoins, ne montrait pas de sur-risque de tumeur du SNC maligne après un scanner crânien avant 18 ans (Huang et al., 2014). Cependant, les auteurs concluaient à un risque de tumeur du SNC non maligne près de 3 fois plus élevé dans la population exposée. Ces tumeurs se développaient pour la plupart à l'âge adulte. L'étude allemande de Krille et al., avec un faible nombre de cas (O=7) ne mettait pas en évidence d'association entre l'exposition à un scanner et le risque de tumeur du SNC dans l'enfance (Krille et al., 2015).

Les connaissances concernant les risques de tumeur du SNC après une exposition à des rayons X en période prénatale restent encore à préciser. Même si une revue publiée en 2004 faisait état d'un sur-risque de ces tumeurs pour une exposition au cours du premier trimestre de la grossesse (Baldwin and Preston-Martin, 2004), d'autres travaux ne montraient pas d'association (Rajaraman et al., 2011; Stålberg et al., 2007).

Comme cela a été souligné dans les travaux de Krille et al., les études ayant porté sur les risques de cancer après exposition aux RI à visée diagnostique sont sujettes à des biais méthodologiques. En effet, on peut s'interroger sur la présence possible d'un biais d'indication, et d'une possible causalité inverse, si l'examen qui conduit à l'exposition est réalisé chez des enfants présentant une prédisposition au cancer ou si l'examen est prescrit pour investiguer les premiers signes en lien avec la pathologie tumorale (Baysson et al., 2016). Toutefois, une étude visant à investiguer cette hypothèse a conclu que les associations observées entre l'incidence des LA et des tumeurs du SNC et l'exposition à des scanners pendant l'enfance n'étaient pas liées à la présence des principaux syndromes de prédisposition à ces cancers (Meulepas et al., 2016).

Les résultats de ces études souffrent parfois d'un manque de documentation concernant les doses reçues lors de ces examens. L'étude de grandes cohortes, nécessaire à la mise en évidence d'un risque de maladie rare et d'une exposition relativement peu fréquente ne permet pas la reconstitution individuelle de la dose de RI aux organes, qui peut varier selon les dispositifs utilisés.

II.5. Radiations ionisantes d'origine naturelle

Dans le cadre de cette thèse, nous avons étudié l'impact des expositions aux RIN sur le risque de LA et de tumeur du SNC chez l'enfant. Les RIN sont dites « de faibles doses », car associées à des niveaux d'exposition généralement inférieurs à 100 mSv.

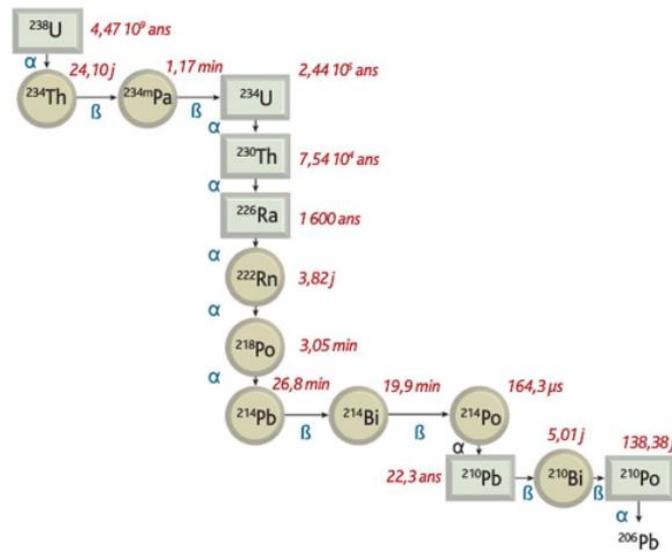
D'après les résultats des études sur les expositions à de fortes doses, l'hypothèse communément utilisée dans le domaine de la radioprotection concernant les RI est celle d'un effet dose-dépendant, qui serait de type « linéaire sans seuil ». L'effet des RI à faibles doses, en particulier des RIN, est ainsi supposé proportionnel à la dose reçue, quelle qu'elle soit. Des études suggèrent un lien entre les expositions aux RI à faibles doses et la survenue de cancers, notamment de leucémie et de tumeur du SNC, mais cette question fait encore débat, l'impact potentiel des expositions aux RI à faibles doses étant très certainement différent selon le type de cancer et la population considérée (IRSN, 2015; NCRP, 2018). Des études complémentaires sont donc nécessaires, et ce travail de thèse présente le résultat d'analyses statistiques réalisées sur des observations françaises. Les sources d'exposition aux RIN que nous prendrons en compte sont :

- La contamination par inhalation du gaz radon, retrouvé principalement sous forme de Rn-222, et ses descendants, qui proviennent de la désintégration de l'Uranium-238 (U-238) principalement présent dans les roches granitiques et métamorphiques (résultant de la modification d'une roche mère par la variation des conditions de pression et de température).
- L'irradiation tellurique, qui correspond à l'émission de rayons gamma issus eux aussi de la désintégration de l'U-238 et d'autres radionucléides retrouvés en petites quantités dans les roches terrestres.
- L'irradiation cosmique, issue de rayons en provenance de l'espace produisant un rayonnement gamma lorsqu'ils interagissent avec l'atmosphère.

II.5.1. Le radon

Le radon est un gaz noble instable, majoritairement présent dans l'atmosphère sous forme de Rn-222. Il provient de la désintégration du Radium-226, que l'on retrouve dans la chaîne de désintégration de l'U-238 (Figure 9). Il existe également du Rn-220 (appelé Thoron), présent dans la chaîne de désintégration du Thorium-232, mais on le retrouve très peu dans l'atmosphère. En effet, il a une demi-vie bien plus courte (55 s) que celle du radon-222 (3,8 jours). De même, les isotopes Rn-219 et Rn-218 sont très minoritaires, car ils ont des demi-vies extrêmement courtes (< 5 s). Dans la suite de ce manuscrit, le terme « radon » fera référence au Rn-222.

Figure 9 : Chaîne de désintégration de l'Uranium-238 (les durées associées sont les demi-vies des différents radio-isotopes)¹⁴



Le radon étant produit lors de la désintégration de l'uranium, ce gaz est présent en plus grande concentration dans les régions où affleurent des roches anciennes et granitiques telles que le Massif Central, les Vosges, le Massif Armoricain et la Corse. Il peut s'infiltrer dans les habitations depuis le sol, notamment si sa structure est modifiée par la présence de failles géologiques, de sources thermo-minérales ou d'anciennes mines d'uranium.

Les caractéristiques des habitations entraînent également des variations de la concentration en radon dans l'habitat. Une étude française menée au sein de l'équipe EPICEA a permis d'étudier l'influence de paramètres géologiques et de construction de l'habitat sur les niveaux de radon mesurés à l'intérieur des habitations (campagne de mesures réalisée par l'IRSN dans plus de 10 000 logements). Ce travail a mis en évidence une association entre le niveau de radon à l'intérieur des habitations et le potentiel radon géogénique (variable permettant de quantifier les sols selon leur concentration en radon et sa capacité d'exhalaison), d'une part, et le matériau, l'année de construction, le type de fondations, le type d'habitation et l'étage, d'autre part. Les niveaux de radon mesurés dans les maisons construites avant 1948, les maisons en granite, les maisons n'ayant pas de fondations en béton, étaient significativement plus élevés que dans les maisons plus récentes, construites dans d'autres matériaux que la pierre, et/ou avec une dalle en béton. Les mesures réalisées dans les maisons individuelles étaient significativement plus élevées que dans les appartements, pour lesquels on notait également une influence de l'étage avec un niveau de radon moyen plus faible dans les étages les plus élevés. La fréquence de renouvellement de l'air

¹⁴ Site Internet IRSN : <http://www.irsn.fr/>. Consulté le 06/07/2021.

ainsi que la présence d'un mécanisme de ventilation conduisaient également à des niveaux mesurés de radon plus faibles, mais de manière non statistiquement significative (Demoury et al., 2013).

Dans une étude suisse récente, utilisant le « random forest » comme méthode de machine learning, les paramètres les plus associés à la concentration en radon dans les habitations étaient, par ordre d'importance, l'étage, la saison (la concentration de radon étant plus forte en hiver), les radiations gamma telluriques, la période de construction de l'habitat et le canton, pour ne citer que les plus importants (Vienneau et al., 2021).

En se désintégrant, le gaz radon émet des particules alpha qui peuvent être inhalées et atteindre les organes, dont les premiers atteints sont le tractus respiratoire et les poumons. Par diffusion, il peut également atteindre les autres organes, et notamment la moelle osseuse et le cerveau, même si nous avons vu que les rayons alpha émis lors de sa désintégration sont atténués sur des distances relativement courtes.

Il est classé Cancérigène Certain pour l'Homme (groupe I) par le CIRC depuis 1988, et les données ont été réactualisées en 2012 (IARC, 2012, 1988). Une association entre radon et cancer du poumon, indépendante de la consommation de tabac, a notamment été établie, via de multiples études sur les mineurs d'uranium, population fortement exposée.

II.5.2. Les rayons gamma telluriques et cosmiques

Les rayons gamma d'origine tellurique sont produits lors de la désintégration d'éléments chimiques, tels que l'Uranium-238, et, dans une bien moindre mesure, le Thorium-232 et le Potassium-40 présents dans les roches. Le débit de dose du rayonnement dépend de la nature des sols. Même si ces rayons émettent beaucoup d'énergie et sont très pénétrants, le niveau de radiations gamma est généralement plus élevé en extérieur qu'à l'intérieur des habitations. Un rapport de l'IRSN indique que la dose moyenne efficace d'irradiation due aux rayons gamma telluriques pour la population générale française est de 0,62 mSv/an (IRSN, 2015).

Les rayons gamma d'origine cosmique sont produits lorsque des particules de haute énergie d'origine galactique et extragalactique entrent en interaction avec les constituants de l'air présents dans l'atmosphère, et émettent des photons. Le niveau du rayonnement cosmique dépend principalement de l'altitude et de la latitude, avec un facteur de variation de 10% entre l'Equateur et les pôles (UNSCEAR, 2000).

On considère que la variabilité de l'exposition aux RIN d'origine cosmique sur le territoire métropolitain est faible par rapport à la variabilité de cette exposition liée à la latitude, et seule

l'altitude est prise en compte lors de l'estimation de l'exposition. La dose efficace moyenne d'irradiation due au rayonnement cosmique pour la population générale a été estimée à 0,32 mSv/an, avec un 95^{ème} percentile à 0,36 mSv/an.

Les rayons gamma dans leur ensemble sont classés comme Cancérogènes Certains pour l'Homme par le CIRC depuis 2000 (IARC, 2000).

Nous allons à présent faire un état des lieux des connaissances concernant le lien entre exposition aux RIN et cancers de l'enfant (LA et tumeurs du SNC).

II.6. Radiations ionisantes d'origine naturelle et risque de LA et de tumeur du SNC de l'enfant

II.6.1. Une première génération d'études

Parmi les études menées avant 2002, plusieurs ont rapporté des associations positives entre l'exposition aux RIN et le risque de LA (Laurier et al., 2001) et de tumeur du SNC chez l'enfant (Collman et al., 1991; Henshaw et al., 1990; Kaletsch et al., 1999).

De manière surprenante, l'étude cas-témoins menée au Royaume Uni en 2002 par le groupement UKCCS (United Kingdom Childhood Cancer Study) a observé une association négative entre la concentration en radon dans la résidence au diagnostic et le risque de LA chez l'enfant. Pour les tumeurs du SNC, une diminution du risque a également été suggérée, en particulier dans le troisième quintile d'exposition, mais sans tendance nette (UKCCS, 2002a).

Toutefois, ces études souffrent de limites importantes qui rendent leur interprétation délicate. En particulier, les études fondées sur des estimations d'exposition aux RIN au niveau des territoires manquent de précision car elles sont basées sur un petit nombre de points de mesure et de très grandes unités géographiques (Collman et al., 1991; Henshaw et al., 1990). Les concentrations de radon peuvent varier grandement selon les régions, mais également d'une habitation à l'autre, et il est nécessaire de prendre en compte la variabilité intra-nationale en considérant des unités géographiques de petite taille et un grand nombre de mesures. Par ailleurs, l'étude de Collman et al. a pour variable d'intérêt le décès par cancer, dont les variations peuvent être différentes de celles des taux d'incidence, même si l'étude a été réalisée sur un territoire limité, ne faisant pas penser à des écarts majeurs d'accès aux soins par exemple (Collman et al., 1991).

Les études cas-témoins nécessitant la réponse à des questionnaires concernant les habitudes de vie et la pose de dosimètres au domicile des individus souffrent par ailleurs d'un biais de participation. Par exemple, aucune mesure de radon n'a été réalisée pour 74% des sujets dans

l'étude de Kaletsch et al. et les cas présentent des caractéristiques différentes de celles des témoins, en particulier en terme d'âge, de sexe, de statut socio-économique et de niveau d'urbanisation (Kaletsch et al., 1999). En ce qui concerne l'étude cas-témoins menée au Royaume-Uni, qui rapporte des associations négatives avec les concentrations en radon, les auteurs ont noté un biais de participation différentiel selon le niveau socio-économique des individus (UKCCS, 2002a, 2002b).

II.6.2. Les études de « record-linkage »

Depuis une quinzaine d'années, des études à grande échelle s'appuyant sur des registres de cancers pédiatriques et des indicateurs d'exposition aux RIN objectifs et précis ont été mises en place dans plusieurs pays. Les niveaux de RIN ont été estimés aux adresses de résidence des sujets à partir d'informations cartographiées combinant des mesures systématiques et des informations géologiques. Le Tableau 3 présente les principales caractéristiques des travaux, réalisés par des équipes européennes, qui se sont intéressés particulièrement aux LA et/ou aux tumeurs du SNC de l'enfant. Leurs résultats ont notamment été discutés dans le cadre d'un colloque international rassemblant les investigateurs principaux des différents pays (Berne, Suisse, 2019).

Tableau 3 : Caractéristiques des études de record-linkage sur le lien entre l'exposition aux RIN et l'incidence des LA ou des tumeurs du SNC de l'enfant

	Danemark	Grande-Bretagne	Norvège	Suisse	Suisse	Finlande	France	Allemagne
Référence	Raaschou-Nielsen et al. 2008	Kendall et al. 2013	Del Risco Kollerud et al. 2014	Hauri et al. 2013	Spycher et al. 2015	Nikkilä et al. 2016	Demoury et al. 2017	Spix et al. 2017
Type d'étude	Étude cas-témoin en population	Étude cas-témoin en population	Étude de cohorte	Étude de cohorte (enfants < 16 ans résidant en Suisse en 2000)	Étude de cohorte (enfants < 16 ans résidant en Suisse en 1990 et 2000)	Étude cas-témoin en population	Étude écologique (36 326 communes)	Étude écologique (11 292 "communities")
Période	1968 - 1994	1980 - 2006	1967-2009	2000-2008	1990-2008	1990 - 2011	1990 – 2009	1987–2011
Age	0-14 ans	0-14 ans	0-15 ans	0-15 ans	0-15 ans	0-14 ans	0-14 ans	0-14 ans
Nb. témoins	6 697	36 793	-	-	-	3,279	-	-
Leucémies	1 153 (2 242 témoins)	9 058 (11 912 témoins)	437	283	530	1 093	9 056	13 374
Tumeurs du SNC	903 (2 684 témoins)	6 585 (8 997 témoins)	427	258	423	-	-	9 048 (5 552 malignes)
Mesures d'exposition	Radon intérieur	Radon intérieur Gamma intérieur Gamma cosmique	Radon intérieur	Radon intérieur	Gamma extérieurs	Gamma intérieur et extérieur	Radon intérieur Gamma tellurique Gamma cosmique	Gamma extérieur
Fenêtre d'exposition considérée	Au recensement Expo. cumulée (hist. résid.)	À la naissance Expo. cumulée (extrapolation)	Exposition moyenne sur 3 fenêtres (hist. résid.)	Au recensement	Au recensement Expo. cumulée (hist. résid. partiel)	Expo. cumulée (hist. résid.)	Au diagnostic Expo. cumulée (extrapolation)	Au diagnostic
Range de variation Gamma	-	38.1 - 159.7 nGy/h (moy : 94.7 nGy/h)	-	-	55 - 383 nSv/hr (moy : 109 nSv/hr) P25 : 95 nSv/hr P75 : 112 nSv/hr	moy :66,4 nSv/h (témoins)	65,9 – 260,8 nSv/hr (moy : 102,6 nSv/hr)	56,9 – 172,0 nSv/hr (moy : 93.2 nSv/h)
Range de variation Radon	4 - 254 Bq/m ³ moy : 48 Bq/m ³ p10 : 10 Bq/m ³ p50 : 41 Bq/m ³ p90 : 102 Bq/m ³	1,2 - 692 Bq/m ³ (moy : 21,3 Bq/m ³)	moy : 74 Bq/m ³ p50 : 91 Bq/m ³	0,7 – 490,1 Bq/m ³ (moy : 86 Bq/m ³)	-	-	12,5 – 819,2 Bq/m ³ (moy : 67,2 Bq/m ³)	-
Expo. cumulée	p50: 260 Bq/m ³ × a p90: 890 Bq/m ³ × a							

II.6.2.1. Association entre l'exposition aux RIN et les LA de l'enfant

II.6.2.1.1. Association entre l'exposition au radon et les LA de l'enfant

Dans une étude cas-témoins danoise disposant de l'historique résidentiel des enfants, les auteurs se sont intéressés spécifiquement au risque de LAL (Raaschou-Nielsen et al., 2008). Les niveaux de radon ont été estimés dans les habitations des cas et des témoins d'après un modèle prédictif basé sur des mesures et sur certaines caractéristiques de l'habitat (type, étage, matériau). L'exposition cumulée au radon des enfants a été calculée selon leur historique résidentiel. Avec 860 cas de LAL, les auteurs ont rapporté un RR significativement supérieur à 1 pour les enfants dont les expositions cumulées étaient supérieures au 90^{ème} percentile, soit 890 Bq/m³ x année, par rapport au groupe de référence (RR=1,63 (1,05;2,63)). Ils ont également mis en évidence une tendance log-linéaire positive entre le risque de LAL et l'exposition cumulée au radon (RR=1,56 (1,05;2,30) pour une variation de 1 000 Bq/m³ x année).

Une autre étude s'est appuyée sur la cohorte des populations d'enfants de moins de 16 ans vivant en Suisse en décembre 2000 (Hauri et al., 2013). Les cas de cancers pédiatriques (< 16 ans) diagnostiqués dans cette cohorte sur la période 2000-2008 ont été identifiés par appariement probabiliste avec le registre de cancer national suisse. En se basant sur une grande campagne de mesures réalisée sur l'ensemble du territoire (35 706 points), les estimations des expositions au radon à l'intérieur de l'habitat ont été réalisées à partir d'un modèle cartographique capable de prédire 20% de la variabilité de la concentration en radon mesurée à l'intérieur des habitations. Plusieurs facteurs de confusion individuels ont été considérés, ainsi que l'exposition aux rayons gamma, elle aussi modélisée. La population suisse, du fait de la géologie du territoire, est exposée à des niveaux relativement élevés de RIN, et notamment de radon. La moyenne nationale, *i.e.* sur l'ensemble de la cohorte, est de 86 Bq/m³ (Tableau 3). Les auteurs n'ont pas observé d'association entre l'incidence des LA (283 cas, tous types confondus) et le niveau de radon estimé en 2000 (Hazard Ratio (HR)=0,86 (0,67;1,11) dans la population d'enfants exposés à des niveaux de radon entre le 50^{ème} et le 90^{ème} percentile, et HR=0,95 (0,63;1,43) au-delà du 90^{ème} percentile).

En Angleterre, dans une grande étude cas-témoins incluant 27 447 cas de cancers pédiatriques dont 9 058 cas de LA et 36 793 témoins, sélectionnés dans les mêmes registres de naissances que les cas, le risque de LA et la concentration en radon a été étudié. L'exposition au radon a été estimée à l'adresse de résidence de la mère au moment de la naissance de l'enfant (Kendall et al., 2013). Avec une exposition moyenne de 21 Bq/m³ et une gamme d'exposition très large (1,2 – 692 Bq/m³), les auteurs n'ont pas mis en évidence d'association significative avec le risque de LA en considérant l'exposition à la naissance (RR=0,98 (0,83;1,14) pour une variation de 100

Bq/m³), ou cumulée de la naissance au diagnostic (RR=1,12 (0,88;1,43) pour une variation de 1 000 Bq/m³ x année). Les conclusions étaient identiques en séparant les cas de LAL et de LAM.

Dans une étude de cohorte menée dans la région d'Oslo à partir du registre des populations et du registre de cancer norvégien sur la période 1967-2009, l'équipe norvégienne n'a pas montré non plus d'association entre le niveau de radon ambiant dans les habitations et le risque de LA (437 cas) ou de LAL (324 cas) (Del Risco Kollerud et al., 2014). Tous les enfants nés dans cette région entre 1967 et 2009 ont été inclus dans la cohorte et, pour chacun, l'exposition au radon a été estimée chaque année à l'adresse de résidence géolocalisée, puis une moyenne de ces valeurs a été calculée. Le suivi des enfants pouvait aller jusqu'à 14 ans. Dans l'ensemble, la moyenne d'exposition au radon était de 90 Bq/m³, ce qui représente un niveau relativement élevé. Cette concentration moyenne en radon a également été estimée en considérant uniquement la première année de vie, *i.e.* en tenant compte des lieux de résidence jusqu'au premier anniversaire de l'enfant, puis sur les 5 premières années, mais aucune tendance n'a été mise en évidence.

En France, l'étude menée dans l'équipe EPICEA n'a pas montré d'association entre l'incidence des LA (dans leur ensemble et par sous-type) et le niveau de radon estimé dans l'habitat (Demoury et al., 2017). Cette étude, qui s'est appuyée sur les données du RNCE, a inclus 9 056 cas de LA diagnostiqués sur la période 1990-2009. L'exposition au radon a été modélisée à l'échelle des communes (> 35 000 unités géographiques). La moyenne d'exposition au radon estimée à l'échelle nationale est de 67,2 Bq/m³, correspondant à une exposition intermédiaire en comparaison aux autres pays européens. Celle-ci a été considérée selon le lieu de résidence au moment du diagnostic de la LA. Pour l'ensemble des LA, le « Standardized Incidence Rate Ratio » (SIRR) était de 1,01 (0,91;1,12) pour une augmentation de 100 Bq/m³. En tenant compte d'une exposition cumulée de la naissance au diagnostic, il n'y avait pas non plus de lien avec l'incidence des LA (SIRR=0,99 (0,93;1,06) pour 1 000 Bq/m³ x année).

Dans l'ensemble, ces études ne semblent donc pas en faveur d'une association entre les niveaux d'exposition au radon et l'incidence des LA de l'enfant. Seule l'étude danoise a rapporté une association positive, avec les niveaux d'exposition cumulés, pour les LAL (Raaschou-Nielsen et al., 2008).

II.6.2.1.2. Association entre l'exposition aux rayons gamma et les LA de l'enfant

Plusieurs études citées précédemment, ainsi que deux études menées en Finlande et en Allemagne, se sont intéressées au lien entre l'incidence des LA et les niveaux de rayons gamma.

L'étude anglaise menée par Kendall et al., avec un niveau d'exposition moyen de 94,7 nGy/h, a montré une association positive entre le niveau d'exposition cumulée de la naissance au diagnostic

et l'incidence des LA (RR=1,09 (1,02;1,17) pour une variation de 1mGy) (Kendall et al. 2013). Une association positive a également été mise en évidence pour les LAL (RR=1,10 (1,02;1,19) pour une variation de 1 mGy), mais pas pour les LAM. La conversion en dose de radiations gamma reçue à la moelle osseuse a abouti aux mêmes conclusions.

Dans une étude cas-témoins incluant 1 093 cas de LA de moins de 15 ans menée en Finlande, aucune association entre le niveau d'exposition moyen aux rayons gamma et l'incidence des LA, LAL et LAM, n'a été observée (Nikkilä et al., 2016). On notait malgré tout une association positive à la limite de la significativité statistique pour les LA diagnostiquées chez des enfants de 2 à 7 ans (OR=1,05 (1,00;1,10) pour une augmentation de 10 nSv/h). Celle-ci n'a pas été retrouvée chez les 7-14 ans (OR=0,93 (0,86;1,00) pour une augmentation de 10 nSv/h). Il n'y avait pas non plus d'association entre l'exposition cumulée aux rayons gamma et les LA, dans leur ensemble (OR=0,97 (0,89;1,06) pour une augmentation de 1 mSv) et par sous-type. Dans cette étude, les expositions aux rayons gamma étaient calculées en dose à la moelle osseuse. Pour ce faire, les doses absorbées étaient converties grâce aux coefficients proposés par (Kendall and Smith, 2005).

En Suisse, où les niveaux de rayons gamma sont plus élevés que dans les autres pays ayant réalisé des études sur les cancers de l'enfant (en moyenne 109 nSv/h), il n'y avait pas d'évidence d'association entre l'exposition aux rayons gamma et les LA en considérant l'exposition ambiante, mais une association positive était suggérée avec l'exposition cumulée (OR=1,25 (0,90;1,75) pour une variation de 100 nSv/h et OR=1,04 (1,00;1,08) pour une variation de 1 mSv, respectivement) (Spycher et al., 2015). L'histoire résidentielle des enfants était partiellement connue et prise en compte dans le calcul des expositions cumulées.

Une équipe allemande s'est également intéressée aux variations du taux d'incidence des LA de l'enfant en lien avec les niveaux de radiations gamma estimés à l'échelle des 11 292 « communities » (Spix et al., 2017). Le niveau moyen national d'exposition aux radiations gamma a été estimé à 0,817 mSv/an (soit 93,2 nSv/h). Dans l'ensemble, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'incidence des LA dans les zones où lesquelles l'exposition était la plus faible (environ 0,5 mSv/an) et les zones d'exposition les plus élevées (environ 1,5 mSv/an), pour les LAL et les LAM. Il n'y avait pas non plus de tendance statistiquement significative (LAL : RR=1,04 (0,91;1,20) et LAM : RR=1,01 (0,74;1,36) pour une exposition de 1,5 mSv/an vs 0,5 mSv/an, d'après un modèle non-linéaire).

En France, l'étude menée en 2017 par l'équipe EPICEA ne suggérait pas d'association entre le niveau de radiations gamma estimé à l'échelle des communes à l'aide de modèles prédictifs géostatistiques (en moyenne 103 nSv/h) et l'incidence des LA (SIRR=1,01 (1,00;1,02) pour une

variation de 10 nSv/h) (Demoury et al., 2017). Les résultats étaient du même ordre de grandeur pour les deux principaux sous-types de LA.

Au vu des résultats de ces études, il est difficile de conclure quant à l'association entre l'exposition aux rayons gamma et l'incidence des LA de l'enfant.

II.6.2.2. Association entre l'exposition aux RIN et les tumeurs du SNC de l'enfant

II.6.2.2.1. Association entre l'exposition au radon et les tumeurs du SNC de l'enfant

Les associations entre les expositions aux RIN et les tumeurs du SNC ont été étudiées dans six études déjà citées dans les paragraphes précédents.

Considérant l'exposition cumulée au radon, les auteurs danois n'ont pas montré d'association significative avec le risque de tumeur du SNC, dans leur ensemble (RR=0,92 (0,69;1,22) pour une variation de 1 000 Bq/m³ x année) (Raaschou-Nielsen et al., 2008). C'est la seule étude étrangère qui a distingué différents sous-types de tumeur du SNC, et il n'y avait pas non plus d'association avec les épendymomes, les astrocytomes et les médulloblastomes, classés dans ce travail selon la version de 1976 de l'ICDO-3.

En Suisse, Hauri et al. ont également considéré le risque de tumeur du SNC de l'enfant en lien avec l'exposition au radon dans l'air ambiant des habitations (Hauri et al., 2013). Dans la cohorte des enfants résidant en Suisse en 2000, 258 cas de tumeur du SNC ont été identifiés sur la période 2000-2008. Le HR n'était pas significativement différent de 1 dans les catégories d'exposition supérieures (HR=0,95 (0,73;1,23) entre le 50^{ème} et le 90^{ème} percentile, et HR=1,05 (0,68;1,61) pour les expositions les plus élevées). Il n'y avait pas non plus de tendance significative à l'augmentation du taux d'incidence avec l'augmentation du niveau de radon (HR=1,19 (0,91;1,57) pour une variation de 100 Bq/m³).

Les travaux de Kendall et al. n'ont pas non plus mis en évidence d'association entre l'incidence des tumeurs du SNC et le niveau de radon, qu'il soit considéré en exposition moyenne (RR=1,14 (0,91;1,37) pour une variation de 100 Bq/m³) ou en exposition cumulée de la naissance au diagnostic (RR=1,15 (0,88;1,50) pour 1 000 Bq/m³ x année) (Kendall et al., 2013).

Toujours concernant les tumeurs du SNC, les auteurs norvégiens ont observé une augmentation d'incidence proche de la significativité statistique pour une variation d'exposition au radon de 100 Bq/m³ à l'intérieur de l'habitat (HR=1,13 (0,99 ;1,28)) (Del Risco Kollerud et al., 2014). Ils avaient inclus 417 cas de tumeur du SNC diagnostiqués dans la région d'Oslo entre 1967 et 2009.

Globalement les résultats de ces études sont donc concordants et ne montrent pas d'association entre le risque de tumeur du SNC et l'exposition au radon.

II.6.2.2.2. Association entre l'exposition aux rayons gamma et les tumeurs du SNC

Seules trois études ont porté sur la relation entre l'exposition aux rayons gamma et le risque de tumeur du SNC de l'enfant, et leurs résultats sont hétérogènes.

Les auteurs anglais, qui disposaient d'un très grand nombre de cas (6 585 tumeurs du SNC), n'ont pas mis en évidence de tendance, que ce soit avec l'exposition aux rayons gamma dans l'air ambiant (RR=1,08 (0,91;1,28) pour une variation de 1 μ Gy/jour) ou en dose cumulée de la naissance au diagnostic du cancer (RR=1,02 (0,96;1,09) par mGy) (Kendall et al., 2013).

L'équipe suisse a mis en évidence, avec un plus petit nombre de cas (258 tumeurs du SNC) mais une exposition plus élevée, une association positive à la limite de la significativité statistique entre l'exposition cumulée aux rayons gamma et l'ensemble des tumeurs du SNC (RR=1,04 (1,00;1,08) par mSv) (Spycher et al., 2015). Par contre, aucune association n'a été observée en considérant les niveaux de radiations gamma du lieu de résidence au moment du recensement (RR=1,32 (0,91;1,91) pour 100 nSv/h).

Enfin, avec 9 048 cas de tumeurs du SNC, l'équipe allemande a également mis en évidence une association positive entre l'incidence des tumeurs du SNC et l'exposition rayons gamma (RR=1,35 (1,17;1,57) pour une augmentation de 1 mSv entre 0,5 mSv/an et 1,5 mSv/an, selon un modèle non linéaire) (Spix et al., 2017).

Le travail de thèse présenté ici a pour objectif de compléter les connaissances sur les liens entre exposition aux RIN et cancers de l'enfant (LA ou tumeurs du SNC). Il sera constitué de deux études, l'une venant compléter les résultats d'une précédente étude sur les LA (Demoury et al., 2017), en s'intéressant aux expositions aux RIN autour de la naissance, l'autre portant pour la première fois sur les tumeurs du SNC en France.

Partie III Matériels et méthodes

III.1. Le découpage administratif du territoire

La *commune* est la plus petite unité administrative française. Au cours de la période d'étude, le découpage administratif du territoire a évolué : certaines communes ont fusionné, et d'autres ont été fractionnées ou rétablies. Ces changements territoriaux sont répertoriés dans un fichier mis à jour chaque année par l'Institut national de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE).

Nous avons pris en compte ces modifications territoriales, en gardant les communes sous forme fusionnée dès lors qu'il y avait eu une fusion ou un rétablissement de communes sur la période d'étude. Cela nous a permis d'obtenir un découpage du territoire homogène pour chaque étude. Les deux études ne couvrant pas exactement la même période, elles ont porté sur des ensembles de communes légèrement différents. Parmi les 35 852 communes définies pour l'étude sur les LA, en lien avec l'exposition aux RIN à la naissance, 52 communes n'avaient aucune naissance entre 1990 et 2009, et l'étude a donc porté sur 35 800 communes. Pour la partie concernant les tumeurs du SNC en lien avec l'exposition aux RIN au moment du diagnostic, le découpage administratif a conduit à 36 280 communes stables sur la période 2000-2012, dont 19 communes sans enfants de moins de 15 ans, et l'étude a porté sur 36 261 communes.

Nous nous sommes restreints, pour les deux études, à la métropole française, car les cas de cancers diagnostiqués dans les DOM-TOM sont enregistrés seulement depuis 2011, d'une part, et parce que nous ne disposons pas des données d'exposition aux RIN sur ces territoires, d'autre part.

III.2. Les cas de LA et de tumeurs du SNC : le RNCE

Avant 2011, seuls les cancers (premiers cancers et cancers secondaires) diagnostiqués chez des enfants de moins de 15 ans résidant en France métropolitaine au moment du diagnostic étaient inclus dans le RNCE. L'enregistrement a ensuite été étendu aux adolescents de 15 à 17 ans et aux résidents des départements d'Outre-Mer.

Dans ce travail de thèse, nous avons considéré uniquement les premières tumeurs, diagnostiquées chez les enfants de moins de 15 ans résidant en France métropolitaine au moment du diagnostic, en excluant les cancers secondaires.

Pour chaque cas de cancer pédiatrique, de nombreuses informations individuelles et relatives au diagnostic sont collectées par le RNCE, parmi lesquelles le sexe de l'enfant, sa date de naissance, le lieu de naissance (commune de la maternité), l'adresse précise de résidence au moment du diagnostic et la date du diagnostic. En plus du recueil actif effectué par les attachés de recherche clinique du registre, qui recensent en continu tous les cas de cancers de l'enfant pris en charge dans les départements d'oncologie-hématologie pédiatrique des centres hospitaliers universitaires

(CHU) de France, des croisements avec différentes sources de données (Départements d'Information Médicale des centres hospitaliers et des Centres de Lutte Contre le Cancer, caisses d'assurance maladie, protocoles et essais thérapeutiques, ...) sont réalisés afin de garantir l'exhaustivité du registre. En moyenne, les cas sont identifiés par trois sources de signalement distinctes.

Chaque diagnostic est codé selon la classification internationale des maladies en oncologie 3^{ème} édition (CIM-O-3, (Steliarova-Foucher et al., 2005)) par les coordinateurs du RNHE et du RNTSE. Ces diagnostics sont ensuite groupés par types et sous-types selon la classification internationale des cancers de l'enfant, 3^{ème} édition (ICCC-3).

Les analyses par groupes diagnostiques apportent de précieuses informations concernant la compréhension de l'étiologie des cancers, et des mécanismes de cancérogénèse, et peuvent permettre d'optimiser les prises en charge thérapeutiques.

Les LA sont classées dans le groupe I de l'ICCC-3, de même que les syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques, non inclus dans l'étude, car très rares chez l'enfant. Sur la période considérée, nous avons un effectif suffisant pour considérer les LA dans leur ensemble (6 059 cas nés et diagnostiqués sur la période 1990-2009), mais aussi pour distinguer les deux principaux types de LA : les LAL (de lignée lymphoblastique, 4 984 cas), parmi lesquelles on trouve une majorité de LAL Pré-B (4 158 cas), ainsi que les LAM (issues de la lignée myéloïde, 957 cas).

Les tumeurs du SNC sont majoritairement dans le groupe III de l'ICCC-3, les tumeurs germinales du SNC étant classées dans un groupe à part (sous-groupe X.a, non pris en compte dans notre étude). Le RNCE enregistre (selon les règles internationales) à la fois les tumeurs du SNC bénignes, les tumeurs d'évolution imprévisible, et les tumeurs malignes. Le comportement tumoral est défini en fonction de l'agressivité, de la vitesse de croissance, et du possible envahissement des tissus voisins par la tumeur. Les tumeurs du SNC non malignes sont incluses dans les registres de cancers car elles peuvent, selon leur localisation, provoquer de graves troubles neurologiques (troubles de l'équilibre, de la vision, épilepsie...), du fait de la pression qu'elles exercent sur les tissus cérébraux adjacents, même si elles n'évoluent pas vers un grade malin et que leur croissance reste lente. Pour les autres groupes de cancers, seules les tumeurs malignes sont enregistrées. Contrairement à l'adulte, les tumeurs du SNC de l'enfant ne proviennent que très rarement de métastases n'ayant pas pour origine un premier cancer du cerveau.

L'étude sur les tumeurs du SNC a été réalisée sur la période 2000-2012, au cours de laquelle 5 471 cas de tumeurs du SNC ont été diagnostiqués chez les enfants de moins de 15 ans résidant en

France métropolitaine au moment du diagnostic. Nous avons pris en compte les grands groupes de tumeurs du SNC présentés dans la Partie I :

- Les gliomes (3 340 cas), qui rassemblent les astrocytomes (60% des cas), les autres gliomes (23% des cas) et les tumeurs neuronales et neurogliales (17% des cas). Parmi les gliomes, nous avons distingué les astrocytomes pilocytiques (36% des gliomes, 1 215 cas)
- Les tumeurs embryonnaires intracrâniennes et intraspinales (1 079 cas)
- Les épendymomes et tumeurs des plexus choroïdes (532 cas)

Certaines tumeurs sont non spécifiées, car il n'est pas possible d'établir un diagnostic plus précis d'après les éléments disponibles. Elles sont hétérogènes et très peu nombreuses, avec 6 cas par an en moyenne diagnostiqués chez des enfants de moins de 15 ans en France métropolitaine. Ce faible effectif ne nous permet pas de mener des analyses spécifiques, qui n'auraient que peu de sens au regard de l'hétérogénéité de ces tumeurs.

Les adresses précises de résidence des enfants au moment du diagnostic sont renseignées de manière systématique dans le RNCE. Le lieu de naissance de l'enfant, c'est-à-dire la commune dans laquelle se situe la maternité, est également connu. Cette information permet notamment de consulter le Répertoire National d'Identification des Personnes Physiques (RNIPP) et, ainsi, de mettre à jour régulièrement le statut vital de l'enfant. Elle a permis également de recueillir auprès des mairies de naissance (avec accords des tribunaux de grande instance) l'adresse précise de résidence indiquée sur l'acte de naissance des cas de LA nés sur la période 1990-2009 et enregistrés dans le RNCE.

Nos études sont basées sur la comparaison des taux d'incidence des LA ou des tumeurs du SNC entre des ensembles de communes rassemblant le même nombre d'enfants avec des niveaux d'exposition proches, les différentes catégories d'exposition allant du niveau le plus faible au plus élevé dans la gamme de variation française.

Nous avons donc besoin de connaître précisément les effectifs de la population pédiatrique française et les niveaux d'exposition aux RIN dans ces communes au cours des périodes d'étude.

III.3. Données de population

III.3.1. Etude en cohorte de naissances sur les RIN et les LA de l'enfant

Dans un premier temps, nous avons étudié le lien entre l'incidence des LA dans les cohortes des enfants nés entre le 01/01/1990 et le 31/12/2009 résidant en France à la naissance, et le niveau d'exposition aux RIN dans leur commune de résidence à cette période.

Pour chaque commune, le nombre annuel de naissances domiciliées nous a été fourni par l'INSEE via le réseau Quetelet (Réseau français des centres de données pour les sciences sociales).

Pour estimer le nombre de personnes-années (PA) à risque de développer une LA, nous avons pris en compte, pour les enfants nés dans une commune donnée, une année donnée, le temps écoulé entre la naissance et la première de ces trois dates (en faisant l'hypothèse que les dates de naissance sont réparties de manière homogène sur l'année) :

- La veille de leur 15ème anniversaire si cette date était antérieure au 31/12/2009.
- Le 31/12/2009 pour les enfants âgés de moins de 15 ans à cette date.
- La date de diagnostic d'une LA, entre le 01/01/1990 et le 31/12/2009, le cas échéant.

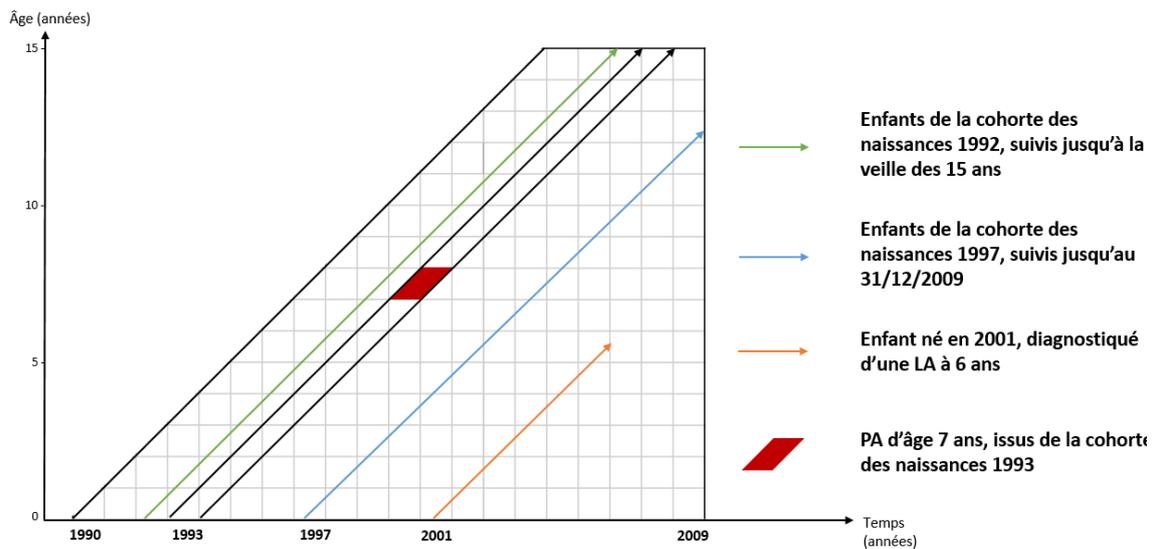
Ainsi, grâce aux données du RNCE, nous avons identifié au sein de chacune des cohortes de naissances le nombre de cas de LA, dans chaque commune de France métropolitaine.

Nous avons estimé de manière globale les PA à risque de développer une LA pour chaque commune et chaque année, âge par âge, sans tenir compte des éventuels déménagements ni des décès au cours de la période, en se limitant au territoire métropolitain.

- Les enfants nés l'année N (1990 à 2009) comptent pour 1 PA pour chaque année d'âge a telle que $a < 2009 - N$.
- Pour l'âge $a = 2009 - N$, sous l'hypothèse d'une répartition homogène des naissances sur l'année, ils comptent pour $\frac{1}{2}$ PA en moyenne.

Par exemple, les enfants nés dans une commune donnée 1990 comptent chacun pour 1 PA pour chaque année d'âge de 0 à 14 ans. Un enfant né en 2000 compteront donc pour 1 PA chacun pour les années d'âge 0 à 8 ans, et pour $\frac{1}{2}$ PA d'âge 9 ans (âge atteint en 2009, année de fin de l'étude). La méthodologie de calcul est illustrée par la Figure 10.

Figure 10 : Illustration des caractéristiques de l'étude sur les LA et du calcul des PA à risque



III.3.2. Etude sur les tumeurs du SNC et les RIN dans la commune de résidence au diagnostic

Dans un second temps, nous avons mené une étude sur les variations des taux d'incidence des tumeurs du SNC en fonction des niveaux de RIN dans les communes de résidence des enfants au moment du diagnostic. Nous avons considéré les tumeurs diagnostiquées entre le 01/01/2000 et le 31/12/2012 parmi l'ensemble des enfants résidant en France métropolitaine sur cette période.

III.3.2.1. Recensements de la population

Les données de population utilisées dans l'étude sur les tumeurs du SNC provenaient également de l'INSEE, qui est en charge du recensement de la population française. Le dernier recensement exhaustif de la population française a eu lieu en 1999.

Depuis 2006, l'INSEE a mis en place une méthode de recensement partiel glissant sur 5 ans.

Les communes de moins de 10 000 habitants sont recensées en totalité une fois tous les 5 ans. A la fin de l'année N, l'INSEE est en mesure d'estimer la population de l'année N-2, de différentes manières selon l'année de recensement de la commune :

- Pour les communes recensées en N-2, c'est la population donnée par l'enquête qui est conservée.
- Pour les communes recensées en N-1 ou N, la population publiée en N-2 est estimée par interpolation linéaire entre la population publiée en N-3 et la population donnée par l'enquête.
- Pour les communes recensées en N-3 ou N-4, la population issue de l'enquête de recensement est actualisée, en fonction de l'évolution du nombre de logements et du

nombre de personnes, qui peuvent évoluer différemment, entre les 2 dernières enquêtes de recensement. Il s'agit d'une extrapolation sur un ou deux ans.

Les adresses des communes de plus de 10 000 habitants sont réparties en 5 groupes, et chaque année 40% des logements d'un groupe sont enquêtés, conduisant à un taux de recensement annuel global de 8% des logements de chaque commune. L'effectif de la population enquêtée est multiplié par le poids de sondage pour obtenir la population du groupe d'adresses. En fin d'année N, l'INSEE additionne les chiffres des 5 années précédentes, pour obtenir une première estimation de la population totale représentative de la situation pour l'année médiane N-2. Un coefficient correctif de calage égal au rapport entre le nombre de logements présents dans la commune l'année N-2 et le nombre de logements dans les groupes recensés sur la période de 5 ans est appliqué pour obtenir l'estimation communale de l'année N-2.

III.3.2.2. Estimation de la population pour les années 2000-2005

En plus des données des recensements de 1999 et 2006 disponibles à l'échelle des communes, nous avons utilisé les populations départementales de 1999 à 2006, fournies par l'INSEE, pour estimer les populations communales de 2000 à 2005.

Pour chaque année inter-censitaire, et pour chaque année d'âge entre 0 et 14 ans, nous avons estimé par interpolation linéaire entre 1999 et 2006, la part \hat{p} de la population de chaque commune par rapport à la population de son département, que nous avons multipliée par les chiffres des populations départementales pour obtenir une estimation de la population de chaque commune.

Ainsi, pour les années 2000 à 2005, avec $1 \leq N \leq 6$:

$$\hat{p}(99 + N)_{c,j} = \hat{p}(99)_{c,j} + N \times \left(\frac{\hat{p}(06)_{c,j} - \hat{p}(99)_{c,j}}{7} \right)$$

$$pop(99 + N)_{c,j} = \hat{p}(99 + N)_{c,j} \times pop(99 + N)_{dept(c),j}$$

avec $pop(99 + N)_{c,j}$ l'effectif de l'année 1999+N pour la commune c des enfants d'âge j , $dept(c)$ le département auquel appartient la commune c , $\hat{p}(99)_{c,j}$ et $\hat{p}(06)_{c,j}$ les proportions de la population d'âge j de la commune c pour les années 1999 et 2006 par rapport à la population départementale.

III.3.2.3. Estimation des PA à risque

A partir des données de population présentées ci-dessus, nous avons estimé le nombre de PA à risque de développer une tumeur du SNC, pour chaque année calendaire entre 2000 et 2012, pour chaque année d'âge, dans chaque commune.

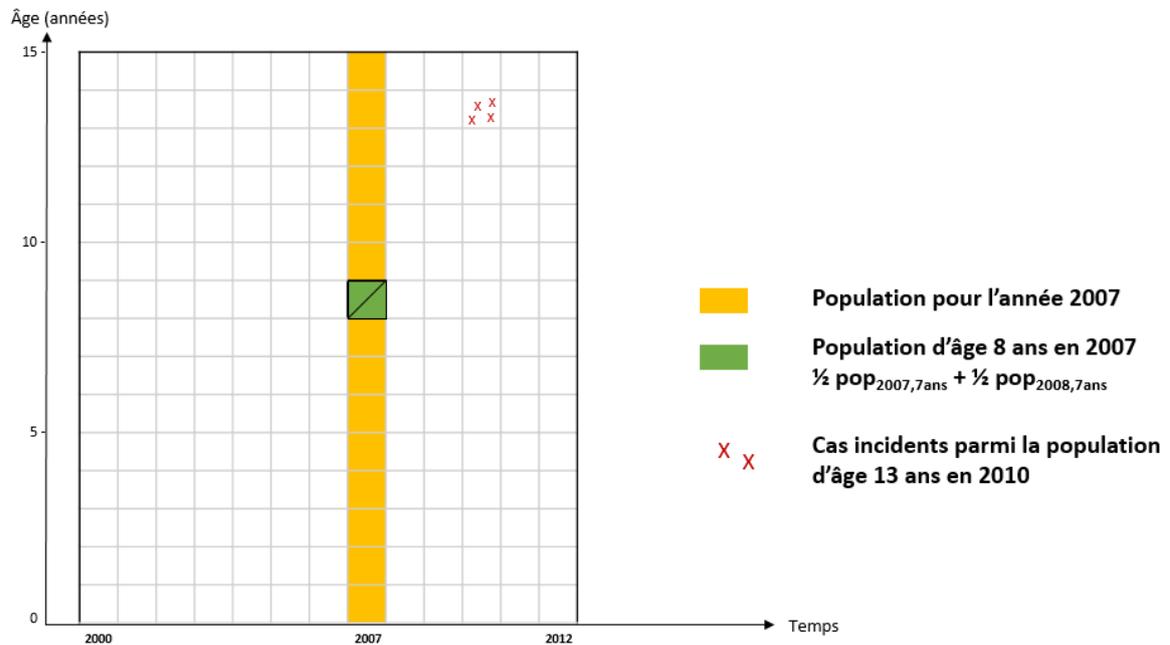
Pour une année i et un âge j donnés (par exemple 8 ans en 2007, rectangle vert sur la figure ci-dessous, le calcul fait intervenir deux populations d'enfants :

- Les enfants qui ont l'âge j au premier janvier de l'année i et qui sont comptés dans la population à risque d'âge j jusqu'à leur $(j+1)^{\text{ème}}$ anniversaire, qui a lieu au cours de cette année i (triangle supérieur).
- Les enfants qui vont avoir leur $j^{\text{ème}}$ anniversaire au cours de l'année i (ils ont donc l'âge j au premier janvier de l'année $i+1$). Ces enfants sont comptés dans la population à risque d'âge j de leur anniversaire jusqu'à la fin de l'année i (triangle inférieur).

En faisant l'hypothèse d'une répartition uniforme des naissances au cours de l'année (la date individuelle n'étant pas connue dans les données de recensement), chacune de ces populations contribue pour 6 mois au calcul des personnes-années à risque pour l'année i et l'âge j de la commune c . On a donc, comme le montre la Figure 11 :

$$PA_{i,j,c} = \frac{POP_{i,j,c} + POP_{i+1,j,c}}{2}$$

Figure 11 : Illustration des caractéristiques de l'étude sur les tumeurs du SNC et du calcul des PA à risque



Le Tableau 4 ci-dessous résume les principales caractéristiques des deux études.

Tableau 4 : Principales caractéristiques des deux études

	Période d'étude	Période d'exposition aux RIN considérée	Population à risque	Cas incidents
Etude sur les LA	1990 - 2009	Autour de la naissance De la naissance au diagnostic	Toutes les naissances domiciliées en France métropolitaine	Cas du RNCE nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009, résidant en France métropolitaine à la naissance et au diagnostic
Etude sur les tumeurs du SNC	2000 - 2012	Autour du diagnostic De la naissance au diagnostic	Tous les enfants de 0 à 14 ans résidant en France métropolitaine	Cas du RNCE diagnostiqués entre 2000 et 2012, et résidant en France métropolitaine au diagnostic

III.4. Données de radiations ionisantes naturelles

III.4.1. Cartographie du radon

III.4.1.1. Campagnes de mesures

Un échantillonnage *in situ* sur l'ensemble de la métropole comportant 10 843 mesures de l'activité volumique (AV) du radon dans l'habitat a été réalisé entre 1982 et 2003 par l'IRSN¹⁵. Ces mesures ont été décrites dans une étude menée par l'équipe EPICEA qui avait pour objectif d'identifier les facteurs influençant les niveaux de concentration de radon dans les habitations, déjà citée précédemment (Demoury et al., 2013).

Pendant cette campagne de mesures, des dosimètres ont été placés pendant au moins deux mois dans les pièces principales des habitations échantillonnées. Le niveau de précision de la géolocalisation des mesures était variable, 75% étant géolocalisées à l'adresse, et 25% à l'échelle communale, pour lesquelles les mesures ont été affectées aux coordonnées de la mairie.

La concentration en radon dans l'habitat étant maximale en hiver, la moyenne annuelle d'AV du radon en chaque point de mesure a été obtenue après correction d'un effet saison, le temps de pose des dosimètres ne permettant pas de prendre en compte cet effet directement à partir des mesures.

Selon les mesures, l'activité volumique du radon sur le territoire métropolitain varie entre 0,83 Bq/m³ et 4 381,97 Bq/m³, avec une moyenne mesurée à 89,11 Bq/m³ et une médiane à 49,43 Bq/m³, et l'écart-type est de 159,38 Bq/m³ (Demoury et al., 2013). La distribution de la concentration en radon est donc très asymétrique, avec peu de valeurs extrêmement élevées.

Il y a de grosses disparités inter-régionales, compréhensibles au vu des facteurs de variation de l'AV du radon, et notamment de la diversité des grands ensembles géologiques français. On note également une grande variabilité locale, des mesures réalisées dans des bâtiments voisins pouvant être très différentes, différences expliquées partiellement par le type de construction des habitations, et les habitudes de vie (ventilation, chauffage, ...) des habitants (Demoury et al., 2013).

III.4.1.2. Le potentiel radon géogénique

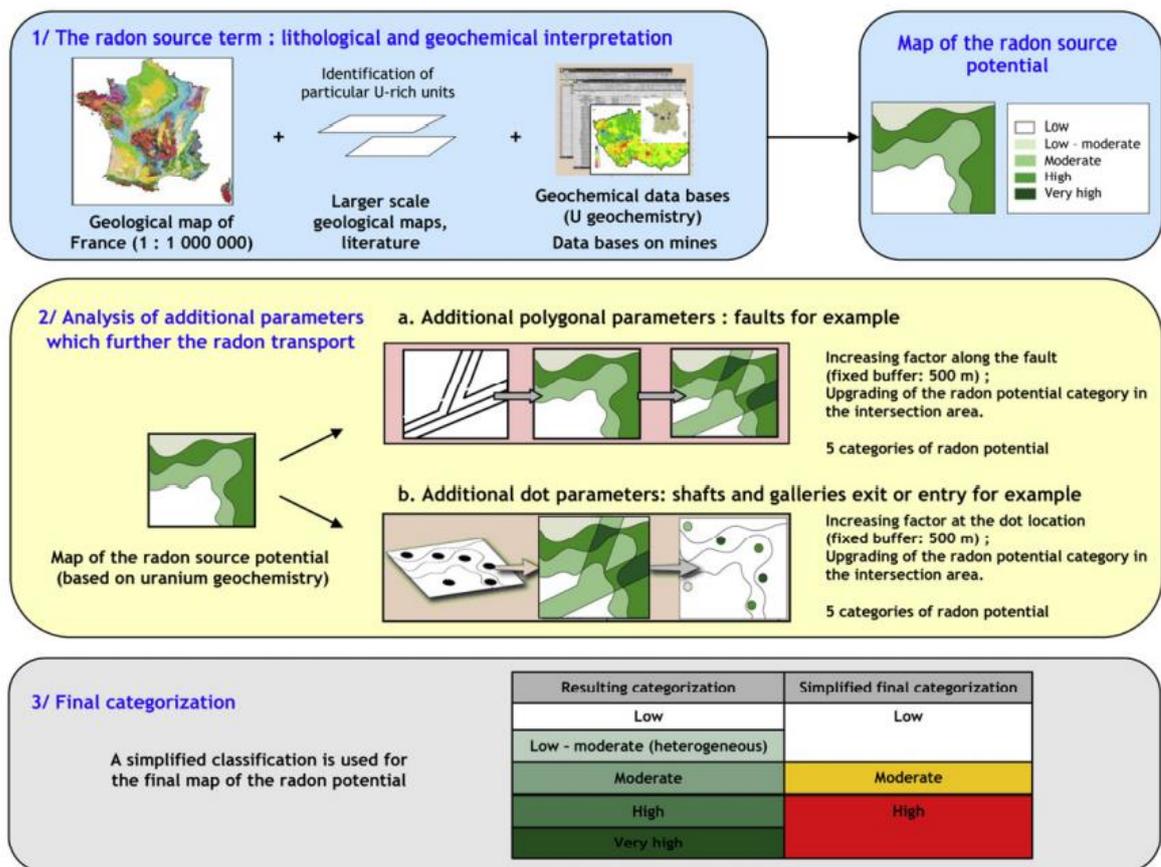
Développé par l'IRSN, le *potentiel radon géogénique* (PR), évoqué lors de la présentation du gaz radon, est une information qui caractérise la capacité des unités géologiques à produire du radon et à permettre son transport vers l'atmosphère (Ielsch et al., 2010).

¹⁵Site Internet IRSN : <https://www.irsn.fr/fr/connaissances/environnement/expertises-radioactivite-naturelle/radon/pages/4-campagne-nationale-mesure-radon.aspx>. Consulté le 06/07/2021.

Dans un premier temps, le contenu en uranium des formations géologiques a permis de leur attribuer un *potentiel source*, codé en 5 classes (de faible à très fort potentiel) d'après la méthodologie présentée ci-dessous (Figure 12).

Ensuite, des variables reflétant la structure du sol, avec la notification de la présence de failles, de sources thermo-minérales et de sites miniers, ont été ajoutées. La présence de chacun de ces facteurs fait augmenter arbitrairement de 1 la classe du PR de la zone considérée (ex : à proximité d'une faille).

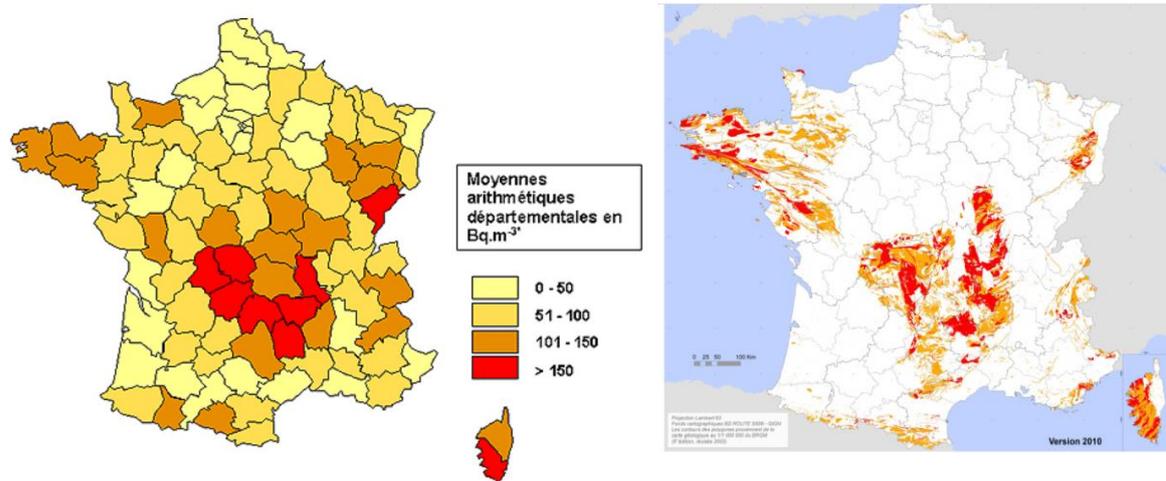
Figure 12 : Méthodologie de cartographie à l'aide d'un système d'information géographique¹⁶



Ainsi, une carte au 1/1 000 000 du PR a été produite (Figure 13).

¹⁶ Ielsch et al. 2010

Figure 13 : Moyennes départementales de l'activité volumique du radon (à gauche), et cartographie du potentiel radon géogénique au 1/1 000 000, en 3 classes (à droite)¹⁷



En collaboration avec le département de Géostatistique de l'école MINES ParisTech, l'analyse des 10 843 mesures d'AV du radon réalisées par l'IRSN par des méthodes géostatistiques a permis d'élaborer une méthode d'estimation optimale de cette activité en tout point du territoire métropolitain à partir des coordonnées spatiales de ce point (Ielsch et al., 2010; IRSN, 2012). La géostatistique permet d'intégrer des variables explicatives en complément des mesures de terrain, telles que le PR dans ce cas précis.

III.4.1.3. Cockrigeage

Le cokrigeage consiste à estimer la valeur d'une variable régionalisée (c'est-à-dire *a priori* mesurable en tout point du territoire) à partir d'un couple de variables, et ce par interpolation linéaire.

Il s'agit, à partir des 10 843 mesures de terrain, et de la connaissance du PR sur une carte au 1/1 000 000, de cartographier en tout point du territoire la valeur d'AV du radon dans l'habitat.

Le modèle de cokrigeage utilisé se base sur les inter-corrélations entre chaque mesure, en fonction de leur distance l'une de l'autre (attribuant ainsi un poids variable à chaque mesure), et du PR. Tous les points de mesures sont pris en compte dans chaque estimation. Il en résulte une combinaison linéaire de toutes les valeurs mesurées et de leur PR qui permet d'estimer une valeur d'AV du radon en un point donné (Ielsch et al., 2010; IRSN, 2012).

Nous avons vu que la concentration en radon dépend fortement de facteurs variant à très courte distance (caractéristiques du domicile, mode de vie des habitants) : ces caractéristiques ne sont pas cernées par les coordonnées spatiales. L'estimation géostatistique de l'AV du radon en un point

¹⁷ Site Internet IRSN : <https://www.irsn.fr>. Consulté le 06/07/2021.

du territoire n'étant fondée que sur ses coordonnées spatiales et le PR en ce point, elle ne peut expliquer qu'une part limitée de la variabilité inter-individuelle de l'exposition au radon (la variabilité résiduelle étant appelée *effet pépite*). La méthode de cockrigeage utilisée permet d'estimer cette part de variabilité et d'optimiser la part expliquée par les coordonnées spatiales. Le modèle qui a été retenu pour estimer l'AV du radon en tout point du territoire français permet d'expliquer 32% de la variabilité des mesures de concentration en radon.

A l'issue de ce travail de modélisation, nous disposons d'estimations de la concentration en radon en tous les points d'un réseau de 1 x 1 km² sur l'ensemble du territoire métropolitain.

III.4.2. Exposition au radon dans les communes de France métropolitaine

Les niveaux de concentration en radon ont été estimés à partir des estimations cokrigées pour chaque commune de France métropolitaine, aux coordonnées de l'hôtel de ville (Tableau 5).

En France métropolitaine, le niveau moyen d'AV du radon est ainsi estimé à 91,8 Bq/m³, avec une large gamme de variation entre 12,5 et 827,5 Bq/m³.

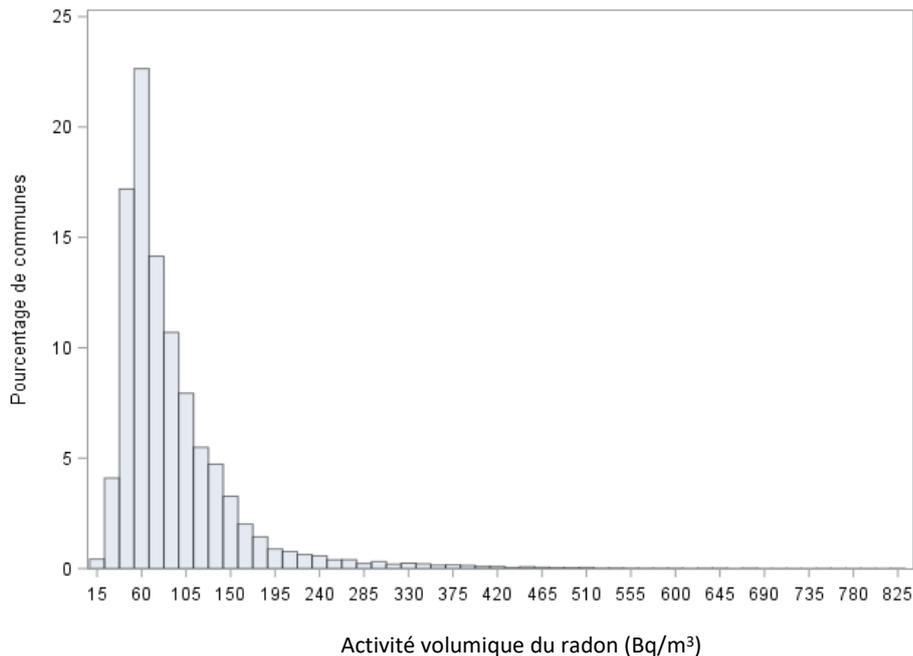
L'exposition estimée par les modèles de cockrigeage présentés plus haut a été pondérée par la population pédiatrique des communes pour connaître plus précisément le niveau d'exposition des populations pédiatriques et non le niveau d'exposition des zones géographiques. En effet, il se trouve que, sur le territoire métropolitain, les zones à fort niveaux de RIN sont souvent peu peuplées, l'estimation de l'exposition pondérée par la population étant ainsi plus faible que les estimations issues du modèle de cockrigeage. Cette pondération conduit à une AV moyenne du radon de 67,8 Bq/m³. Cependant, on note des niveaux d'AV du radon de plus de 145 Bq/m³ pour les 5% les plus exposés.

Tableau 5 : Niveaux d'exposition au radon en France métropolitaine, basés sur le modèle de cockrigeage, et pondérés selon la population pédiatrique de 2006

	Moy ± EC	Min	p5%	p25%	p50%	p75%	p95%	Max	IQR
Exposition brute (Bq/m ³)	91,8 ± 63,4	12,5	38,3	54,2	72,6	107,7	203,4	827,5	53,5
Exposition pondérée (Bq/m ³)	67,8 ± 840,1	12,5	22,4	41,0	55,5	82,1	145,6	827,5	41,1

Note : Moy : moyenne ; EC : écart-type ; Min : minimum p5% : 5^{ème} percentile de la distribution ; Max : maximum ; IQR : InterQuartile Range : Ecart inter-quartile

Figure 14 : Distribution de la concentration en radon dans les communes de France métropolitaine (estimation par cokrigage)



On note l'asymétrie de la distribution de la variable d'activité volumique du radon, la part de la population exposée aux doses les plus élevées étant très faible (Figure 14).

III.4.3. Cartographie des rayons gamma telluriques

III.4.3.1. Campagnes de mesures

Les données utilisées dans nos études sont issues d'une campagne de mesures menée par l'IRSN entre les années 2011 et 2012 dans des cabinets dentaires et des cliniques vétérinaires, au cours de laquelle 97 595 mesures localisées en 17 404 points couvrant la France métropolitaine ont été réalisées (Ielsch et al., 2017).

L'IRSN est notamment chargé de la surveillance des risques professionnels encourus par les personnels réalisant des radiographies. L'excès d'exposition liée à la réalisation de radiographies par les dentistes et les vétérinaires est calculée comme la différence de deux mesures : l'une réalisée au voisinage de leur poste de travail et l'autre à distance suffisante de celui-ci pour qu'on puisse considérer qu'elle correspond au rayonnement gamma « de fond ». Les dosimètres utilisés (de type RadioPhotoLuminescent, RPL) donnent une valeur en Sievert (Sv), convertie en Sv/h selon la durée de pose du dosimètre. Ils mesurent la totalité des rayonnements gamma : la part d'origine cosmique et la part d'origine tellurique. La part cosmique est calculable selon l'altitude du domicile (nous avons vu que la variation due à la latitude est négligeable à l'échelle du territoire français), et peut donc être soustraite du rayonnement de fond total pour obtenir une mesure des rayons gamma d'origine tellurique uniquement. Le phénomène du rayonnement artificiel à la suite de

l'accident de Tchernobyl est considéré comme marginal et n'est pas pris en compte dans la correction des mesures.

Les débits de dose mesurés de radiations gamma d'origine tellurique varient entre 13 et 349 nSv/h, avec une moyenne à 76 nSv/h et une médiane à 70 nSv/h. Comme pour les mesures de radon, la distribution des mesures est très asymétrique, avec quelques valeurs très élevées localement.

III.4.3.2. Le potentiel uranium des formations géologiques

En 2010, l'IRSN a classé les formations géologiques françaises selon la teneur en Uranium-238 des roches. Cette classification a abouti à la création d'une variable, appelée « *potentiel uranium géogénique* », en 5 classes, et cartographiée au 1/1 000 000.

III.4.3.3. Cokrigage

Comme pour l'AV du radon, les valeurs de rayonnement gamma d'origine tellurique ont été estimées en tout point du territoire par la méthode géostatistique de cokrigage, qui allie les mesures et la valeur du potentiel uranium géogénique décrit ci-dessus. Les estimations de rayonnements gamma varient de 28 à 229 nSv/h, les premier et troisième quartiles valant respectivement 53,6 nSv/h et 87,2 nSv/h (Tableau 6).

III.4.4. Estimation des rayons gamma d'origine cosmique

Le calcul de l'exposition aux rayons gamma d'origine cosmique peut se faire selon la formule de Bouville and Lowder, qui ne prend en compte que l'altitude, considérant que l'effet de la latitude est négligeable à l'échelle française (Bouville and Lowder, 1988) :

$$E_1(z) = E_1(0) \times (0.21 e^{-1.649z} + 0.79 e^{0.4528z})$$

avec z l'altitude, $E_1(0)=32$ nSv/h le niveau de radiations gamma estimé au niveau de la mer.

L'exposition aux rayons gamma d'origine cosmique ainsi calculée a été ajoutée aux rayonnements gamma telluriques estimés par cokrigage pour obtenir un rayonnement gamma d'origine naturelle « global ». Dans ce calcul, nous avons pondéré les estimations des radiations d'origine cosmique par un facteur 0,8 pour fournir une estimation de l'exposition à l'intérieur des domiciles, les rayons gamma telluriques ayant été mesurés à l'intérieur de cliniques vétérinaires ou dentaires.

A l'issue de ce travail de modélisation, nous disposons d'estimations de l'exposition aux rayonnements gamma totaux pour tous les points d'un réseau de 5 x 5 km² sur l'ensemble du territoire français.

III.4.5. Exposition aux radiations gamma dans les communes de France métropolitaine

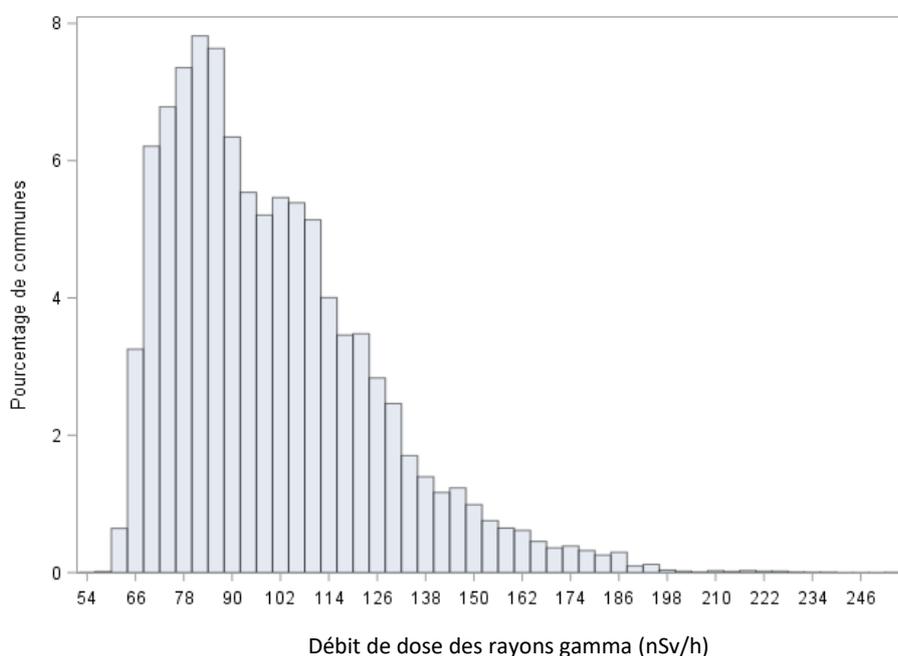
Le niveau moyen d'exposition aux rayons gamma dans les communes de France métropolitaine est estimé à 100,0 nSv/h, variant de 54,4 à 254,8 nSv/h. En pondérant ces niveaux d'exposition par la population pédiatrique de chaque commune, cette moyenne est estimée à 90,8 nSv/h (Tableau 6).

Tableau 6 : Niveaux d'exposition aux radiations gamma en France métropolitaine, basés sur le modèle de cockrigeage, et pondérés selon la population pédiatrique de 2006

Radiations gamma	Moy ± EC	Min	p5%	p25%	p50%	p75%	p95%	Max	IQR
Cosmiques (nSv/h)	27,0 ± 1,7	26,0	26,0	26,1	26,3	26,9	30,4	52,7	0,8
Cosmiques pondérés (nSv/h)	26,4 ± 18,0	26,0	26,0	26,0	26,1	26,4	27,9	52,8	0,4
Telluriques (nSv/h)	73,3 ± 25,3	28,3	42,4	53,5	68,4	87,6	122,3	211,1	34,1
Telluriques pondérés (nSv/h)	65,7 ± 448,9	28,3	36,5	45,6	58,9	79,7	116,3	211,1	34,1
Total									
Exposition brute (nSv/h)	100,0 ± 25,6	54,4	68,9	80,4	94,7	114,1	149,8	254,8	33,7
Exposition pondérée (nSv/h)	92,1 ± 453,5	54,4	62,6	71,9	85,3	106,1	143,8	238,1	34,2

Note : Moy : moyenne ; EC : écart-type ; Min : minimum p5% : 5^{ème} percentile de la distribution ; Max : maximum ; IQR : InterQuartile Range : Ecart InterQuartile

Figure 15 : Distribution de l'exposition aux rayons gamma (telluriques et cosmiques) dans les communes de France métropolitaine (estimations obtenues par cokrigage)



Comme pour le radon, la part de la population exposée aux niveaux de radiations gamma les plus élevés est faible. Cependant, la population est un peu plus répartie le long de la gamme d'exposition (queue de distribution moins longue, Figure 15).

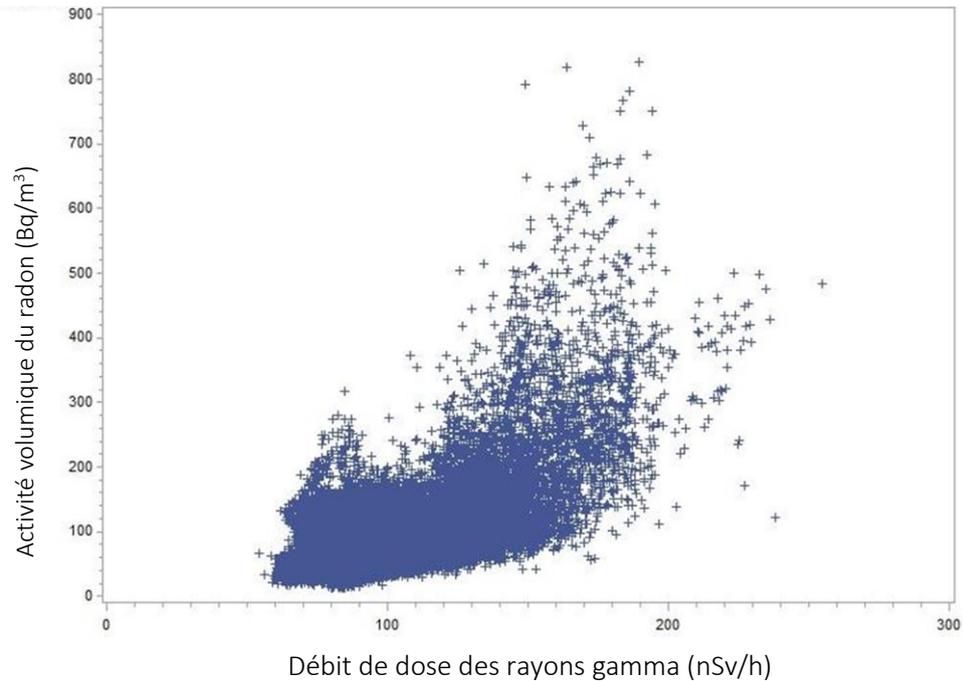
Selon les communes, les radiations gamma d'origine cosmique représentent entre 10% et 50% des radiations gamma totales. Les premier et troisième quartiles de la distribution de la part des radiations gamma cosmiques valent respectivement 23,7% et 33,3%, montrant une relative homogénéité du ratio $\frac{\text{Gamma cosmiques}}{\text{Gamma totaux}}$ pour la plupart des communes.

III.4.6. Corrélation entre les niveaux de concentration en radon et de radiations gamma dans les communes

Les rayons gamma terrestres et le gaz radon, ainsi que ses molécules filles, sont partiellement issus de la désintégration de l'uranium présent dans les roches. Même si certains facteurs ponctuels peuvent modifier localement la concentration en radon, il est utile de se questionner sur la corrélation entre ces variables d'exposition. Le coefficient de corrélation de Pearson pondéré par la population pédiatrique entre l'exposition au radon et l'exposition aux rayons gamma telluriques dans les communes est de 0,68. Lorsque l'on tient compte également des rayons gamma d'origine cosmique, la corrélation est de 0,69, ceux-ci étant quasiment constants sur l'ensemble du territoire, comme nous l'avons vu plus haut (les niveaux plus élevés étant observés dans les zones

montagneuses, moins peuplées). Au niveau communal, la distribution des deux variables est représentée sur la Figure 16.

Figure 16 Relation entre le niveau de radon et de rayons gamma dans les communes de France métropolitaine



Sur ce nuage de points, on retrouve graphiquement la corrélation partielle entre les deux variables d'exposition, avec une tendance globale à l'augmentation des niveaux de concentration en radon avec les niveaux croissants de radiations gamma. Ainsi les communes qui ont des niveaux de radon élevés ont tendance à avoir également des niveaux de radiations gamma élevés. On note cependant que les niveaux de gamma sont plus variables (et parfois assez élevés) dans les communes ayant de plus faibles concentrations en radon.

Au final, la corrélation entre les deux variables d'exposition que nous considérerons par la suite est partielle mais pas totale. Ainsi, les informations portées par les deux types d'exposition ne sont pas redondantes, et il est intéressant de les étudier séparément puis conjointement.

III.5. Facteurs de confusion potentiels

Pour que la prise en compte de notre facteur d'intérêt soit la plus exacte possible, nous avons considéré trois facteurs de variation spatiale des taux d'incidence des cancers de l'enfant définis au niveau des communes : un indicateur de défavorisation socio-économique, un indicateur d'urbanisation, et un indicateur du niveau d'exposition ambiante aux rayons UV.

III.5.1. Facteur de défaveur socio-économique (FDep)

Un indice de défaveur socio-économique construit en France en 2009 suite aux travaux de Rey et al. a été pris en compte en tant que facteur d'ajustement dans les analyses (Rey et al., 2009). Cet indice, nommé « FDep », est le résultat d'une analyse en composantes principales (ACP) prenant en compte 4 variables définies à l'échelle des communes : le pourcentage de chômeurs, ainsi que d'ouvriers dans la population active des 15-64 ans, le pourcentage de bacheliers dans la population des plus de 15 ans de la commune et le revenu fiscal médian par unité de consommation indiqué par la Direction Générale des Impôts. Cette variable a pour objectif d'établir des contrastes de défavorisation entre les populations communales.

Le FDep a été recalculé à l'échelle de notre découpage communal, et l'ACP a été réalisée pour les communes dont nous disposons de ces 4 variables, soit 98% de l'ensemble des communes françaises.

De précédents travaux ont montré que les FDep des années 1990, 1999 et 2006 étaient très corrélés, et nous avons choisi de recalculer l'index à partir des données de 1999 pour les deux études, sur les LA ou sur les tumeurs du SNC.

Dans nos analyses, le FDep a été considéré en quintiles de population pédiatrique. La première strate de FDep regroupe les communes les moins défavorisées (FDep=1).

Dans de précédents travaux menés dans l'équipe EPICEA, une association inverse entre le niveau socio-économique, considérant un indicateur de défavorisation européen (European deprivation index, EDI), et le taux d'incidence des LAL a été observée en France (Marquant et al., 2016). Les enfants de moins de 15 ans vivant dans les communes appartenant au quintile le plus défavorisé (FDep=5) avaient un risque plus faible de développer une LAL que les enfants des communes les moins défavorisées (OR=0,82 (0,73;0,92)). Ce résultat était reproductible à l'échelle française lorsqu'on considèrait le FDep de l'année 1999.

Dans ces travaux, il n'y avait pas de lien entre l'incidence des tumeurs du SNC (astrocytomes, épendymomes, tumeurs embryonnaires) et les indicateurs de défavorisation (Marquant et al., 2016).

III.5.2. Indicateur d'urbanisation : Tranche d'unité urbaine

Une unité urbaine (UU) est définie selon l'INSEE comme une commune ou un ensemble de communes présentant une zone de bâti continu (sans coupure de plus de 200 mètres entre chaque habitation). L'INSEE distingue 9 classes d'UU (appelée tranches d'unité urbaine, TUU), allant des communes rurales (moins de 2000 habitants), à l'UU de Paris, qui est la plus peuplée (environ 11 millions d'habitants, 396 communes). Dans nos études, nous avons effectué des regroupements et pris en compte 5 classes d'UU (Tableau 7), d'après les données de l'INSEE pour l'année 1999.

Tableau 7 : Tranches d'unités urbaines (TUU) selon le nombre d'habitants dans les zones de bâti continu : classification INSEE, et regroupements pour nos études

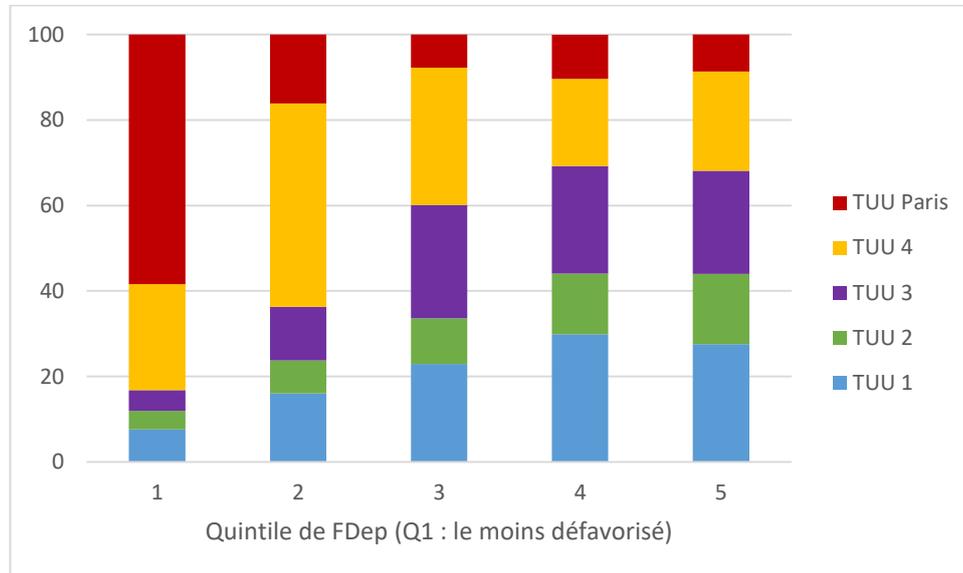
TUU selon l'INSEE	Nombre d'habitants	Tranche d'UU dans nos études
0	Moins de 2000 (communes rurales)	1
1	Entre 2000 et 4 999	2
2	Entre 4 999 et 9 999	
3	Entre 10 000 et 19 999	3
4	Entre 20 000 et 49 999	
5	Entre 50 000 et 99 999	
6	Entre 100 000 et 199 999	4
7	Entre 200 000 et 1 999 999	
8	UU de Paris	5

Les travaux de Marquant et al. ont conclu que les enfants vivant dans l'UU de Paris avaient moins de risque de développer une LAL que les enfants des communes rurales (OR=0,82 (0,74;0,90)), et ceci était vrai en considérant séparément les enfants de moins de 7 ans et les enfants de 7 à 14 ans (Marquant et al., 2016). Par ailleurs, il n'y avait pas de lien entre TUU et le taux d'incidence des tumeurs du SNC.

III.5.3. Corrélation entre FDep et TUU

Les variables FDep et TUU, indicatrices du niveau socio-économique et du niveau d'urbanisation des communes, sont liées entre elles comme le montre la Figure 17.

Figure 17 : Distribution des populations pédiatriques dans les tranches d'UU par quintile de FDep



L'observation la plus marquante que l'on peut faire est l'importance de la part de l'UU de Paris dans le premier quintile de FDep, qui est celui des populations les moins défavorisées. Dans ce quintile, 57,6% de la population habite dans des communes appartenant à l'UU de Paris. Globalement, plus le degré de défaveur augmente, plus importante est la part des communes appartenant à de petites UU.

III.5.4. Niveau de radiations UV

Dans une étude menée en 2015 à partir de données du RNCE, l'équipe EPICEA a mis en évidence une association positive entre le niveau d'exposition environnementale aux UV de la commune de résidence au diagnostic et le taux d'incidence des LA de l'enfant, sur la période 1990-2009 (Coste et al. 2015). En particulier, le taux d'incidence des LAL Pré-B était de l'ordre de 10% plus élevé que le taux d'incidence national dans les communes ayant un niveau d'UV supérieur à 105,5 J/cm², qui correspond au 70^{ème} percentile d'exposition (SIR de l'ordre de 1,10 dans chacun des trois derniers déciles de population). Par la suite, une étude poolée basée sur les études cas-témoins nationales ESCALE et ESTELLE a montré que cette association n'était pas modifiée lorsqu'on prenait en compte les facteurs individuels fortement suspectés d'être associés négativement (allaitement, mise en collectivité, infections banales précoces répétées) ou positivement (tabagisme paternel en période préconceptionnelle, utilisation domestique de pesticides pendant la grossesse, proximité de routes à fort trafic ou de stations-service) au risque de LAL (Coste et al., 2017). Par ailleurs, les résultats

étaient comparables que l'on considère l'exposition aux UV dans la commune de résidence au diagnostic ou à la naissance, et cette association n'était pas retrouvée pour les LAM.

III.5.5. Niveaux de RIN selon les facteurs de confusion considérés

Tableau 8 : Distribution des niveaux de radiations gamma et de radon dans les communes françaises, stratifiées selon les facteurs de confusion (FDep, TUU, niveau de radiations UV)

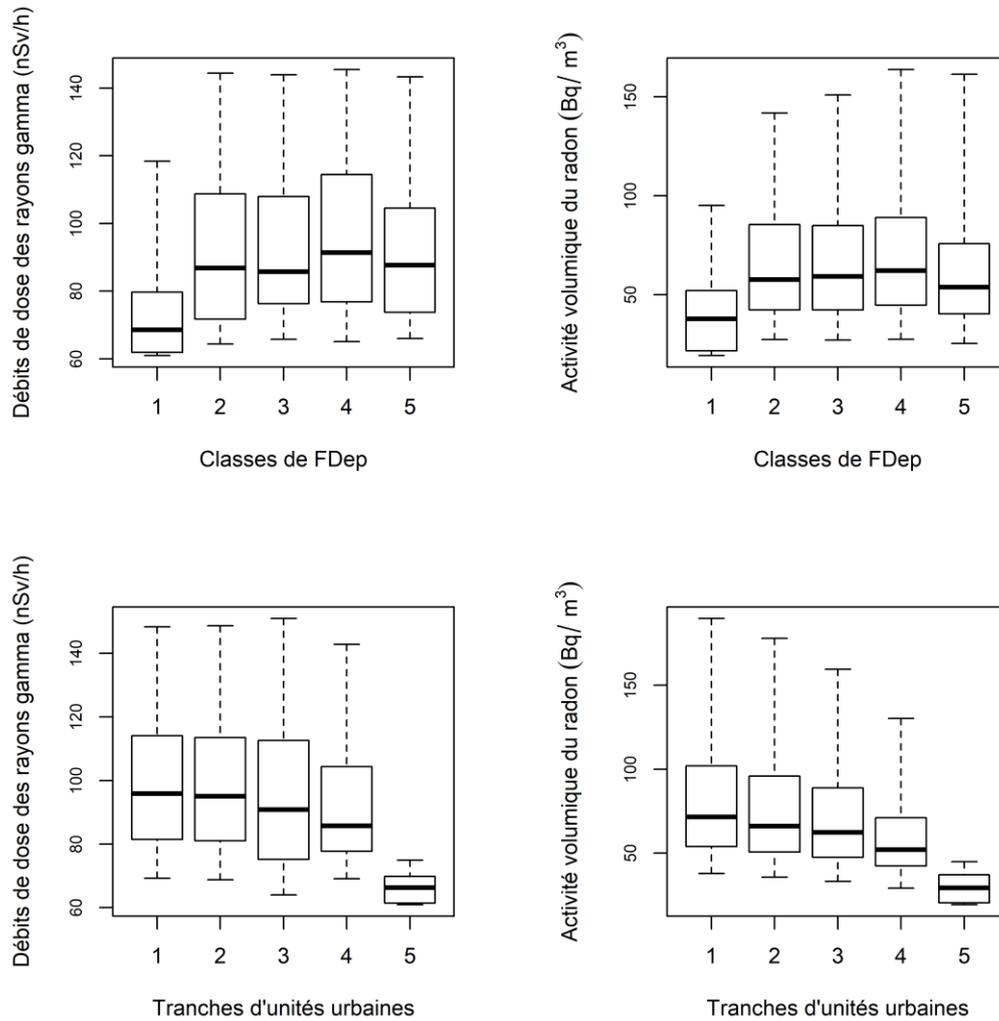
Exposition		N	Moy	Min	p5	p25	p50	p75	p95	Max
Radiations gamma (en nSv/h)										
FDep	Q1 (- défav.)	2885	75,4	56,4	60,9	61,9	68,5	79,7	118,4	190,3
	Q2	5692	94,0	58,7	64,4	71,8	86,8	108,7	144,4	254,8
	Q3	7685	94,5	60,3	65,8	76,3	85,7	107,9	143,9	236,1
	Q4	9522	97,1	54,4	65,1	76,8	91,4	114,5	145,5	238,1
	Q5 (+ défav.)	9744	92,8	59,6	66,0	73,8	87,7	104,5	143,3	234,6
	<i>Données mq</i>	<i>298</i>	<i>127,0</i>	<i>68,7</i>	<i>74,4</i>	<i>99,3</i>	<i>118,7</i>	<i>153,6</i>	<i>203,8</i>	<i>229,1</i>
TUU	UU de Paris	396	66,5	59,3	61,0	61,4	66,3	69,8	74,9	80,6
	Autres UUs	35404	96,9	54,4	67,1	78,6	90,5	111,1	144,4	254,8
UV	≤ 105,5 J/cm ²	24141	87,5	54,4	61,0	68,3	79,6	100,7	142,0	238,1
	>105,5 J/cm ²	11659	99,1	64,7	71,2	79,7	90,3	116,5	145,2	254,8
Concentration en radon (en Bq/m ³)										
FDep	Q1(- défav.)	2885	43,8	16,6	19,3	21,8	37,9	52,1	95,1	504,7
	Q2	5692	67,8	15,7	27,5	42,4	57,8	85,5	141,8	780,7
	Q3	7685	71,7	13,0	27,2	42,3	59,3	85,0	150,9	827,5
	Q4	9522	75,1	13,5	27,5	44,8	62,2	89,1	163,9	683,6
	Q5(+ défav.)	9752	68,1	12,5	25,4	40,4	53,9	75,9	161,4	709,6
	<i>Données mq</i>	<i>298</i>	<i>126,0</i>	<i>34,7</i>	<i>51,6</i>	<i>75,5</i>	<i>96,8</i>	<i>147,0</i>	<i>378,2</i>	<i>434,8</i>
TUU	UU de Paris	396	29,9	16,6	19,3	20,4	29,3	37,1	44,8	56,3
	Autres UUs	35404	74,3	12,5	31,2	46,8	60,1	86,7	152,0	827,5
UV	≤ 105,5 J/cm ²	24141	61,0	16,6	19,3	35,2	48,8	72,4	141,8	709,6
	>105,5 J/cm ²	11659	76,1	12,5	30,6	48,3	62,9	87,3	158,8	827,5

Dans notre étude sur les LA et l'exposition périnatale aux RIN, nous avons pris en compte l'exposition environnementale aux UV de la commune de résidence à la naissance sous forme binaire ($\leq 105,5 \text{ J/cm}^2$ vs. $> 105,5 \text{ J/cm}^2$).

En distinguant les niveaux de RIN dans les quintiles de FDep, on observe une exposition plus faible aux rayons gamma et au radon dans le quintile le moins défavorisé (FDep=1). Les niveaux de RIN semblent comparables dans les quatre quintiles les plus défavorisés (Tableau 8, Figure 18).

Pour l'indicateur d'urbanisation, on note la spécificité de l'UU de Paris, représentée très nettement sur la Figure 18. Les niveaux de radiations gamma et de radon y sont bien plus faibles que dans les communes appartenant à de plus petites UUs, sans doute en raison de la composition et de la structure du sol. L'UU de Paris regroupe 11 000 000 d'habitants. Le 95^{ème} percentile des distributions est de 74,9 nSv/h et de 44,8 Bq/m³ pour le débit de dose des rayons gamma et l'AV du radon, respectivement. Ces niveaux sont plus faibles que les niveaux estimés à l'échelle nationale. Par ailleurs, nous avons vu dans un précédent paragraphe que 57% des habitants du quintile le moins défavorisé font partie de l'UU de Paris. Les niveaux de RIN moins élevés dans ce quintile de FDep sont principalement expliqués par la forte proportion de population habitant les communes de l'UU de Paris. En effet, nous avons pu observer qu'après exclusion de ces communes (N=396) les niveaux de RIN dans le premier quintile de FDep étaient comparables à ceux des communes des 4 autres quintiles (non montré).

Figure 18 : Distribution pondérée sur la population des niveaux de radiations gamma (à gauche), et de radon (à droite) selon les facteurs de confusion socio-économique (FDep) et démographique (tranche d'UU)



Note : FDep : Indicateur de défavorisation français : 1 = le moins défavorisé; 5 = le plus défavorisé
 L'indicateur d'urbanisation est basé sur la population de l'unité urbaine à laquelle appartient la municipalité 1 = < 2 000 habitants; 2 = 2 000-9 999 habitants; 3 = 10 000-99 999 habitants; 4 = 100 000-1 999 999 habitants; 5 = unite urbaine de Paris

Enfin, au regard des distributions fournies par le Tableau 8, les concentrations de radon et les débits de dose des rayons gamma sont globalement plus élevés dans les zones à fort niveau de radiation UV (>105,5 J/cm²).

III.5.6. Taux d'incidence des LA et des tumeurs du SNC selon les facteurs de confusion

Dans de précédentes études, l'équipe EPICEA a montré des associations entre le taux d'incidence des LA et des indicateurs socio-économique et d'urbanisation à l'échelle française, en considérant le lieu de résidence au diagnostic (Marquant et al., 2016). L'indicateur du niveau socio-économique était l'European Deprivation Index (EDI), calculé à l'échelle des IRIS (une unité géographique plus fine que la commune, utilisée pour les calculs statistiques). Des analyses complémentaires ont montré que les conclusions étaient comparables lorsque l'on utilisait l'indicateur français (FDep). Il n'y avait pas de lien entre l'incidence des tumeurs du SNC et les indicateurs utilisés.

Une autre étude a mis en évidence une association entre l'incidence des LA, et plus particulièrement des LAL Pré-B, et le niveau de radiations UV, en considérant la commune de résidence au diagnostic (Coste et al., 2015).

Pour l'étude sur les LA, nous avons recalculé les taux d'incidence dans les différentes strates de ces indicateurs considérés selon les communes de résidence à la naissance (Tableau 9).

Concernant les indices d'urbanisation et d'exposition aux UV, les associations observées au diagnostic sont retrouvées en considérant l'exposition à la naissance. On note une hétérogénéité globale des taux d'incidence des LA, LAL, et LAL Pré-B selon les tranches d'UU, avec un taux d'incidence un peu plus élevé que le taux d'incidence moyen national dans les communes rurales (SIR=1,07 (1,01;1,12)), et bien plus faible dans l'UU de Paris. Pour l'index UV, il y a une sur-incidence des LAL et des LAL Pré-B dans les communes ayant un niveau moyen d'exposition annuel supérieur à 105,5 J/cm² (SIR=1,08 (1,02 ;1,14) pour les LAL Pré-B) non retrouvée pour les LAM, concordante avec l'association observée au diagnostic (SIR=1,10 (1,05;1,14), (Coste et al., 2015)).

Concernant l'indice de défavorisation, les résultats considérant la commune de résidence au diagnostic montrent une incidence plus faible des LA dans le quintile le plus défavorisé, en comparaison avec le quintile intermédiaire (Q3) (SIR=0,89 (0,80 ;0,99) (Marquant et al., 2016)). En considérant le FDep à l'échelle des communes de résidence à la naissance, nous obtenons un SIR=0,98 (0,91;1,02) dans le quintile le plus défavorisé. Globalement, la tendance observée est légèrement moins marquée lorsque l'on tient compte de la commune de résidence à la naissance.

Tableau 9 : Association entre les LA (LAL et LAM) et les facteurs socio-économique (FDep), d'urbanisation (TUU) et le niveau de radiations UV dans les communes de résidence à la naissance

Groupe diag	Strate ^a	Indicateur de défavorisation (FDep) ^a					Indicateur d'urbanisation (TUU) ^b					Index UV				
		O	E	SIR	95% IC	p	O	E	SIR	95% IC	p	O	E	SIR	95% IC	p
Toutes LA	1	1 151	1209,2	0,95	(0,90;1,01)		1 356	1 271,3	1,07	(1,01;1,12)		4260	4329,8	0,98	(0,91;1,01)	0,05
	2	1 276	1 215,1	1,05	(0,99;1,11)		633	646,5	0,98	(0,90;1,06)		1799	1729,2	1,04		
	3	1 168	1194,9	0,98	(0,92;1,04)	0,02	1143	1124,2	1,02	(0,96;1,08)	0,001					
	4	1 289	1223,8	1,05	(1,00;1,11)		1816	1 790,1	1,01	(0,97;1,06)						
	5	1 173	1214,7	0,98	(0,91;1,02)		1 111	1226,9	0,91	(0,85;0,96)						
LAL	1	943	994,9	0,95	(0,89;1,01)		1112	1045,3	1,06	(1,00;1,13)		3477	3561,9	0,98	(0,94;1,01)	0,008
	2	1078	999,5	1,08	(1,02;1,14)		521	531,9	0,98	(0,90;1,07)		1507	1422,1	1,06	(1,01;1,11)	
	3	959	982,9	0,98	(0,92;1,04)	0,02	949	925,0	1,03	(0,96;1,09)	0,004					
	4	1041	1006,5	1,03	(0,97;1,10)		1492	1472,7	1,01	(0,96;1,07)						
	5	965	999,1	0,96	(0,90;1,02)		910	1009,2	0,90	(0,84;0,96)						
LAL Pré-B	1	811	830,0	0,98	(0,91;1,05)		924	873,9	1,06	(0,99;1,13)		2880	2971	0,97	(0,93;1,01)	0,002
	2	898	834,0	1,08	(1,01;1,15)		435	443,7	0,98	(0,89;1,08)		1278	1187	1,08	(1,02;1,14)	
	3	804	820,1	0,98	(0,91;1,05)	0,04	800	770,6	1,04	(0,97;1,11)	0,02					
	4	864	839,9	1,03	(0,96;1,10)		1235	1227,7	1,01	(0,95;1,06)						
	5	779	833,0	0,94	(0,87;1,05)		764	842,1	0,91	(0,84;0,97)						
LAM	1	188	190,7	0,99	(0,85;1,14)		214	201,4	1,06	(0,93;1,22)		691	683,6	1,01	(0,94;1,09)	0,59
	2	172	192	0,90	(0,77;1,04)		97	102,0	0,95	(0,77;1,16)		266	273,4	0,97	(0,86;1,10)	
	3	184	188,7	0,97	(0,84;1,13)	0,08	175	177,2	0,99	(0,85;1,15)	0,77					
	4	228	193,4	1,18	(1,04;1,34)		288	282,5	1,02	(0,91;1,14)						
	5	185	191,9	0,96	(0,83;1,11)		183	193,9	0,94	(0,81;1,09)						

Note : O : nombre de cas observés; E : nombre de cas attendus ; SIR: standardized incidence ratio p : p-valeur du test d'hétérogénéité entre les différentes classes de FDep (1 : communes les moins défavorisées ; 5 : communes les plus défavorisées), tranches d'UU (1 : communes rurales ; 5 : UU de Paris) ou niveaux de radiations UV (1 : inférieur à 105,5 J/cm² ; 2 : supérieur à 105,5 J/cm²)

Tableau 10 : Association entre l'incidence des tumeurs du SNC dans leur ensemble et par sous-type et les indicateurs socio-économique (FDep) et démographique (TUU)

Groupe diagnostique	Strate ^a	Indicateur de défavorisation (FDep) ^a					Indicateur d'urbanisation (TUU) ^b				
		O	E	SIR	95% CI	p	O	E	SIR	95% CI	p
Toutes tum. du SNC	1	1 127	1084,6	1,04	(0,98;1,10)	0,20	1 450	1 454,2	1,00	(0,95;1,05)	0,07
	2	1 089	1 087,8	1,00	(0,94;1,06)		656	640,9	1,02	(0,95;1,11)	
	3	1 094	1 082,1	1,01	(0,95;1,07)		886	958,0	0,92	(0,86;0,99)	
	4	1 096	1 085,0	1,01	(0,95;1,07)		1 473	1 462,1	1,01	(0,96;1,06)	
	5	1 019	1 085,4	0,94	(0,88;1,00)		1 006	955,9	1,05	(0,99;1,12)	
Ependymomes	1	109	104,7	1,04	(0,85;1,26)	0,29	153	139,6	1,10	(0,93;1,28)	0,07
	2	113	105,2	1,07	(0,88;1,29)		71	61,4	1,16	(0,90;1,46)	
	3	101	104,7	0,96	(0,79;1,17)		75	92,7	0,81	(0,64;1,01)	
	4	115	105,0	1,09	(0,90;1,31)		128	143,2	0,89	(0,75;1,06)	
	5	87	105,3	0,83	(0,66;1,02)		105	95,2	1,10	(0,90;1,34)	
Tum. embryonnaires	1	232	213,5	1,09	(0,95;1,24)	0,16	265	286,0	0,93	(0,82;1,05)	0,25
	2	233	214,3	1,09	(0,95;1,24)		121	125,5	0,96	(0,80;1,15)	
	3	196	213,2	0,92	(0,80;1,06)		178	188,0	0,95	(0,81;1,10)	
	4	214	213,9	1,00	(0,87;1,14)		302	288,7	1,05	(0,93;1,17)	
	5	194	214,1	0,91	(0,78;1,04)		213	190,8	1,12	(0,97;1,28)	
Gliomes	1	670	662,6	1,01	(0,94;1,09)	0,53	901	889,6	1,01	(0,95;1,08)	0,34
	2	644	664,3	0,97	(0,90;1,05)		402	392,4	1,02	(0,93;1,13)	
	3	693	660,9	1,05	(0,97;1,13)		539	585,6	0,92	(0,84;1,00)	
	4	667	662,6	1,01	(0,93;1,09)		905	891,6	1,02	(0,95;1,08)	
	5	639	662,6	0,96	(0,89;1,04)		593	580,8	1,02	(0,94;1,11)	

Groupe diagnostique	Strate ^a	Indicateur de défavorisation (FDep) ^a					Indicateur d'urbanisation (TUU) ^b				
		O	E	SIR	95% CI	p	O	E	SIR	95% CI	p
Astro. pilo.	1	236	241,1	0,98	(0,86;1,11)	0,42	343	323,6	1,06	(0,95;1,18)	0,24
	2	234	241,9	0,97	(0,85;1,10)		146	142,5	1,02	(0,86;1,20)	
	3	267	240,6	1,11	(0,98;1,25)		189	212,7	0,89	(0,77;1,02)	
	4	229	241,2	0,95	(0,83;1,08)		339	324,3	1,05	(0,94;1,16)	
	5	240	241,3	0,99	(0,87;1,13)		198	211,8	0,93	(0,81;1,07)	
Autres gliomes	1	434	421,6	1,03	(0,93;1,13)	0,62	558	566,0	0,99	(0,91;1,07)	0,48
	2	410	422,5	0,97	(0,88;1,07)		256	249,9	1,02	(0,90;1,16)	
	3	426	420,3	1,01	(0,92;1,11)		350	372,8	0,94	(0,84;1,04)	
	4	438	421,3	1,04	(0,94;1,14)		566	567,3	1,00	(0,92;1,08)	
	5	399	421,3	0,95	(0,86;1,04)		395	369,1	1,07	(0,97;1,18)	

Note : Toutes tum. du SNC : Toutes tumeurs du SNC; O: nombre de cas observés ; E: nombre de cas attendus sous l'hypothèse d'un taux d'incidence homogène sur le territoire national; SIR: standardized incidence ratio; 95%CI: Intervalle de confiance à 95%

p: p-valeur du test du Khi-deux d'hétérogénéité des SIR entre les strates de défavorisation ou d'urbanisation

a : Indicateur de défavorisation français (FDep): 1 = communes les moins défavorisées à 5 = communes les plus défavorisées

b : Indicateur d'urbanisation basé sur la taille de la population de l'unité urbaine de la commune de résidence au diagnostic du cancer. (habitants) : 1 = < 2 000; 2 = 2 000-9 999; 3 = 10 000-99 999; 4 = 100 000-1 999 999; 5 = UU de Paris

Pour les tumeurs du SNC dans leur ensemble, on ne note pas d'hétérogénéité d'incidence entre les classes de FDep (Tableau 10), ce qui confirme les résultats de la précédente étude française (Marquant et al., 2016). Une hétérogénéité à la limite de la significativité statistique est observée entre les SIR des catégories d'UU, pour l'ensemble des tumeurs du SNC, avec un déficit de cas dans la 3^{ème} tranche d'UU (SIR=0,92 (0,86 ;0,99)) et un léger excès de cas dans l'UU de Paris (SIR=1,05 (0,99 ;1,12)).

Finalement, les indicateurs considérés (FDep, TUU, et le niveau d'UV) étant globalement associés aux niveaux de RIN dans les communes, et aux variations des taux d'incidence des LA à cette échelle, nous les avons pris en compte dans toutes nos analyses sur les LA. Nous ne considérerons pas l'indicateur d'exposition aux UV dans les analyses sur les LAM, car aucune association n'a été montrée avec ce sous-groupe de LA.

Les indicateurs de défaveur et d'urbanisation, définis à l'échelle communale, considérés à la naissance ou au diagnostic, ne semblent pas associés à l'incidence des tumeurs du SNC. Cependant, il nous a semblé important de les considérer dans des analyses de sensibilité, dans la mesure où ils permettent de distinguer des groupes de populations vivant dans des environnements différents et ayant des habitudes de vie différentes.

III.6. Analyses statistiques

III.6.1. Ratios standardisés d'incidence (SIR)

Pour chaque commune i , le nombre de cas de cancers de l'enfant attendu pour un âge j donné $E_{i,j}$, sous l'hypothèse que le taux d'incidence dans cette commune est égal au taux d'incidence de référence national $TI_j^{réf}$ a été estimé de la façon suivante :

$$E_{i,j} = TI_j^{réf} * PA_{i,j}$$

avec $PA_{i,j}$ le nombre personnes-année à risque estimé pour l'âge j dans la commune i .

Selon les analyses, les taux d'incidence de référence ont pu être estimés par classe d'âge ou par année d'âge, selon les effectifs, sur l'ensemble de la période d'étude ou par sous-période. Par exemple, le taux d'incidence de référence pour la France entière sur l'ensemble de la période pour l'année ou la classe d'âge j s'obtient grâce à la formule:

$$TI_j^{réf} = \frac{\sum_i O_{i,j}}{\sum_i PA_{i,j}}$$

$O_{i,j}$ étant le nombre de cas observés pour la commune i et l'année d'âge ou la classe d'âge j en France sur l'ensemble de la période.

Afin d'étudier les variations d'incidence des LA ou des tumeurs du SNC en fonction des niveaux de RIN dans les communes, nous avons estimé des ratios d'incidence standardisés ou « Standardized Incidence Ratio », SIR). Pour une catégorie d'exposition k donnée, le SIR est défini comme le rapport entre les nombres totaux de cas observés et attendus dans les communes qui appartiennent à cette catégorie k , et leur intervalle de confiance à 95% a été calculé :

$$SIR_k = \frac{\sum_{i \in k} O_i}{\sum_{i \in k} E_i}$$

Pour bien décrire la forme de la relation entre l'exposition aux RIN et le taux d'incidence des cancers, nous avons construit des déciles de population pédiatrique en fonction des niveaux d'exposition aux RIN (rayons gamma d'une part, radon d'autre part), et nous avons observé les variations des SIR entre ces différentes classes.

L'approximation normale n'étant pas satisfaisante lorsque le nombre de cas attendus est petit ($E < 10$) les IC95% des SIR ont été estimés par l'approximation de Byar. Les bornes inférieures (SIR_{inf}) et supérieures (SIR_{sup}) sont données par :

$$SIR_{inf} = \frac{O}{E} \left(1 - \frac{1}{9 \times O} - \frac{z_{0,975}}{3 \times \sqrt{O}} \right)^3$$

$$SIR_{sup} = \frac{O + 1}{E} \left(1 - \frac{1}{9 \times (O + 1)} + \frac{z_{0,975}}{3 \times \sqrt{O + 1}} \right)^3$$

où $z_{0,975}$ est le quantile d'ordre 0,975 de la loi normale centrée réduite.

Nous avons vérifié empiriquement que les estimations des IC95% des SIR ainsi obtenues sont identiques (arrondis à la deuxième décimale) à celles obtenues en considérant l'IC exact d'une loi de Poisson de paramètre μ , donné par :

$$\mu_{inf} = \frac{q(0,025, 2x)}{2}$$

$$\mu_{sup} = \frac{q(0,975, 2(x + 1))}{2}$$

Où q est le quantile de la loi du Khi-2 de paramètre $2x$, x étant le nombre d'évènements attendus.

III.6.2. Modèles de régression de Poisson

Sous l'hypothèse que l'on étudie une maladie rare et non infectieuse, on peut considérer que les nombres de cas O_i dans les unités géographiques i suivent des lois de Poisson indépendantes, dont l'espérance dépend du nombre de cas attendus E_i .

Nous avons testé l'hypothèse d'une relation log-linéaire entre les SIR des communes et leur niveau d'exposition aux RIN (facteur d'intérêt principal) en mettant en place un modèle de régression de Poisson comme modèle de base pour étudier les variations du taux d'incidence des LA ou des tumeurs du SNC.

Le modèle de régression de Poisson utilisé s'écrit ainsi, de manière générale :

$O_i \sim P(\rho_i E_i)$ avec

$$\ln(\rho_i) = \alpha + \beta' X_i$$

De manière équivalente, on a $\ln(E(O_i)) = \ln(E_i) + \alpha + \beta' X_i$

X_i étant le vecteur des covariables considérées dans le modèle (niveau de RIN et facteurs d'ajustement considérés), et β' le vecteur transposé des coefficients de régression.

Selon les situations, le vecteur X_i représente l'exposition aux RIN sous forme :

1 - d'une variable qualitative en k classes (déciles d'exposition dans l'analyse principale). L'hétérogénéité entre les classes d'exposition a été testée par la statistique de test du Khi-2 à $k-1$ degrés de liberté.

2 - d'une variable quantitative basée sur la moyenne (ou la médiane) d'exposition \bar{X}_k aux RIN pondérée par la population pédiatrique des communes de chaque décile k d'exposition. Notons que les moyennes et médianes d'exposition aux RIN dans chaque décile d'exposition étaient très proches. Ce modèle quantitatif discrétisé permet de tester la log-linéarité de la relation entre l'exposition et l'incidence des LA et des tumeurs du SNC, par comparaison des log-vraisemblances du modèle quantitatif discrétisé et du modèle qualitatif. Sous l'hypothèse de log-linéarité de la relation, la statistique de test suit une loi du Khi-2 à $k-2$ degrés de liberté.

3 - d'une variable quantitative à l'échelle communale : lorsqu'on n'observe pas d'écart à l'hypothèse de log-linéarité, ni par la forme de la variation des SIR par décile d'exposition ni par un test formel d'écart à la linéarité, un modèle linéaire quantitatif est retenu. Dans ce modèle, $\exp(\beta)$ représente la variation du SIR pour une augmentation unitaire d'exposition aux RIN, soit, dans nos études, 100 Bq/m³ supplémentaires pour l'AV du radon, et 50 nSv/h pour le

débit de dose des rayons gamma. Sous l'hypothèse de faibles risques associés aux radiations ionisantes à faibles doses, telles que les RIN, la quantité $\exp(\beta)-1$ est une bonne approximation de l'ERR souvent considéré dans le domaine de la radioprotection pour quantifier les risques liés aux RI. Dans toutes les analyses quantitatives, nous avons considéré une hypothèse alternative *a priori* unilatérale, allant dans le sens d'une augmentation de l'incidence des LA et des tumeurs du SNC avec les niveaux d'exposition aux RIN.

III.6.3. Calculs de doses cumulées

III.6.3.1. Dose physique cumulée sur une période donnée

Nous avons mené des analyses en considérant une exposition aux RIN cumulée sur une période donnée. Pour ce faire, nous avons multiplié le niveau d'exposition ambiant estimé dans la commune i par l'âge j de l'enfant en année, considérant un temps d'exposition annuel moyen de 6 mois dans cet âge. Ainsi, la moyenne d'exposition cumulée pour un âge j donné dans une commune i , a été estimée par :

$$X_{cum_{i,j}} = (j + 0,5) * X_i$$

Comme indiqué précédemment, nous avons mis en place des modèles de régression de Poisson en prenant en compte cette variable d'exposition sous forme qualitative, quantitative discrète et quantitative. Une constante dépendante de l'âge α_j a été incluse dans les modèles quantitatifs.

$$\ln(E(O_{i,j})) = \ln(E_{i,j}) + \alpha_j + \beta \times X_{cum_{i,j}}$$

Dans ce modèle, $\exp(\hat{\beta})$ représente la variation du SIR pour une augmentation unitaire d'exposition cumulée aux RIN, soit, dans notre étude, 1 000 Bq/m³ x année supplémentaires pour la concentration en radon cumulée, et 5 mSv pour l'exposition cumulée aux radiations gamma sur la période d'intérêt. $\hat{\alpha}_j$ est une estimation du rapport entre le taux d'incidence marginal pour l'âge j et le taux d'incidence que l'on aurait pour une exposition cumulée nulle. Dans nos études, les estimations des expositions cumulées sont basées sur l'hypothèse que l'exposition des enfants est la même tout au long de leur vie, et qu'elle est correctement estimée par l'exposition dans la commune de résidence de l'enfant à la naissance (pour les LA) ou au diagnostic (pour les tumeurs du SNC). Ce postulat, qui peut entraîner des erreurs de classement, sera discuté dans la Partie VI du manuscrit.

III.6.3.2. Dose équivalente aux organes cibles

Nous avons vu qu'il était possible de calculer une dose équivalente reçues aux organes selon les différents types de rayonnements radiosensibilité des organes.

Pour les LA, l'organe cible est la moelle osseuse. Dans l'étude sur les tumeurs du SNC, nous avons considéré uniquement les tumeurs localisées dans la boîte crânienne.

Pour les rayons gamma, nous avons adapté notre approche au regard des connaissances actuelles concernant leur capacité de pénétration dans l'organisme. Dans de précédents travaux, les coefficients de conversion entre la dose absorbée et la dose équivalente à la moelle osseuse ont été estimés à 1,24 pour les enfants de moins de 1 an, et 1,12 pour les enfants de 1 à 14 ans (Laurent et al., 2013; Petoussi et al., 1991). Pour les tumeurs cérébrales, il n'existe pour l'heure pas de consensus concernant ces coefficients de conversion. Après discussion avec nos partenaires de l'IRSN, nous avons choisi de considérer le facteur 1 pour convertir la dose absorbée en dose équivalente.

L'exposition au radon se fait principalement par inhalation, et c'est le tractus respiratoire, ainsi que l'estomac, qui sont les premiers organes exposés (ce qui peut expliquer l'association entre exposition au radon et cancer du poumon retrouvée chez les mineurs d'uranium, indépendamment du tabac). Des coefficients de dose ont été publiés, exprimés en Sv/Bq x m⁻³, pour chaque organe et chaque radionucléide présent dans la chaîne de désintégration du radon, selon différents modèles de diffusion de ces radionucléides dans le corps humain, notamment sous forme d'aérosols (Kendall and Smith, 2005). Nous avons choisi d'utiliser les coefficients correspondant à un modèle de diffusion « moyenne » des radionucléides sous cette forme, qui semble la plus probable. D'autres coefficients sont proposés au regard d'autres hypothèses de capacité de diffusion des radionucléides.

Nous avons utilisé le coefficient global donné pour une exposition de 200 Bq/m³ (Tableau 11), que nous avons ramené proportionnellement à la dose d'exposition des communes, l'effet des RI étant considéré proportionnel à la dose reçue, quelle qu'elle soit.

Comme pour les radiations gamma, les coefficients donnés sont différents selon l'âge des enfants, en raison de la modification de la composition de l'organisme pendant l'enfance. La moelle osseuse est particulièrement sensible aux rayons alpha car elle est entourée de cellules adipeuses qui peuvent piéger les radionucléides. Ainsi, ils se désintègrent près de la moelle osseuse, entraînant potentiellement plus de dégâts pour les cellules qui la constituent.

Si on note, de manière générale, c_0 et c_{10} les coefficients de conversion pour un enfant de moins d'un an et un enfant de 10 ans, nous avons finalement calculé la dose de radon ou de radiations gamma reçues à la moelle osseuse ou au cerveau, $X^{cum.organe}$ de la façon suivante (pour des enfants résidant dans la commune i au moment du diagnostic ou à la naissance selon l'étude) :

- Pour les enfants de moins d'un an : nous avons considéré une exposition moyenne de 6 mois, soit $X_{0an}^{cum.organe} = c_0 \times 0,5 \times X_i$ avec X_i le niveau de radiation ambiant dans la commune i .
- Pour les enfants âgés de 1 à 14 ans : nous avons considéré le coefficient donné pour les moins de 1 an avec une exposition d'une année, et le coefficient donné pour les enfants de 10 ans avec une exposition égale à ($\text{âge } j-1+0,5$), soit :

$$X_{\text{âge } j}^{cum.organe} = [c_0 \times X_i + c_{10} \times (j - 1 + 0,5)] \times X_i$$

Tableau 11 : Coefficients de conversion des doses de radiations α issues des molécules filles (premier chiffre) et du gaz radon (second chiffre), pour une AV de 1 Bq/m³ (coefficients donnés pour 200 Bq/m³ dans la publication source) (Kendall and Smith, 2005)

	0-1 an	1-14 ans
Coefficients pour la dose à la moelle osseuse (Sv/Bq)	0,0003 ; 0,00125	0,00025 ; 0,0029
Coefficients pour la dose au cerveau (Sv/Bq)	0,00015 ; 0,0003	0,0001 ; 0,0003

On obtient finalement une dose à l'organe issue des rayons gamma, et une dose reçue provenant du radon et de ses molécules filles. Nous avons sommé ces doses pour parvenir à une dose globale cumulée reçue à l'organe cible.

III.7. Plan d'analyse

Pour les deux études, nous avons mené les analyses dans l'ordre suivant : nous avons considéré dans un premier temps des analyses univariées tenant compte du niveau d'exposition au radon ou aux rayons gamma séparément. Dans un deuxième temps, nous avons pris en compte les deux variables conjointement dans un même modèle.

Ensuite, nous avons réalisé des analyses du même type en incluant les variables d'exposition cumulées, séparément puis conjointement. Pour finir, de manière exploratoire, nous avons considéré l'exposition aux organes, qui permet de prendre en compte l'effet biologique des deux types de RIN.

Dans la première partie de ce travail, portant sur le risque de LA et l'exposition aux RIN, les modèles de Poisson ont été ajustés sur l'indice de défaveur socio-économique, la tranche d'UU, et le niveau de radiations UV dans les analyses portant sur les LAL et les LAL-PréB. La prise en considération de ces facteurs a permis d'améliorer l'adéquation des modèles (Partie IV). Nous avons également mené des analyses de sensibilité en ajustant sur chacun de ces facteurs tour à tour.

Les indicateurs socio-économique et démographique ont également été pris en compte, en analyse de sensibilité, dans l'étude sur les tumeurs du SNC.

Nous avons également mené des analyses complémentaires par groupes d'âge, les jeunes enfants étant potentiellement plus radiosensibles que les plus âgés.

Nous avons mené des analyses de sensibilité pour tester la robustesse des résultats :

- en tenant compte de la période de grossesse dans le calcul des expositions cumulées aux RIN (étude sur les LA)
- par période de diagnostic (étude sur les tumeurs du SNC)
- en excluant la région Occitanie (étude sur les tumeurs du SNC) : un cluster de cas de gliomes (autres que des astrocytomes pilocytiques) a été mis en évidence dans cette région dans une étude précédente (Goujon et al., 2018). L'excès observé était dû à un excès de cas pour lesquels le diagnostic n'avait pas de confirmation histologique, ce qui suggère des différences de pratiques cliniques et/ou d'accès aux informations sur ces cas par le RNCE dans cette région comparativement à l'ensemble du territoire.

III.8. Puissance statistique

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous avons estimé *a priori* la puissance de notre étude sur l'exposition aux RIN dans les communes de résidence au diagnostic et le taux d'incidence des tumeurs du SNC, dans l'ensemble et par groupes diagnostiques, sur la période 2000-2012, sous l'hypothèse d'une association log-linéaire entre le risque et la dose reçue. Nous avons mis en place 5 000 simulations statistiques pour répartir les cas de tumeurs du SNC dans les communes de la métropole sous l'hypothèse alternative d'un ERR de 5%, 10%, 20% ou 30% par unité d'exposition (50 nSv/h pour les radiations gamma, 100 Bq/m³ pour le radon).

La puissance statistique a ensuite été estimée par la proportion de simulations pour lesquelles la mise en place d'un modèle de régression de Poisson quantitatif permettait de conclure à une association statistiquement significative au seuil de 5% selon une approche unilatérale.

Du fait du très grand nombre d'unités statistiques pris en compte dans les analyses sur l'exposition cumulée aux RIN (36 280 communes x 15 années d'âge), nous avons rencontré des difficultés lors de la mise en place des simulations. Nous avons donc regroupé les communes en 10 catégories d'exposition et considéré la moyenne des niveaux d'exposition cumulés pondérée par la population des communes dans chacune de ces catégories, en conservant l'estimation pour chaque année d'âge.

Pour une même valeur d'ERR, on remarque que les estimations de puissance sont très proches pour l'exposition aux radiations gamma et au radon. Ainsi, la puissance statistique pour détecter un ERR de 10% ou plus par unité de radiations (50 nSv/h pour les radiations gamma, 100 Bq/m³ pour la concentration en radon) est supérieure à 80% pour l'ensemble des tumeurs du SNC et les gliomes (Tableau 12). Pour les tumeurs embryonnaires et les épendymomes, les ERR minimum détectables avec une puissance de 80% sont plutôt de l'ordre de 1,20 et 1,25, respectivement.

Notons que les nombres de cas attendus dans l'étude sur les LA sont proches de ceux pris en compte dans les simulations, dont les résultats sont présentés dans le Tableau 12. Bien que nous n'ayons pas fait de simulations particulières pour cette étude en cohortes de naissances, les résultats du Tableau 12 (ainsi que ceux présentés par Demoury et al.) suggèrent une très bonne puissance statistique pour cette étude également.

Tableau 12 : Estimation de la puissance statistique pour un test unilatéral ($\alpha=5\%$) de l'association quantitative entre les niveaux de RIN (radon et radiations gamma) dans les communes françaises et l'incidence des tumeurs du SNC chez l'enfant, 2000-2012, sous différentes hypothèses alternatives (5000 simulations)

Type de radiation (unité de l'ERR)	ERR ^b	Toutes tum. du SNC	Ependym.	Tum embry.	Gliomes		
		N = 5 471	N = 532	N = 1 079	Total	Astro Pilo.	Autres gliomes
					N = 3 340	N = 1 215	N = 2 125
Radiations gamma (50 nSv/h)	5%	0,58	0,15	0,20	0,43	0,23	0,22
	10%	0,99	0,34	0,55	0,93	0,59	0,59
	15%	1,00	0,54	0,81	1,00	0,86	0,98
	20%	1,00	0,78	0,96	1,00	0,98	1,00
	25%	1,00	0,91	1,00	1,00	1,00	1,00
	30%	1,00	0,98	1,00	1,00	1,00	1,00
Concentration en radon (100 Bq/m ³)	5%	0,55	0,14	0,21	0,38	0,21	0,29
	10%	0,99	0,35	0,52	0,90	0,58	0,78
	15%	1,00	0,55	0,79	1,00	0,84	0,96
	20%	1,00	0,78	0,96	1,00	0,97	1,00
	25%	1,00	0,92	0,99	1,00	0,99	1,00
	30%	1,00	0,98	1,00	1,00	1,00	1,00

ERR: excès de risqué relatif correspondant aux différents alternatives considérées; N: nombre total de cas dans chaque jeu de données simulés (égal au nombre de cas observés sur 2000-2012); Toutes tum du SNC : toutes tumeurs du SNC ; Ependym.: épendymomes; Astro. pilo. : astrocytomes pilocytiques, Autres : Autres gliomes

^aSimulations sous l'hytpohèse d'une association log-linéaire (distribution de Poisson) avec les valeurs hypothétiques d'ERR données dans la 2ème colonne; ^b ERR par unité d'exposition (précisée dans la première colonne)

Partie IV Exposition aux radiations ionisantes
naturelles autour de la naissance et
risque de leucémie aiguë de l'enfant –
Résultats

Dans cette étude, selon une approche du type « cohorte de naissance », nous avons inclus toutes les naissances domiciliées en France métropolitaine sur la période 1990-2009 (données de natalité de l'INSEE) et identifié dans ces cohortes les cas de LA chez les enfants de moins de 15 ans.

Dans les analyses, nous avons pris en compte toutes les LA (N=6 059), puis nous avons considéré des sous-groupes, selon la lignée cellulaire concernée (cf Partie I) :

- Les LAL (N=4 984)
- Parmi les LAL, les LAL de type Pré-B (N=4 158)
- Les LAM (N=957)

IV.1. Leucémies aiguës et radiations ionisantes naturelles dans la commune de résidence à la naissance

IV.1.1. Leucémies aiguës et exposition aux rayons gamma à la naissance

On ne note pas d'hétérogénéité significative entre les SIRs des différentes classes d'exposition aux rayons gamma, et on ne met pas en évidence d'association log-linéaire significative entre l'incidence des LA dans leur ensemble et le niveau de radiations gamma. En effet, la variation du SIR pour une variation unitaire d'exposition (SIRR) n'est pas statistiquement différente de 1 (SIRR=0,99 (0,94;1,05), $p=0,64$ pour une variation de 50 nSv/h, Tableau 13, Figure 19).

Les conclusions sont identiques pour les sous-groupes diagnostiques considérés (LAL, LAL Pré-B, LAM): sous l'hypothèse d'un modèle log-linéaire, on n'observe pas de variation statistiquement significative entre les taux d'incidence des LA considérés dans les communes ayant une exposition aux rayons gamma estimée à « x » nSv/h et dans celles exposées à « x+50 » nSv/h (SIRR =0,98 (0,92;1,04) pour les LAL ; SIRR = 0,99 (0,93;1,06) pour les LAL-PréB ; et SIRR = 1,04 (0,90;1,20) pour les LAM).

IV.1.2. Leucémies aiguës et exposition au radon à la naissance

Globalement, il n'y a pas d'hétérogénéité entre les SIR dans les différents déciles d'exposition au radon. On ne note pas d'association log-linéaire entre l'incidence des LA chez l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et l'exposition au radon dans la commune de résidence à la naissance (SIRR=0,97 (0,91;1,03) pour une variation de 100 Bq/m³) (Tableau 14, Figure 19).

Tableau 13 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition aux rayons gamma dans la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)

	Toutes LA (N = 6 059)			LAL (N = 4 984)			LAL Pré-B (N = 4 158)			LAM (N = 957)		
Débit de dose gamma (nSv/h)	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC
[54,4,64,9]	551	602,5	0,91 (0,84;0,99)	442	495,7	0,89 (0,81;0,98)	365	413,5	0,88 (0,80;0,98)	101	95,1	1,06 (0,87;1,29)
]64,9,69,0]	552	605,5	0,91 (0,84;0,99)	459	498,1	0,92 (0,84;1,01)	394	415,5	0,95 (0,86;1,05)	85	95,6	0,89 (0,72;1,10)
]69,0,73,0]	620	609,4	1,02 (0,94;1,10)	527	501,3	1,05 (0,97;1,15)	442	418,1	1,06 (0,96;1,16)	81	96,3	0,84 (0,68;1,05)
]73,0,78,6]	560	580,7	0,96 (0,89;1,05)	472	477,7	0,99 (0,90;1,08)	386	398,5	0,97 (0,88;1,07)	77	91,7	0,84 (0,67;1,05)
]78,6,83,6]	630	628,9	1,00 (0,93;1,08)	504	517,3	0,97 (0,89;1,06)	418	431,7	0,97 (0,88;1,07)	115	99,4	1,16 (0,96;1,39)
]83,6,90,4]	615	607,4	1,01 (0,94;1,10)	499	499,6	1,00 (0,91;1,09)	409	416,8	0,98 (0,89;1,08)	97	95,9	1,01 (0,83;1,23)
]90,4,99,5]	652	609,0	1,07 (0,99;1,16)	537	501,0	1,07 (0,98;1,17)	447	418,0	1,07 (0,97;1,17)	101	96,1	1,05 (0,86;1,28)
]99,5,111,1]	662	605,1	1,09 (1,01;1,18)	551	497,7	1,11 (1,02;1,20)	460	415,3	1,11 (1,01;1,21)	99	95,6	1,04 (0,85;1,26)
]111,1,127,7]	622	603,8	1,03 (0,95;1,11)	496	496,6	1,00 (0,91;1,09)	416	414,5	1,00 (0,91;1,10)	110	95,5	1,15 (0,96;1,39)
]127,7,254,8]	595	606,6	0,98 (0,91;1,06)	497	499	1,00 (0,91;1,09)	421	416,3	1,01 (0,92;1,11)	91	95,8	0,95 (0,77;1,17)
Pheterog, ^a		0,02			0,03			0,07			0,23	
plog-linearité ^b		0,05			0,04			0,12			0,21	
SIRR pour 50 nSv/h et p ^c									1,04 (0,98;1,11) 0,08			1,06 (0,94;1,20) 0,18
Modèle ajusté^d												
Pheterog, ^a		0,40			0,20			0,19			0,30	
plog-linearité ^b		0,31			0,14			0,14			0,23	
SIRR pour 50 nSv/h et p ^d			0,99 (0,94;1,05) 0,68			0,98 (0,92;1,04) 0,64			0,99 (0,93;1,06) 0,70			1,04 (0,90;1,20) 0,15

Note : LA : leucémie aiguë; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; LAL Pré-B : leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B; LAM : leucémie aiguë myéloïde; N : nombre de cas; O : nombre de cas observés dans chaque catégorie; E : nombre de cas attendus dans chaque catégorie sous l'hypothèse de taux d'incidence homogènes par âge en France métropolitaine; SIR : ratio standardisé d'incidence, défini comme le rapport O/E; 95%IC : intervalle de confiance à 95%; SIRR : rapport de ratios standardisés d'incidence par unité d'exposition (50 nSv/h)

a : p-valeur du test du Khi-2 d'hétérogénéité entre les SIR des différentes catégories d'exposition ; b : p-valeur du test d'écart à la log-linéarité ; c : Estimation de la pente issue d'un modèle de Poisson sous l'hypothèse d'une association log-linéaire entre l'incidence des LA et le niveaux de radiations gamma. Les paramètres n'ont pas été estimés si l'hypothèse de log-linéarité était rejetée; p : p-valeur unilatérale pour l'estimation de la pente ; d : Estimation de la pente issue d'un modèle de Poisson sous l'hypothèse d'une association log-linéaire entre l'incidence des LA et le niveaux de radiations gamma ajusté sur la tranche d'UU, l'index de défavorisation (FDep), et le niveau de radiations-UV (pour les sous groupes des LAL et LAL Pré-B). p : p-valeur unilatérale pour l'estimation de la pente

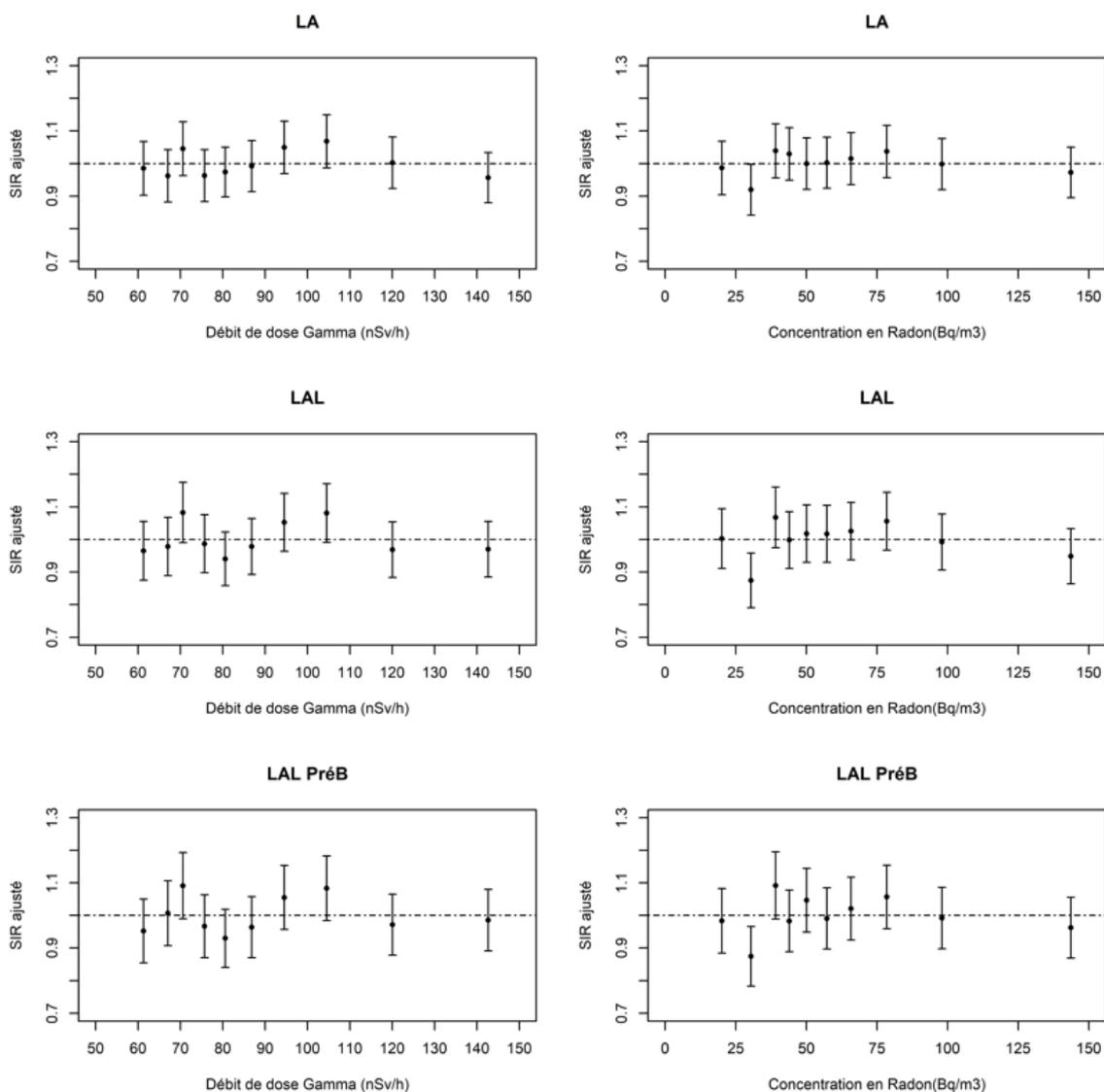
Tableau 14 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition au radon selon la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)

AV du radon (Bq/m ³)	Toutes LA (N = 6 059)			LAL (N = 4 984)			LAL Pré-B (N = 4 158)			LAM (N = 957)		
	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC
[12,5,27,0]	553	606,5	0,91 (0,84;0,99)	461	498,9	0,92 (0,84;1,01)	379	416,3	0,91 (0,82;1,01)	85	95,7	0,89 (0,72;1,10)
]27,0,35,1]	537	610,6	0,88 (0,81;0,96)	419	502,2	0,83 (0,76;0,92)	350	418,9	0,84 (0,75;0,93)	107	96,4	1,11 (0,92;1,34)
]35,1,41,9]	603	600,6	1,00 (0,93;1,09)	508	494,0	1,03 (0,94;1,12)	432	412,0	1,05 (0,95;1,15)	84	94,8	0,89 (0,72;1,10)
]41,9,47,1]	630	606,3	1,04 (0,96;1,12)	503	498,8	1,01 (0,92;1,10)	414	416,0	1,00 (0,90;1,10)	117	95,8	1,22 (1,02;1,46)
]47,1,53,2]	614	605,3	1,01 (0,94;1,10)	514	497,9	1,03 (0,95;1,13)	439	415,4	1,06 (0,96;1,16)	91	95,6	0,95 (0,78;1,17)
]53,2,60,1]	627	611,4	1,03 (0,95;1,11)	524	502,9	1,04 (0,96;1,14)	425	419,4	1,01 (0,92;1,11)	90	96,6	0,93 (0,76;1,15)
]60,1,71,8]	623	599,4	1,04 (0,96;1,12)	519	493,0	1,05 (0,97;1,15)	431	411,4	1,05 (0,95;1,15)	89	94,7	0,94 (0,76;1,16)
]71,8,86,5]	647	606,8	1,07 (0,99;1,15)	543	499,2	1,09 (1,00;1,18)	454	416,5	1,09 (0,99;1,19)	92	95,9	0,96 (0,78;1,18)
]86,5,117,5]	622	606,7	1,03 (0,95;1,11)	509	499,0	1,02 (0,94;1,11)	425	416,6	1,02 (0,93;1,12)	98	95,9	1,02 (0,84;1,25)
]117,5,827,5]	603	605,5	1,00 (0,92;1,08)	484	498,1	0,97 (0,89;1,06)	409	415,5	0,98 (0,89;1,08)	104	95,6	1,09 (0,90;1,32)
Pheterog ^a		0,02			<0,01			0,01			0,35	
plog-linéarité ^b		0,04			<0,01			0,01			0,30	
SIRR pour 100 Bq/m ³ et p ^c												1,03 (0,90;1,18) 0,31
Modèle ajusté^d												
Pheterog ^a		0,57			0,11			0,13			0,39	
plog-linéarité ^b		0,47			0,07			0,08			0,30	
SIRR pour 100 Bq/m ³ and p ^d			0,97 (0,91;1,03) 0,58			0,96 (0,89;1,02) 0,55			0,97 (0,90;1,05) 0,62			1,01 (0,87;1,17) 0,22

Note : LA : leucémie aiguë; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; LAL Pré-B : leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B; LAM : leucémie aiguë myéloïde; N : nombre de cas; O : nombre de cas observés dans chaque catégorie; E : nombre de cas attendus dans chaque catégorie sous l'hypothèse de taux d'incidence homogènes par âge en France métropolitaine; SIR : ratio standardisé d'incidence, défini comme le rapport O/E; 95%IC : intervalle de confiance à 95%; SIRR : rapport de ratios standardisés d'incidence par unité d'exposition (50 nSv/h)

a : p-valeur du test du Chi-2 d'hétérogénéité entre les SIR des différentes catégories d'exposition ; b : p-valeur du test d'écart à la log-linéarité ; c : Estimation de la pente issue d'un modèle de Poisson sous l'hypothèse d'une association log-linéaire entre l'incidence des LA et le niveaux de radiations gamma. Les paramètres n'ont pas été estimés si l'hypothèse de log-linéarité était rejetée; p : p-valeur unilatérale pour l'estimation de la pente ; d : Estimation de la pente issue d'un modèle de Poisson sous l'hypothèse d'une association log-linéaire entre l'incidence des LA et le niveaux de radiations gamma ajusté sur la tranche d'UU, l'index de défavorisation (FDep), et le niveau de radiations-UV (pour les sous groupes des LAL et LAL Pré-B). p : p-valeur unilatérale pour l'estimation de la pente

Figure 19 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant et l'exposition aux rayons gamma (à droite) et de radon (à gauche) dans la commune de résidence à la naissance, en déciles de population pédiatrique (France métropolitaine, cas nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009). SIRs ajustés sur les indicateurs socio-économiques, d'urbanisation, et le niveau de radiations UV (pour les LA, LAL, LAL Pré-B) de la commune



IV.1.3. Leucémies aiguës et exposition conjointe aux rayons gamma et au radon

Dans un deuxième temps, nous avons pris en compte dans un même modèle les deux expositions, aux rayons gamma et au radon, qui sont partiellement mais pas totalement corrélées, comme nous l'avons montré dans la Partie III. Dans ces modèles quantitatifs multivariés, les estimations des SIRR associés aux radiations gamma et au radon ne sont pas statistiquement différentes de 1 : il n'y a pas d'association entre l'incidence des LA, quel que soit le groupe considéré, et les niveaux de rayons gamma ou de radon. On ne note pas d'effet d'une exposition par rapport à l'autre, quel que soit le groupe de LA (Tableau 15).

Tableau 15 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition aux RIN, rayons gamma et radon, dans la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)

	Toutes LA (N = 6 057 ^a)			LAL (N = 4 982 ^a)		
	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p
Débit de dose gamma (pour 50 nSv/h)	1,01	(0,94;1,09)	0,07	1,01	(0,93;1,10)	0,10
Activité volumique radon (pour 100 Bq/m ³)	0,96	(0,89;1,04)	0,71	0,95	(0,87;1,04)	0,70
TUU (Paris vs autres)	0,87	(0,81;0,94)	<0,01	0,87	(0,8;0,95)	<0,01
FDep (quintile le plus défavorisé vs autres)	0,94	(0,88;1,01)	0,07	0,94	(0,88;1,01)	0,10
UV (>105,5 J/cm ² vs ≤105,5 J/cm ²)	1,02	(0,96;1,08)	0,58	1,05	(0,98;1,12)	0,18
	LAL Pré-B (N = 4 156)			LAM (N = 957)		
	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p
Débit de dose gamma (pour 50 nSv/h)	1,01	(0,93;1,10)	0,11	1,06	(0,88;1,27)	0,07
Activité volumique radon (pour 100 Bq/m ³)	0,97	(0,88;1,06)	0,69	0,98	(0,80;1,18)	0,65
TUU (Paris vs autres)	0,89	(0,81;0,98)	0,01	0,94	(0,78;1,14)	0,55
FDep (quintile le plus défavorisé vs autres)	0,91	(0,84;0,99)	0,03	0,95	(0,80;1,11)	0,50
UV (>105,5 J/cm ² vs ≤105,5 J/cm ²)	1,07	(1,00;1,15)	0,06			

Note : LA : leucémie aiguë; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; LAL Pré-B : leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B; LAM : leucémie aiguë myéloïde; SIRR : rapport de ratios d'incidence standardisés par unité d'exposition (50 nSv/h pour les rayons gamma; 100 Bq/m³ pour le radon); 95%IC : intervalle de confiance à 95%

^a 298 municipalités (2 cas de LAL Pré-B) exclues des analyses car le FDep de la commune est manquant

^b Estimation de la pente issue d'un modèle de Poisson sous l'hypothèse d'une association log-linéaire entre l'incidence des LA et les niveaux de rayons gamma ou de radon ajusté sur la tranche d'UU, l'index de défavorisation (FDep), et le niveau de radiations-UV (pour les sous groupes des LAL et LAL Pré-B). p : p-value unilatérale pour l'estimation de la pente

Globalement, en considérant l'exposition de la commune de résidence à la naissance, nos résultats ne suggèrent pas d'association entre les niveaux de RIN, rayons gamma et radon, et l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et en distinguant les principaux groupes diagnostiques.

IV.2. Leucémies aiguës et exposition cumulée aux radiations ionisantes naturelles de la naissance au diagnostic

Ensuite, nous avons considéré l'exposition cumulée « vie entière » aux RIN, l'hypothèse communément admise dans le domaine de la radioprotection étant celle d'une « accumulation » des effets des rayonnements reçus, dont la dose cumulée sur une période de temps serait un meilleur indicateur de leur toxicité biologique que la dose « ponctuelle » mesurée à un instant t.

Pour rappel, le calcul de l'exposition cumulée dépend de l'âge de l'enfant, en considérant que tous les enfants d'un âge x ont été exposés sur une période de x + 0,5 années aux RIN, radon et/ou rayons gamma (cf Partie III). Dans cette première étude, nous avons calculé l'exposition cumulée des populations pédiatriques sur la base de l'exposition dans les communes de résidence à la naissance. Le design de l'étude conduit à une surreprésentation des jeunes enfants (toutes les naissances entre 1990 et 2009 contribuant aux personnes à risque pour les moins de 1 an, toutes les naissances entre 1990 et 2008 pour les personnes à risque de l'âge 1 an, etc...). Ainsi, seules les naissances entre 1990 et 1995 apportent des informations sur les expositions cumulées jusqu'à 14 ans. Les enfants les plus jeunes sont donc plus nombreux, et ils participent au calcul du niveau moyen des expositions cumulées avec des niveaux plus faibles que si on considèrait un même nombre de PA à risque pour chaque année d'âge.

Les mesures d'expositions cumulées rassemblent les données pour les enfants de tous âges. Parmi les enfants les plus exposés, on peut trouver des situations très différentes : un jeune enfant vivant dans une commune très exposée aux RIN peut se voir attribuer une même estimation de la dose d'exposition cumulée qu'un enfant plus âgé vivant dans une zone à faible niveau d'exposition.

L'exposition cumulée moyenne était de l'ordre de 4,7 mSv pour les rayons gamma et de 389,7 Bq/m³ x année pour le radon. Tous âges confondus, 5% des enfants ont été exposés à plus de 11,6 mSv et 1141,7 Bq/m³ x année pour les rayons gamma et pour le radon, respectivement (Tableau 16).

Tableau 16 : Niveaux d'exposition cumulée dans la population pédiatrique française, selon l'âge, et dose cumulée à la moelle osseuse

Exposition	Moy	Min	p5%	p25%	p50%	p75%	p95%	Max	IQR
Radiations gamma									
Exposition cumulée pondérée sur la population pédiatrique (mSv)									
0-14 ans	4,7	0,2	0,4	1,9	4,0	6,9	11,6	32,4	5,0
0-6 ans	2,6	0,2	0,3	1,1	2,3	3,7	5,9	14,5	2,6
7-14 ans	8,3	3,6	4,6	6,1	7,7	9,8	14,1	32,4	3,7
Concentration de radon									
Exposition cumulée pondérée sur la population pédiatrique (Bq /m ³ × année)									
0-14 ans	389,7	6,2	25,8	120,2	271,6	516,7	1 141,7	11 988,2	396,5
0-6 ans	212,0	6,2	20,8	70,8	154,0	279,3	596,6	5 378,5	208,5
7-14 ans	679,4	93,5	212,9	374,1	547,7	818,5	1 577,5	11 998,2	444,4
Dose cumulée à la moelle osseuse									
Exposition cumulée pondérée sur la population pédiatrique (mSv)									
0-14 ans	6,5	0,3	0,5	2,5	5,5	9,4	16,3	63,6	6,9
0-6 ans	3,6	0,3	0,4	1,5	3,2	5,1	8,3	27,9	3,6
7-14 ans	11,4	4,9	6,1	8,2	10,4	13,5	20,1	63,6	5,3

Note : Moy : moyenne ; Min : minimum ; p5% : 5^{ème} percentile de la distribution ; Max : Maximum ; IQR : écart interquartil

IV.2.1. Leucémies aiguës et exposition cumulée aux rayons gamma

La variation d'incidence des LA en fonction du niveau de rayons gamma a été estimée pour une variation unitaire de 5 mSv, correspondant à l'écart interquartile de la distribution de cette variable (Tableau 16).

Lorsque l'on considère l'ensemble des LA, on n'observe pas d'hétérogénéité entre les SIR des 10 catégories d'expositions cumulées aux rayons gamma et on ne met pas en évidence d'association log-linéaire entre l'incidence de ces cancers chez l'enfant et le niveau d'exposition cumulée de la naissance au diagnostic (SIRR=0,96 (0,87;1,07) pour une variation de 5 mSv, Tableau 17). Les conclusions sont identiques lorsque l'on considère séparément les différents types de LA.

Même si on peut supposer que, globalement, les enfants les plus âgés sont plus exposés aux RIN dans cette approche cumulée, il est possible, dans certaines situations, que des enfants jeunes vivant dans des zones très exposées aient reçus des doses de RIN identiques voire supérieures que des enfants plus âgés vivant dans une zone moins exposée. Des analyses de sensibilité ont été

menées dans un second temps pour étudier le lien entre niveaux cumulés de RIN et LA en fonction de l'âge (cf. Partie IV.3.1).

IV.2.2. Leucémies aiguës et exposition cumulée au radon

Avec la même démarche, nous avons étudié l'association entre l'exposition au radon cumulée de la naissance au diagnostic et l'incidence des LA de l'enfant. L'estimation est donnée pour une variation unitaire de 1 000 Bq/m³ x année, cohérente avec la gamme de variation de l'exposition cumulée au radon sur nos données (Tableau 17).

Nous n'avons pas montré d'association positive entre le cumul d'exposition au radon et l'incidence des LA (SIRR=0,89 (0,80;0,99), pour une variation de 1 000 Bq/m³ x année, p=0,51, Tableau 17), les estimations allant plutôt dans le sens d'une diminution de l'incidence de LA avec l'exposition cumulée au radon. Ici, comme pour l'ensemble des analyses, nous sommes partis d'une hypothèse alternative *a priori* unilatérale, allant dans le sens d'une augmentation de l'incidence des LA avec le niveau d'exposition au radon, ce qui explique la p-valeur unilatérale proche de 1.

Nous n'avons pas non plus observé d'association positive pour les différents sous-groupes de LA. Au contraire, les résultats suggèrent à nouveau une tendance négative, un peu plus marquée pour les LAM (SIRR = 0,78 (0,59;1,04)). Nous reviendrons sur ces résultats par la suite.

Tableau 17 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition cumulée aux rayons gamma ou au radon, de la naissance au diagnostic, dans la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009). Modèles ajustés sur les facteurs de confusion indiqués

	Toutes LA (N = 6 057 ^a)			LAL (N = 4 982 ^a)			LAL-PréB (N = 4 156 ^a)			LAM (N = 957)		
	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p
Exposition cumulée aux gamma (pour 5 mSv)	0,96	(0,87;1,07)	0,62	0,98	(0,87;1,09)	0,67	1,01	(0,89;1,16)	0,22	0,94	(0,73;1,21)	0,66
Tranche d'unité urbaine (UU de Paris vs autres)	0,87	(0,81;0,94)	<0,01	0,88	(0,81;0,96)	<0,01	0,90	(0,82;0,98)	0,02	0,91	(0,76;1,08)	0,28
FDep (Quintile le plus défavorisé vs autres)	0,94	(0,88;1,01)	0,07	0,94	(0,88;1,01)	0,10	0,91	(0,84;0,99)	0,03	0,94	(0,80;1,11)	0,48
UV (>105,5 J/cm ² vs ≤105,5 J/cm ²)	1,02	(0,96;1,08)	0,56	1,05	(0,98;1,12)	0,18	1,07	(1,00;1,15)	0,06			
Exposition cumulée au radon (pour 1 000 Bq/m ³ x année)	0,89	(0,80;0,99)	0,51	0,91	(0,81;1,02)	0,63	0,93	(0,81;1,06)	0,57	0,78	(0,59;1,04)	0,53
Tranche d'unité urbaine (UU de Paris vs autres)	0,86	(0,80;0,93)	<0,01	0,87	(0,80;0,94)	<0,01	0,88	(0,81;0,97)	0,01	0,88	(0,74;1,05)	0,15
FDep (Quintile le plus défavorisé vs autres)	0,94	(0,88;1,00)	0,07	0,94	(0,88;1,01)	0,10	0,91	(0,84;0,99)	0,03	0,94	(0,80;1,11)	0,46
UV (>105,5 J/cm ² vs ≤105,5 J/cm ²)	1,02	(0,96;1,08)	0,55	1,05	(0,98;1,12)	0,17	1,07	(1,00;1,15)	0,06			

Note : LA : leucémie aiguë; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; LAL Pré-B : leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B; LAM : leucémie aiguë myéloïde; ; SIRR : rapport de ratios d'incidence standardisés par unite d'exposition (5 mSv pour l'exposition aux rayons gamma;1 000 Bq/m³ x annee pour l'exposition au radon; 95%IC : intervalle de confiance à 95%;

FDep: Index de défavorisation français. UV: Niveau de radiations UV dans la commune

p: p-valeur unilatérale pour l'estimation de la pente pour les expositions cumulées aux radiations gamma ou au radon

^a 298 municipalités (2 cas de LAL Pré-B) exclues des analyses car le FDep de la commune est manquant

IV.2.3. Leucémies aiguës et dose reçue à la moelle osseuse

Une autre manière de considérer l'exposition cumulée aux RIN est d'évaluer la dose totale de RIN reçue à la moelle osseuse, en tant qu'organe cible des LA, dans une approche biologique.

La prise en compte de la localisation et de la constitution de la moelle osseuse chez les enfants conduit à une estimation de la valeur moyenne d'exposition cumulée de 6,5 mSv tous âges confondus, le maximum étant environ 10 fois plus élevé (63,6 mSv) (Tableau 15), représentant une dose importante, la limite des faibles doses étant communément fixée à 100 mSv.

Dans l'ensemble, les résultats sont cohérents avec les résultats principaux : on ne note pas d'association entre l'incidence des LA, quel qu'en soit le type, et la dose de RIN reçue à la moelle osseuse. Pour l'ensemble des LA, avec l'approche quantitative on obtient une variation moyenne du taux d'incidence de SIRR=0,95 (0,89;1,02) pour une augmentation de 5 mSv de la dose à la moelle osseuse (Tableau 18).

Tableau 18 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition cumulée en dose à la moelle osseuse, de la naissance au diagnostic, selon la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)

	Toutes LA (N = 6 057 ^a)			LAL (N = 4 982 ^a)			LAL-PréB (N = 4 156 ^a)			LAM (N = 957)		
	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	P	SIRR	95%IC	p
Dose cumulée à la moelle osseuse (pour 5 mSv)	0,95	(0,89;1,02)	0,54	0,97	(0,90;1,04)	0,59	0,99	(0,91;1,07)	0,69	0,92	(0,78;1,08)	0,58
Tranche d'unité urbaine (UU de Paris vs. autres)	0,87	(0,80;0,93)	<0,01	0,87	(0,80;0,95)	<0,01	0,89	(0,82;0,98)	0,01	0,89	(0,75;1,06)	0,20
FDep (Quintile le plus défavorisé vs. autres)	0,94	(0,88;1,01)	0,07	0,94	(0,88;1,01)	0,10	0,91	(0,84;0,99)	0,03	0,94	(0,80;1,11)	0,47
UV (>105,5 J/cm ² vs. ≤105,5 J/cm ²)	1,02	(0,96;1,08)	0,55	1,05	(0,98;1,12)	0,17	1,07	(1,00;1,15)	0,06			
Ecart à la log-linéarité ^b			0,12			0,16			0,05			0,57

Note : LA : leucémie aiguë; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; LAL Pré-B : leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B; LAM : leucémie aiguë myéloïde; SIRR : rapport de ratios d'incidence standardisé par unité d'exposition (5 mSv); 95%IC : intervalle de confiance à 95%;

FDep: Index de défavorisation français. UV: Niveau de radiations UV dans la commune

p: p-valeur unilatérale pour le paramètre associé à la dose à la moelle osseuse

a : 298 municipalités (2 cas de LAL PréB) exclus car le FDep de la commune est manquant

b : p-valeur du test d'écart à la log-linéarité pour le paramètre associé à la dose à la moelle osseuse

IV.3. Leucémies aiguës et radiations ionisantes naturelles à la naissance : Analyses complémentaires

IV.3.1. Analyse par groupes d'âge

Dans l'analyse principale, nous avons considéré l'ensemble des enfants âgés de moins de 15 ans. Il est communément admis que les enfants les plus jeunes sont plus radiosensibles que les adultes, et, à plus petite échelle, que les très jeunes enfants sont plus radiosensibles que les enfants plus âgés. A ce titre, nous avons mené une analyse secondaire en composant deux groupes distincts, la limite d'âge étant fixée à 7 ans, pour couvrir totalement le pic d'incidence des LA dans le premier groupe (entre 2 et 6 ans). L'objectif est de savoir si l'absence d'association est retrouvée dans les 2 classes d'âge, ou si les résultats varient selon l'âge. Le design de l'étude entraîne un déséquilibre du nombre d'enfants dans les groupes, puisque les jeunes enfants sont globalement surreprésentés. Pour l'ensemble des LA, il y a 4 684 cas dans la tranche d'âge 0-6 ans, contre 1 373 cas pour les 7-14 ans.

Pour l'exposition aux rayons gamma, la variation du taux d'incidence des LA dans leur ensemble pour une unité d'exposition (50 nSv/h) est non significative, quelle que soit la tranche d'âge considérée. Les résultats sont du même ordre de grandeur quel que soit le sous-groupe de LA considéré (Tableau 19), et comparables à ceux de l'analyse principale, qui sont rappelés dans le Tableau 19.

Pour rappel, en considérant l'exposition au radon pour l'ensemble des enfants de moins de 15 ans, il n'y a pas non plus d'association entre l'exposition aux rayons gamma et l'incidence des LA, ni dans leur ensemble, ni par sous-type. En distinguant les deux classes d'âge, on ne note pas d'augmentation du risque de LA dans une classe d'âge en particulier. Pour les 7-14 ans, les estimations des ratios d'incidence sont plutôt inférieures à 1 (SIRR=0,87 (0,76;1,00) pour 100 Bq/m³, toutes LA, Tableau 19), en particulier pour le sous-groupe des LAM (SIRR=0,66 (0,45;0,78) pour 100 Bq/m³, Tableau 19).

Tableau 19 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition aux rayons gamma ou au radon, selon la commune de résidence à la naissance, et selon l'âge (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)

Toutes LA (N = 6 057 ^a)					LAL (N = 4 982 ^a)			
	O	SIRR	95%IC	p	O	SIRR	95%IC	P
Radiations gamma (pour 50 nSv/h)								
0-14 a.	6 057	0,99	(0,94;1,05)	0,64	4 982	0,98	(0,92;1,04)	0,64
0-6 a.	4 684	0,99	(0,93;1,05)	0,66	3 885	0,97	(0,90;1,04)	0,61
7-14 a.	1 373	1,00	(0,89;1,13)	0,25	1 097	1,02	(0,89;1,16)	0,21
Concentration de radon (pour 100 Bq/m³)								
0-14 a.	6 057	0,97	(0,91;1,03)	0,55	4 982	0,96	(0,89;1,02)	0,55
0-6 a.	4 684	1,00	(0,93;1,07)	0,73	3 885	0,97	(0,90;1,05)	0,61
7-14 a.	1 373	0,87	(0,76;1,00)	0,52	1 097	0,90	(0,78;1,05)	0,55
LAL Pré-B (N = 4 156 ^a)					LAM (N = 957)			
	O	SIRR	95%IC	P	O	SIRR	95%IC	P
Gamma radiation (per 50 nSv/h)								
0-14 a.	4 156	0,99	(0,93;1,06)	0,70	957	1,04	(0,90;1,20)	0,15
0-6 a.	3 406	0,98	(0,91;1,05)	0,72	719	1,07	(0,91;1,26)	0,10
7-14 a.	750	1,05	(0,90;1,23)	0,54	238	0,96	(0,72;1,28)	0,69
Radon concentration (per 100 Bq/m³)								
0-14 a.	4 156	0,97	(0,90;1,05)	0,62	957	1,01	(0,87;1,17)	0,22
0-6 a.	3 406	0,99	(0,91;1,07)	0,69	719	1,12	(0,95;1,31)	0,05
7-14 a.	750	0,91	(0,76;1,09)	0,58	238	0,66	(0,45;0,98)	0,51

Note : LA : leucémie aiguë; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique; LAL Pré-B : leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; SIRR : rapport de ratios d'incidence standardisés par unite d'exposition (50 nSv/h pour les rayons gamma; 100 Bq/m³ pour le radon); 95%IC : intervalle de confiance à 95%; a : age

^a 298 municipalités (2 cas de LAL Pré-B) exclus des analyses car FDep manquant

Nous avons également mené une analyse par classe d'âge en considérant l'exposition cumulée aux rayons gamma, puis au radon (Tableau 20°.

On ne note pas d'augmentation de l'incidence des LA avec le niveau de RIN, rayons gamma ou radon, pour les deux classes d'âge. Les résultats concernant l'exposition cumulée au radon chez les 7-14 ans vont dans le même sens que lors de l'analyse ponctuelle, *i.e.* basée sur l'exposition ambiante dans la commune de résidence à la naissance (SIRR=0,63 (0,44;0,92) pour 1 000 Bq/m³ x année, pour le sous-groupe des LAM, Tableau 20). Ces résultats ne vont pas dans le sens attendu d'une augmentation du risque de LA avec l'exposition aux RIN. A cette étape, on peut noter le très faible nombre de cas dans la classe des 7-14 ans pour ce sous-groupe (N = 238), le taux d'incidence des LAM étant plus élevé avant 1 an puis quasiment stable de 1 à 14 ans. Ceci conduit notamment à une estimation du SIRR peu précise avec un intervalle de confiance relativement large, rendant plus délicate l'interprétation de ces résultats.

Tableau 20 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition cumulée aux rayons gamma ou au radon, de la naissance au diagnostic, selon la commune de résidence à la naissance, et selon l'âge (France métropolitaine, cas nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)

	Toutes LA (6 057 cas ^a)				LAL (4 982 cas ^a)				LAL Pré-B (4 156 cas ^a)				LAM (957 cas ^a)			
	O	SIRR	95%IC	p	O	SIRR	95%IC	p	O	SIRR	95%IC	p	O	SIRR	95%IC	p
Niveau de radiations gamma cumulé (par mSv)^b																
0-14 a.	6 057	0,96	(0,87;1,07)	0,62	4,982	0,98	(0,87;1,09)	0,67	4 156	1,01	(0,89;1,16)	0,22	957	0,94	(0,73;1,21)	0,66
0-6 a.	4 684	0,92	(0,76;1,12)	0,60	3,885	0,91	(0,74;1,11)	0,59	3 406	0,96	(0,77;1,20)	0,68	719	1,12	(0,62;2,05)	0,18
7-14 a.	1 373	0,99	(0,87;1,13)	0,72	1,097	1,02	(0,89;1,18)	0,19	750	1,07	(0,90;1,27)	0,12	238	0,90	(0,66;1,22)	0,62
Niveau de radon cumulé (pour 1 000 Bq/m³x année)^b																
0-14 a.	6 057	0,89	(0,80;0,99)	0,51	4 982	0,91	(0,81;1,02)	0,52	4 156	0,93	(0,81;1,06)	0,57	957	0,78	(0,59;1,04)	0,53
0-6 a.	4 684	0,96	(0,80;1,15)	0,67	3 885	0,93	(0,76;1,13)	0,61	3 406	0,99	(0,81;1,22)	0,74	719	1,30	(0,78;2,18)	0,08
7-14 a.	1 373	0,86	(0,75;0,98)	0,51	1 097	0,90	(0,78;1,04)	0,54	750	0,89	(0,75;1,07)	0,56	238	0,63	(0,44;0,92)	0,50

Note: LA : leucémie aiguë, LAL : leucémie aiguë lymphoblastique, LAL Pré-B: leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B, LAM : leucémie aiguë myéloïde, O: nombre de cas observés, SIRR : Rapport des ratios d'incidence standardisés, 95%IC: intervalle de confiance à 95%, p: p-valeur du test unilatéral pour le paramètre associé aux RIN, a : âge

^a 298 municipalités (2 cas de LAL Pré-B) exclues des analyses car le FDep de la commune est manquant

IV.3.2. Analyse de la conception au diagnostic

Les connaissances actuelles suggèrent une grande radiosensibilité du fœtus pendant la grossesse. Dans cette analyse, nous avons pris en compte cette période en considérant 9 mois d'exposition supplémentaires aux RIN. Par conséquent, la gamme de variation des expositions aux rayons gamma ou au radon était décalée vers des expositions plus élevées que dans l'analyse principale, le temps d'exposition étant allongé. Proportionnellement, l'exposition aux RIN durant la grossesse représentait une part plus importante de l'exposition globale pour les plus jeunes enfants, pour lesquels l'âge de vie atteint est plus faible.

Au final, les résultats sont très proches de ceux de l'analyse principale : il n'y a pas d'association entre l'incidence des LA, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau de RIN cumulé de la conception au diagnostic du cancer, rayons gamma ou radon (Tableau 21).

IV.3.3. Analyse ajustée sur FDep, TUU et UV tour à tour

Dans une dernière étape, nous avons effectué des analyses séparées pour ajuster tour à tour, plutôt que conjointement, sur les indicateurs de défavorisation et d'urbanisation, et le niveau moyen d'UV dans les communes de résidence à la naissance.

La prise en compte du facteur FDep ou du niveau d'UV seuls, ne permet pas de mettre en place un modèle de régression quantitatif, l'hypothèse de log-linéarité étant rejetée (comme c'était le cas dans la plupart des analyses sans ajustement). Seule la prise en compte de la tranche d'UU permettait une bonne adéquation du modèle log-linéaire. Les résultats des modèles ajustés uniquement sur la tranche d'UU sont par ailleurs identiques à ceux présentés dans les analyses principales (Tableau 22).

.Tableau 21 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition cumulée aux rayons gamma ou au radon, de la conception au diagnostic, selon la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)

	Toutes LA (N = 6 057 ^a)			LAL (N = 4 982 ^a)			LAL Pré-B (N = 4 156 ^a)			LAM (N = 957)		
	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p
Radiations gamma (pour 5 mSv)^b	0,97	(0,88;1,06)	0,62	0,98	(0,88;1,08)	0,67	1,01	(0,89;1,14)	0,23	0,95	(0,75;1,21)	0,68
TUU (UU de Paris vs. autres)	0,87	(0,81;0,94)	<0,01	0,88	(0,81;0,96)	<0,01	0,90	(0,82;0,98)	0,02	0,91	(0,76;1,09)	0,30
FDep (Quintile le plus défavorisé vs. autres)	0,94	(0,88;1,01)	0,07	0,94	(0,88;1,01)	0,10	0,91	(0,84;0,99)	0,03	0,94	(0,80;1,11)	0,48
UV (>105.5 J/cm ² vs. ≤105.5 J/cm ²)	1,02	(0,96;1,08)	0,56	1,05	(0,98;1,12)	0,17	1,07	(1,00;1,15)	0,06			
Concentration de radon (pour 1 000 Bq/m³ × année)	0,90	(0,82;0,99)	0,51	0,92	(0,82;1,02)	0,53	0,94	(0,83;1,06)	0,57	0,82	(0,63;1,06)	0,53
TUU (UU de Paris vs. autres)	0,86	(0,80;0,93)	<0,01	0,87	(0,80;0,94)	<0,01	0,88	(0,81;0,97)	0,01	0,88	(0,74;1,05)	0,15
FDep (Quintile le plus défavorisé vs. autres)	0,94	(0,88;1,00)	0,07	0,94	(0,88;1,01)	0,10	0,91	(0,84;0,99)	0,03	0,94	(0,80;1,11)	0,46
UV (>105.5 J/cm ² vs. ≤105.5 J/cm ²)	1,02	(0,96;1,08)	0,55	1,05	(0,98;1,12)	0,17	1,07	(1,00;1,15)	0,06			

Note: LA : leucémie aiguë, LAL : leucémie aiguë lymphoblastique, LAL Pré-B: leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B, LAM : leucémie aiguë myéloïde, O: nombre de cas observés, SIRR = Rapport des ratios d'incidence standardisés, 95%IC: intervalle de confiance à 95%, p: p-value unilatérale pour le paramètre associé aux RIN, a : âge à 298 municipalités (2 cas de LAL Pré-B) exclus des analyses car FDep manquant)

Tableau 22 : Association entre l'incidence des LA de l'enfant, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition aux rayons gamma ou au radon, ajustée sur la tranche d'unité urbaine de la commune de résidence à la naissance (France métropolitaine, enfants nés et diagnostiqués entre 1990 et 2009)

	Toutes LA (N = 6 059)			LAL (N = 4 984)			LAL Pré-B (N = 4 158)			LAM (N = 957)		
	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p	SIRR	95%IC	p
Débit de dose des rayons gamma (pour 50 nSv/h)	0,99	(0,94;1,05)	0,70	0,99	(0,93;1,05)	0,66	1,00	(0,93;1,07)	0,74	1,04	(0,91;1,20)	0,14
TUU ^a (UU de Paris vs autres)	0,88	(0,82;0,95)	<0,01	0,87	(0,80;0,95)	<0,01	0,89	(0,81;0,97)	0,01	0,95	(0,79;1,15)	0,62
Ecart à la log-linéarité ^c			0,36			0,23			0,28			0,22
AV du radon (pour 100 Bq/m³)	0,97	(0,91;1,03)	0,59	0,96	(0,90;1,03)	0,56	0,98	(0,91;1,05)	0,64	1,01	(0,87;1,17)	0,22
TUU ^a (UU de Paris vs autres)	0,87	(0,81;0,94)	<0,01	0,86	(0,80;0,93)	<0,01	0,88	(0,81;0,96)	<0,01	0,94	(0,79;1,11)	0,46
Ecart à la log-linéarité ^c			0,42			0,06			0,08			0,29

Note: LA : leucémie aiguë, LAL : leucémie aiguë lymphoblastique, LAL Pré-B: leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B, LAM : leucémie aiguë myéloïde, SIRR : rapport des ratios d'incidence standardisés, 95%IC: intervalle de confiance à 95%,

p: p-value du test unilatéral pour le paramètre de associé aux RIN,

a tranche d'unité urbaine (variable binaire : UU de Paris (396 communes) vs. autres)

p-valeur du test d'écart à la log-linéarité pour l'association entre les LA de l'enfant et les RIN

IV.4. Conclusion

Cette étude avait pour objectif de considérer l'association entre le niveau de RIN estimé ponctuellement dans la commune de résidence à la naissance, ou de façon cumulée de la naissance au diagnostic, et l'incidence des LA de l'enfant.

Dans ce travail, toutes les analyses ont été ajustées sur des facteurs socio-économique, d'urbanisation et environnementaux pour lesquels de précédentes études ont montré qu'ils étaient associés au taux d'incidence des LA et/ou aux niveaux d'exposition aux RIN en France métropolitaine.

Dans l'ensemble, les résultats sont cohérents et ne montrent pas d'augmentation du taux d'incidence des LA dans les communes ayant une exposition plus forte aux RIN, rayons gamma et/ou radon. Les conclusions sont identiques que l'on considère l'ensemble des LA ou les principaux sous-groupes (les LAL, parmi lesquelles les LAL Pré-B, et les LAM). La prise en compte de la période de la grossesse ne modifie pas les conclusions.

Partie V Exposition aux radiations ionisantes
naturelles au diagnostic et tumeurs du
système nerveux central chez l'enfant :
Résultats

L'étude du rôle des RIN dans le risque de tumeur du SNC de l'enfant en France métropolitaine a été menée avec l'ensemble des cas du RNCE diagnostiqués, avant l'âge de 15 ans, d'une tumeur du SNC maligne ou non-maligne, entre le 01/01/2000 et le 31/12/2012. Nous avons réalisé des analyses concernant les tumeurs du SNC dans leur ensemble (N=5 471), et en distinguant les principaux sous-types (cf Partie I):

- Les épendymomes et tumeurs des plexus choroïdes (N=532)
- Les tumeurs embryonnaires (N=1 079)
- Les gliomes (N=3 340) : les astrocytomes pilocytiques (N=1 215) et les autres gliomes (N=2 125)

V.1. Tumeurs du système nerveux central et radiations ionisantes naturelles dans la commune de résidence au diagnostic

V.1.1. Tumeurs du système nerveux central et exposition aux rayons gamma au diagnostic

Dans un premier temps, nous avons considéré uniquement l'exposition aux rayons gamma à l'échelle des communes de France métropolitaine. Une première analyse descriptive des SIR au sein des déciles d'exposition ne suggère pas de tendance particulière entre l'exposition à ce type de rayonnement et l'incidence des tumeurs du SNC, considérées dans leur ensemble. On ne met pas en évidence d'hétérogénéité entre les SIR des différentes classes d'exposition. Par ailleurs, l'hypothèse de log-linéarité de la relation n'est pas rejetée et aucune variation statistiquement significative des taux d'incidence des SNC n'est mise en évidence dans le modèle quantitatif (variation du SIR pour une augmentation de 50 nSv/h, SIRR=1,03 (0,98;1,09), Tableau 23).

Il n'y a pas d'hétérogénéité entre les SIR des différents déciles d'exposition aux rayons gamma, et, dans le modèle quantitatif, les SIRR ne sont pas statistiquement différents de 1 pour les épendymomes et les tumeurs embryonnaires (SIRR=0,90 (0,76;1,07) et SIRR=1,01 (0,90;1,14) respectivement, pour une variation de 50 nSv/h). On note cependant une tendance positive pour le grand groupe des gliomes (N = 3 340, SIRR=1,06 (0,99;1,13), p=0,05), et plus particulièrement pour les astrocytomes pilocytiques (N = 1 215, SIRR=1,12 (1,00;1,25), p=0,02). Aucune association n'est observée pour les autres gliomes (SIRR=1,02 (0,94;1,13), p=0,29) (Tableau 23).

Tableau 23 : Association entre l'incidence des tumeurs du SNC, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition aux rayons gamma, selon la commune de résidence au diagnostic (France, cas diagnostiqués entre 2000 et 2012)

Radiations gamma (nSv/h)	Toutes tumeurs du SNC N=5 471			Ependymomes N=532			Tumeurs embryonnaires (N=1 079)		
	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC
]54,4;65,8]	577	547,0	1,05 (0,97;1,14)	64	54,5	1,17 (0,90;1,50)	109	109,1	1,00 (0,82;1,21)
]65,8;70,1]	533	545,9	0,98 (0,90;1,06)	59	53,4	1,10 (0,84;1,42)	123	108,1	1,14 (0,95;1,36)
]70,1;74,4]	530	548,4	0,97 (0,89;1,05)	45	53,5	0,84 (0,61;1,13)	102	108,3	0,94 (0,77;1,14)
]74,4;79,7]	485	501,1	0,97 (0,88;1,06)	52	48,7	1,07 (0,80;1,40)	106	98,8	1,07 (0,88;1,30)
]79,7;85,2]	563	593,2	0,95 (0,87;1,03)	54	57,6	0,94 (0,70;1,22)	104	116,8	0,89 (0,73;1,08)
]85,2;92,2]	541	546,9	0,99 (0,91;1,08)	65	52,9	1,23 (0,95;1,57)	96	107,6	0,89 (0,72;1,09)
]92,2;101,6]	563	547,2	1,03 (0,95;1,12)	51	52,8	0,97 (0,72;1,27)	113	107,6	1,05 (0,87;1,26)
]101,6;112,7]	524	547,1	0,96 (0,88;1,04)	38	52,8	0,72 (0,51;0,99)	111	107,6	1,03 (0,85;1,24)
]112,7;129,0]	586	547,0	1,07 (0,99;1,16)	53	53,0	1,00 (0,75;1,31)	93	107,7	0,86 (0,70;1,06)
]129,0;254,8]	569	547,3	1,04 (0,96;1,13)	51	52,8	0,97 (0,72;1,27)	122	107,5	1,13 (0,94;1,36)
Pheterog, ^a		0,37			0,27			0,35	
Plog-linéarité ^b		0,43			0,25			0,27	
SIRR pour 50 nSv/h ^c et p ^d			1,03 (0,98;1,09) 0,13			0,90 (0,76;1,07) 0,55			1,01 (0,90;1,14) 0,44

Radiations gamma (nSv/h)	Gliomes (N=3 340)			Astrocytomes pilocytiques (N=1 215)			Autres gliomes (N=2 125)		
	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC
]54,4;65,8]	357	332,4	1,07 (0,97;1,19)	117	121,1	0,97 (0,80;1,16)	240	211,3	1,14 (1,00;1,29)
]65,8;70,1]	295	332,9	0,89 (0,79;0,99)	95	121,2	0,78 (0,63;0,96)	200	211,7	0,94 (0,82;1,09)
]70,1;74,4]	333	334,6	1,00 (0,89;1,11)	130	121,8	1,07 (0,89;1,27)	203	212,8	0,95 (0,83;1,09)
]74,4;79,7]	274	305,9	0,90 (0,79;1,01)	100	111,3	0,90 (0,73;1,09)	174	194,6	0,89 (0,77;1,04)
]79,7;85,2]	357	362,2	0,99 (0,89;1,09)	135	131,7	1,02 (0,86;1,21)	222	230,5	0,96 (0,84;1,10)
]85,2;92,2]	324	334,3	0,97 (0,87;1,08)	128	121,5	1,05 (0,88;1,25)	196	212,7	0,92 (0,80;1,06)
]92,2;101,6]	344	334,5	1,03 (0,92;1,14)	122	121,6	1,00 (0,83;1,20)	222	212,9	1,04 (0,91;1,19)
]101,6;112,7]	332	334,4	0,99 (0,89;1,11)	109	121,6	0,90 (0,74;1,08)	223	212,8	1,05 (0,91;1,19)
]112,7;129,0]	382	334,2	1,14 (1,03;1,26)	149	121,5	1,23 (1,04;1,44)	233	212,6	1,10 (0,96;1,25)
]129,0;254,8]	342	334,7	1,02 (0,92;1,14)	130	121,7	1,07 (0,89;1,27)	212	213,0	1,00 (0,87;1,14)
Pheterog, ^a		0,05			0,07			0,23	
Plog-linéarité ^b		0,08			0,15			0,20	
SIRR pour 50 nSv/h ^c et p ^d			1,06 (0,99;1,13) 0,05			1,12 (1,00;1,25) 0,02			1,02 (0,94;1,13) 0,29

Note N : nombre de cas; O : nombre de cas observés dans chaque catégorie; E : nombre de cas attendus dans chaque catégorie sous l'hypothèse de taux d'incidence homogènes par âge en France métropolitaine; SIR : ratio standardisé d'incidence, défini comme le rapport O/E; 95%IC : intervalle de confiance à 95%; SIRR : rapport de ratios standardisés d'incidence par unité d'exposition (50 nSv/h)

a : p-valeur du test du Khi-2 d'hétérogénéité entre les SIR des différentes catégories d'exposition

b : p-valeur du test d'écart à la log-linéarité

c : Estimation de la pente issue d'un modèle de Poisson sous l'hypothèse d'une association log-linéaire entre l'incidence des LA et le niveau de radiations gamma

d : p-valeur unilatérale pour l'estimation de la pente

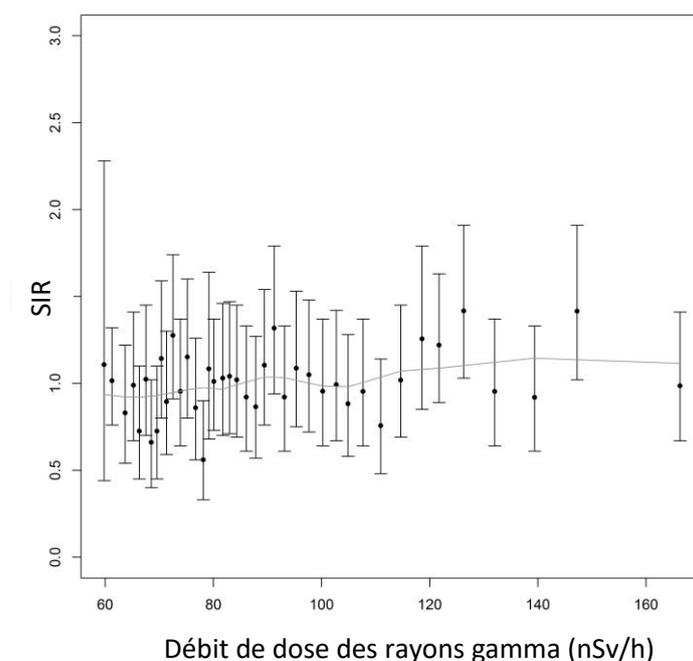
Au regard des SIR dans les différents déciles d'exposition aux radiations gamma, il ne semble pas y avoir de seuil d'exposition au-delà duquel on aurait pu observer une association avec les astrocytomes pilocytiques, même si cette hypothèse n'a pas été testée formellement.

D'après le SIRR à 1,12 obtenu dans le modèle quantitatif pour les astrocytomes pilocytiques, on estime qu'entre deux communes ayant une différence de niveau d'exposition aux rayons gamma de 50 nSv/h, il y a en moyenne une variation de 12% du SIR pour ce type de tumeurs du SNC (et du taux d'incidence, si les deux communes ont une même distribution par âge de la population pédiatrique).

Dans une analyse exploratoire, nous avons utilisé une méthode de régression locale pondérée (LOWESS) pour mettre en place un modèle non log-linéaire afin d'étudier la relation entre l'incidence des astrocytomes pilocytiques et le niveau d'exposition aux rayons gamma. Dans cette approche, le paramètre qui définit le voisinage autour duquel le modèle est lissé est optimisé pour obtenir la meilleure adéquation possible aux données.

Ce modèle ne semblait pas plus adapté aux données que le modèle log-linéaire mis en place précédemment (Figure 20).

Figure 20 : Association entre l'exposition aux rayons gamma et l'incidence des astrocytomes pilocytiques dans la commune de résidence au diagnostic (communes regroupées en 40 catégories) – Courbe ajustée par régression LOWESS (France, cas diagnostiqués entre 2000 et 2012, N=1 215)



V.1.2. Tumeurs du système nerveux central et exposition au radon au diagnostic

L'étude du lien entre la concentration de radon dans l'air ambiant et l'incidence des tumeurs du SNC a été menée avec le même raisonnement. Pour les tumeurs du SNC dans leur ensemble, le test d'hétérogénéité entre les SIR des déciles d'exposition et le test d'écart à la log-linéarité sont à la limite de la significativité statistique ($p = 0,06$, Tableau 24). Des taux d'incidence un peu plus faibles dans les catégories intermédiaires d'exposition semblent être à l'origine de cette hétérogénéité.

On observe une hétérogénéité globale des SIR au sein des déciles d'exposition pour le groupe des tumeurs embryonnaires. Cependant l'examen visuel des SIR ne montre aucune tendance particulière, et on ne met pas en évidence d'association log-linéaire statistiquement significative entre le niveau de radon dans la commune de résidence au diagnostic et l'incidence de ces tumeurs (SIRR=0,99 (0,87;1,12) $p=0,59$, pour une variation de 100 Bq/m³).

Nous n'avons pas non plus mis en évidence d'association avec le radon pour les autres sous-groupes. Pour les astrocytomes pilocytiques, en particulier, on note un SIRR=1,07 (0,95;1,20) pour une variation de 100 Bq/m³. Nous n'observons pas non plus d'association pour les gliomes autres que les astrocytomes pilocytiques, ou pour les gliomes dans leur ensemble (Tableau 24).

Tableau 24 : Association entre l'incidence des tumeurs du SNC, dans leur ensemble et par sous-type, et le niveau d'exposition au radon, selon la commune de résidence au diagnostic (France, cas diagnostiqués entre 2000 et 2012)

AV du radon (Bq/m ³)	Toutes tumeurs du SNC (N = 5 471)			Ependymomes (N = 532)			Tumeurs embryonnaires (N = 1 079)			
	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC	
]12,5;28,8]	572	547,0	1,05 (0,96;1,14)	60	54,7	1,10 (0,84;1,41)	115	109,3	1,05 (0,87;1,26)	
]28,8;37,2]	582	546,7	1,06 (0,98;1,15)	55	53,6	1,03 (0,77;1,33)	132	108,3	1,22 (1,02;1,45)	
]37,2;42,9]	529	546,9	0,97 (0,89;1,05)	49	53,4	0,92 (0,68;1,21)	105	108,1	0,97 (0,79;1,18)	
]42,9;49,1]	494	547,1	0,90 (0,83;0,99)	46	53,0	0,87 (0,64;1,16)	88	107,7	0,82 (0,66;1,01)	
]49,1;55,5]	537	547,7	0,98 (0,90;1,07)	53	53,1	1,00 (0,75;1,31)	129	107,8	1,20 (1,00;1,42)	
]55,5;63,1]	498	546,1	0,91 (0,83;1,00)	54	52,8	1,02 (0,77;1,33)	81	107,4	0,75 (0,60;0,94)	
]63,1;74,3]	554	548,2	1,01 (0,93;1,10)	55	53,0	1,04 (0,78;1,35)	101	107,8	0,94 (0,76;1,14)	
]74,3;89,9]	568	546,6	1,04 (0,96;1,13)	54	52,9	1,02 (0,77;1,33)	126	107,6	1,17 (0,98;1,39)	
]89,9;119,9]	559	542,8	1,03 (0,95;1,12)	57	52,3	1,09 (0,83;1,41)	90	106,7	0,84 (0,68;1,04)	
]119,9;827,5]	578	552,0	1,05 (0,96;1,14)	49	53,2	0,92 (0,68;1,22)	112	108,4	1,03 (0,85;1,24)	
Pheterog. ^a		0,06			0,97			0,002		
Plog-linéarité ^b		0,06			0,95			0,26		
SIRR ^c pour 100 Bq/m ³ et p			1,02 (0,96;1,07)	0,29		1,00 (0,83;1,20)	0,50		0;99 (0;87;1;12)	0,59

AV du radon (Bq/m ³)	Tous gliomes (N = 3 340)			Astrocytomes pilocytiques (N = 1 215)			Autres gliomes (N = 2 125)			
	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC	O	E	SIR 95%IC	
]12,5;28,8]	352	332,2	1,06 (0,95;1,18)	119	121,1	0,98 (0,81;1,18)	233	211,1	1,10 (0,97;1,26)	
]28,8;37,2]	340	333,2	1,02 (0,91;1,14)	113	121,3	0,93 (0,77;1,12)	227	211,9	1,07 (0,94;1,22)	
]37,2;42,9]	324	333,6	0,97 (0,87;1,08)	121	121,4	1,00 (0,83;1,19)	203	212,2	0,96 (0,83;1,10)	
]42,9;49,1]	305	334,3	0,91 (0,81;1,02)	100	121,5	0,82 (0,67;1,00)	205	212,7	0,96 (0,84;1,11)	
]49,1;55,5]	310	334,6	0,93 (0,83;1,04)	129	121,7	1,06 (0,89;1,26)	181	212,9	0,85 (0,73;0,98)	
]55,5;63,1]	312	333,7	0,93 (0,83;1,04)	117	121,3	0,96 (0,80;1,16)	195	212,4	0,92 (0,79;1,06)	
]63,1;74,3]	343	335,1	1,02 (0,92;1,14)	125	121,8	1,03 (0,85;1,22)	218	213,3	1,02 (0,89;1,17)	
]74,3;89,9]	343	334,0	1,03 (0,92;1,14)	122	121,5	1,00 (0,83;1,20)	221	212,5	1,04 (0,91;1,19)	
]89,9;119,9]	356	331,9	1,07 (0,96;1,19)	126	120,7	1,04 (0,87;1,24)	230	211,2	1,09 (0,95;1,24)	
]119,9;827,5]	355	337,5	1,05 (0,95;1,17)	143	122,7	1,17 (0,98;1,37)	212	214,8	0,99 (0,86;1,13)	
Pheterog. ^a		0,31			0,47			0,19		
Plog-linéarité ^b		0,35			0,83			0,13		
SIRR ^c pour 100 Bq/m ³ et p			1,02 (0,95;1,10)	0,30		1,07 (0,95;1,20)	0,13		0,99 (0,90;1,09)	0,51

Note N : nombre de cas; O : nombre de cas observés dans chaque catégorie; E : nombre de cas attendus dans chaque catégorie sous l'hypothèse de taux d'incidence homogènes par âge en France métropolitaine; SIR : ratio standardisé d'incidence, défini comme le rapport O/E; 95%IC : intervalle de confiance à 95%; SIRR : rapport de ratios standardisés d'incidence par unité d'exposition (100 Bq/m³)

a : p-valeur du test du Khi-2 d'hétérogénéité entre les SIR des différentes catégories d'exposition

b : p-valeur du test d'écart à la log-linéarité

c : Estimation de la pente issue d'un modèle de Poisson sous l'hypothèse d'une association log-linéaire entre l'incidence des LA et le niveau de radon

p : p-valeur unilatérale pour l'estimation de la pente

V.1.3. Tumeurs du système nerveux central et exposition conjointe aux rayons gamma et au radon

Le modèle bivarié, qui tient compte de l'exposition aux rayons gamma et au radon, est informatif, les deux variables étant partiellement corrélées mais pas totalement. Il permettait de préciser le rôle respectif de chacune des deux variables d'exposition.

Tableau 25 : Association entre les effets conjoints des radiations gamma et du radon et l'incidence des tumeurs du SNC ^a (France métropolitaine, cas diagnostiqués entre 2000 et 2012)

Groupe diagnostique	O	Radiations gamma		AV du radon		LR Test ^d
		SIRR pour 50 nSv/h ^b	p	SIRR pour 100 Bq/m ^{3c}	p	
Toutes tum, du SNC	5 471	1,04 (0,97;1,12)	0,15	0,99 (0,91;1,07)	0,63	0,50
Ependymomes	532	0,82 (0,65;1,04)	0,95	1,15 (0,90;1,46)	0,13	0,27
Tumeurs embryonnaires	1 079	1,04 (0,88;1,22)	0,32	0,96 (0,80;1,15)	0,69	0,87
Gliomes	3 340	1,09 (0,99;1,19)	0,04	0,96 (0,87;1,06)	0,79	0,18
Astro. pilocytiques	1 215	1,14 (0,98;1,32)	0,05	0,97 (0,83;1,14)	0,63	0,13
Autres gliomes	2 125	1,06 (0,94;1,19)	0,17	0,95 (0,84;1,08)	0,78	0,63

Note: Toutes tum. du SNC : Toutes tumeurs du système nerveux central; SIRR: Rapport des taux d'incidence standardisés pour une variation unitaire d'exposition; O: nombre de cas observés; p: p-value du test associé au parameter d'exposition aux RIN.

a :Résultats pour un modèle de regression de Poisson multivarié

b SIRR pour une variation de 50 nSv/h d'exposition aux radiations gamma et son intervalle de confiance à 95%

c SIRR pour une variation de 100 Bq/m³ de la concentration en radon et son intervalle de confiance à 95%

d p-valeur du test du rapport de vraisemblance pour le modèle multivarié (radiations gamma et radon). Comparaison au modèle nul

On ne note pas d'association entre l'exposition aux RIN et l'incidence des tumeurs du SNC dans leur ensemble (p LR Test=0,50), ni avec les rayons gamma, ni avec le radon (Tableau 25). Pour le sous-groupe des astrocytomes pilocytiques, on retrouve une association avec l'exposition aux rayons gamma (SIRR=1,14 (0,98;1,32) pour une variation de 50 nSv/h), du même ordre de grandeur que dans l'analyse univariée (SIRR=1,12 (1,00;1,25) pour 50 nSv/h supplémentaires), tandis qu'aucune association n'est observée avec la concentration en radon (SIRR=0,97 (0,83;1,14) pour 100 Bq/m³ supplémentaires).

Globalement, cette étude suggère une association entre l'incidence des astrocytomes pilocytiques et le niveau de radiations gamma dans la commune de résidence au diagnostic.

V.2. Tumeurs du système nerveux central et exposition cumulée aux radiations ionisantes naturelles de la naissance au diagnostic

Dans cette partie, comme dans la première étude sur les LA, nous avons pris en compte l'exposition cumulée de la naissance au diagnostic. Cette fois, le calcul était basé sur l'exposition de la commune de résidence au diagnostic de la tumeur du SNC.

Pour rappel, nous avons considéré les enfants diagnostiqués d'un cancer entre 2000 et 2012, sans prendre en compte la période de naissance. Ainsi, pour l'année 2000, nous avons inclus les enfants diagnostiqués d'une tumeur du SNC lors de leur première année de vie, mais également les enfants diagnostiqués à 14 ans, nés en 1986. Pour chaque année, nous avons inclus les cas de tous âges présents dans le registre, entre 0 et 14 ans. Cela conduit à une plus grande proportion d'enfants plus âgés dans cette deuxième étude, et donc à des expositions cumulées moyennes plus importantes que dans la première partie de ce travail concernant les LA.

Tous âges confondus, la moyenne d'exposition cumulée aux rayons gamma est de 6,1 mSv (Tableau 26), effectivement plus élevée que dans la première étude (4,7 mSv en moyenne). Les plus forts niveaux d'exposition cumulée obtenus sont de l'ordre de 30 mSv, représentant une dose de RI non négligeable, surtout pour un enfant âgé de moins de 15 ans. La moyenne d'exposition cumulée au radon vaut 508,7 Bq/m³ x année.

Tableau 26 : Distribution des niveaux de radiations gamma et de concentration en radon cumulés pondérés par la population, et dose cumulée reçue au cerveau dans l'étude sur les tumeurs du SNC

Type of exposure	Moy	Min	p5%	p25%	p50%	p75%	p95%	Max	IQR
Radiations gamma									
Dose cumulée pondérée par la population (mSv)	6,1	0,2	0,5	2,8	5,7	8,6	13,4	32,4	5,7
Concentration en radon									
Dose cumulée pondérée par la population (Bq /m ³ x année)	508,7	6,2	36,5	187,2	385,8	668,5	1 385,8	11 988,2	481,3
Dose de RIN cumulée au cerveau (mSv)									
	6,3	0,3	0,5	2,9	5,9	8,8	13,9	35,2	5,9

Note : Moy : moyenne ; Min : minimum p5% : 5^{ème} percentile de la distribution ; Max : maximum ; IQR : Ecart inter-quartile

V.2.1. Tumeurs du système nerveux central et exposition cumulée aux RIN

Nous n'avons pas mis en évidence d'association entre le niveau d'exposition aux rayons gamma et l'incidence des tumeurs du SNC dans leur ensemble (Tableau 27). Une association, à la limite de la significativité statistique, est retrouvée pour le sous-groupe des astrocytomes pilocytiques (SIRR=1,15 (0,99;1,33) pour une variation de 5 mSv, p=0,04), tandis qu'aucune association n'est retrouvée pour les autres sous-groupes. Par ailleurs, on ne note aucune association entre l'incidence des tumeurs du SNC dans leur ensemble et par sous-types, et le niveau de radon cumulé de la naissance au diagnostic.

Tableau 27 : Association entre l'exposition cumulée aux radiations gamma et au radon et l'incidence des tumeurs du SNC en France métropolitaine^a (2000-2012)

Groupe diagnostique	O	Radiations gamma			Radon		
		SIRR pour 5 mSv ^b		p	SIRR pour 1 000 Bq/m ³ × année ^c		p
Toutes tum. du SNC	5 471	1,05 ^c	(0,97,1,13) ^c	0,11 ^c	1,03 ^d	(0,96,1,10)	0,22
Ependymomes	532	0,87	(0,65,1,16)	0,83	1,05	(0,81,1,35)	0,37
Tumeurs embryonnaires	1 079	1,03	(0,85,1,24)	0,39	0,99	(0,82,1,18)	0,55
Gliomes	3 340	1,06	(0,97,1,16)	0,09	1,02	(0,94,1,11)	0,30
Astro. pilocytiques	1 215	1,15	(0,99,1,33)	0,04	1,07	(0,93,1,23)	0,17
Autres gliomes	2 125	1,02	(0,91,1,14)	0,36	1,00	(0,90,1,11)	0,74

Note : Toutes tum du SNC : toutes tumeurs du SNC ; Astro. Pilo. : Astrocytomes pilocytiques ; O : nombre de cas observés ; SIRR : Rapport des taux d'incidence standardisé pour une variation unitaire d'exposition

a : Resultats pour un modèle de regression de Poisson univarié

b : estimation du paramètre pour une variation unitaire d'exposition aux radiations gamma et son intervalle de confiance à 95%

c : estimation du paramètre pour une variation unitaire d'exposition au radon et son intervalle de confiance à 95%

d : modèle de loi binomiale négative (le modèle en loi de Poisson était surdispersé selon le test de Dean and Lawless

p : p-valeur du test du paramètre associé à la variable d'exposition aux RIN

V.2.2. Tumeurs du système nerveux central et expositions cumulées conjointes aux rayons gamma et au radon

Nous avons cherché à comprendre l'influence respective de l'exposition aux rayons gamma et au radon, de la naissance au diagnostic de la tumeur du SNC, par un modèle bivarié.

Formellement, on ne note pas d'association entre l'exposition cumulée aux RIN et l'incidence des tumeurs du SNC. Toutefois, pour les astrocytomes pilocytiques, le SIRR associé à une augmentation de 5 mSv de radiations gamma s'élève à 1,18 (0,96;1,15), p=0,06, et ce lien semblait spécifique des rayons gamma, car il n'est pas retrouvé pour le radon (SIRR=0,96 (0,79;1,17)). Le test formel montre cependant que l'association « globale » n'est pas statistiquement significative (Tableau 28).

Tableau 28 : Association entre les expositions cumulées conjointes aux rayons gamma et au radon et l'incidence des tumeurs du SNC en France métropolitaine^a (enfants diagnostiqués entre 2000 et 2012)

Groupe diagnostique	O	Radiations gamma			Radon		LR Test ^e	
		SIRR pour 5 mSv ^b	p		SIRR pour 1 000 Bq/m ³ × année ^c	p		
Toutes tum. du SNC	5 471	1,05 ^d	(0,95,1,16) ^d	0,17 ^d	1,00 ^d	(0,91,1,09)	0,54	0,47
Ependymomes	532	0,73	(0,49,1,07)	0,95	1,26	(0,92,1,74)	0,08	0,25
Tumeurs embryonnaires	1 079	1,07	(0,82,1,38)	0,31	0,95	(0,74,1,22)	0,67	0,88
Gliomes	3 340	1,09	(0,96,1,23)	0,09	0,97	(0,86,1,09)	0,71	0,34
Astro pilocytiques	1 215	1,18	(0,96,1,15)	0,06	0,96	(0,79,1,17)	0,71	0,19
Autres gliomes	2 125	1,04	(0,90,1,22)	0,29	0,97	(0,84,1,12)	0,65	0,86

Note : Toutes tum du SNC : toutes tumeurs du SNC ; Astro. Pilo. : Astrocytomes pilocytiques ; O : nombre de cas observés ; SIRR : Rapport des taux d'incidence standardisé pour une variation unitaire d'exposition

a : Résultats pour un modèle de régression de Poisson bivarié

b : estimation du paramètre pour une variation unitaire d'exposition aux radiations gamma et son intervalle de confiance à 95%

c : estimation du paramètre pour une variation unitaire d'exposition au radon et son intervalle de confiance à 95%

d : modèle de loi binomiale négative (le modèle en loi de Poisson était surdispersé selon le test de Dean and Lawless

e : p-valeur du test du rapport de vraisemblance pour le modèle multivarié (radiations gamma et radon). Comparaison au modèle nul

p : p-valeur du test du paramètre associé à la variable d'exposition aux RIN

V.2.3. Tumeurs du SNC et dose reçue au cerveau

En dernier lieu, dans une analyse exploratoire, nous avons cherché à prendre en compte les deux types de radiations naturelles considérées dans ce travail tout en les pondérant par leurs effets biologiques respectifs.

Comme présenté dans la Partie III Matériels et Méthodes, nous avons fait l'hypothèse que la dose équivalente de rayons gamma reçue au niveau de la boîte crânienne est égale à la dose absorbée. La valeur «environnementale» estimée a donc été considérée sans pondération lors du calcul de la dose reçue au cerveau.

Nous avons pris en compte des coefficients de diffusion du gaz radon et de ses molécules filles dans l'organisme. Pour atteindre le cerveau, ce gaz doit traverser la barrière hémato-encéphalique, qui est plus perméable chez l'enfant que chez l'adulte, ce qui conduit à des coefficients de conversion entre la dose absorbée et la dose équivalente plus élevés pour la population pédiatrique que pour les adultes.

En moyenne, la dose cumulée de RIN reçue au cerveau par les enfants résidant en France métropolitaine sur la période 2000-2012, est ainsi estimée à 6,3 mSv avec un écart inter-quartile de 5,9 mSv et un maximum de 35,2 mSv (Tableau 26). La contribution de l'exposition cumulée aux

radiations gamma est largement majoritaire comparativement au radon (96,8% en moyenne, de 78,6% à 99,3%).

Pour cette analyse, nous avons exclu les tumeurs du SNC dont le code topographique reporté dans le RNCE indiquait qu'elles n'étaient pas localisées dans la boîte crânienne, mais plutôt le long de la moelle épinière. Après cette étape, l'effectif total est de 5 265 cas.

Tableau 29 : Association entre l'incidence des tumeurs du SNC et la dose deRIN reçue au cerveau, selon la commune de résidence au diagnostic (France, 2000 et 2012)

Groupe diagnostique	O	SIRR pour 5 mSv	IC95%	p
Toutes tumeurs du SNC	5 265	1,05 ^a	(0,98,1,13)	0,08
Ependymomes	471	0,97	(0,71,1,32)	0,58
Tumeurs embryonnaires	1 065	1,01	(0,85,1,21)	0,45
Gliomes	3 221	1,06	(0,97,1,15)	0,10
Astrocytomes pilocytiques	1 154	1,13	(0,98,1,31)	0,05
Autres gliomes	2 067	1,02	(0,92,1,14)	0,34

Note : O : nombre de cas observés ; SIRR : rapport des ratios standardisés d'incidence pour une variation unitaire d'exposition

a : Modèle de loi binomiale négative (le modèle en loi de Poisson est surdispersé selon le test de Dean and Lawless

Les résultats de ce travail exploratoire étaient cohérents avec les résultats précédents : on note une association à la limite de la significativité statistique entre la dose totale de RIN totale recue au cerveau et le taux d'incidence des astrocytomes pilocytiques (SIRR=1,13 (0,98;1,31), Tableau 29).

V.2.4. Analyses de sensibilité

Nous avons réalisé plusieurs analyses de sensibilité, en particulier pour le groupe des gliomes, pour lesquels une association avec l'exposition aux radiations gamma est suggérée dans les analyses principales (Tableau 30).

Tableau 30 : Résultats des analyses de sensibilité concernant le lien entre les RIN et les tumeurs du SNC de l'enfant (cas diagnostiqués en France métropolitaine entre 2000 et 2012) – modèles univariés : analyse par période, en excluant la région Occitanie, et par âge (pour les astrocytomes pilocytiques)

Groupe diagnostique	Radiations gamma						AV du radon			
	O	SIRR pour 50 nSv/h ^a	p	p _{int} ^c	SIRR pour 100 Bq/m ^{3b}	p	p _{int}			
Gliomes	Analyse principale	2000-2012	3 340	1,06 (0,99;1,13)	0,05		1,02 (0,95;1,10)	0,30		
	Par période	2000-2005	1 447	1,07 (0,96;1,18)	0,11		1,05 (0,95;1,17)	0,18		
		2006-2012	1 893	1,05 (0,96;1,15)	0,14	0,84	0,99 (0,90;1,09)	0,56	0,41	
	Sans la région Occitanie		3 013	1,04 (0,97;1,11)	0,16		1,01 (0,94;1,09)	0,42		
Astrocytomes pilocytiques	Analyse principale	2000-2012	1 215	1,12 (1,00;1,24)	0,02		1,07 (0,95;1,20)	0,13		
	Par période	2000-2005	570	1,14 (0,97;1,33)	0,07		1,18 (0,97;1,42)	0,05		
		2006-2012	645	1,10 (0,95;1,28)	0,11	0,75	1,03 (0,87;1,21)	0,38	0,47	
	Sans la région Occitanie		1 105	1,12 (1,00;1,25)	0,03		1,07 (0,95;1,20)	0,14		
	Par classe d'âge	0-6 a.	665	1,13 (0,97;1,30)	0,06		1,08 (0,93;1,26)	0,16		
7-14 a.		550	1,11 (0,94;1,30)	0,11	0,67	1,06 (0,89;1,25)	0,27	0,44		
Autres gliomes	Analyse principale	2000-2012	2 125	1,02 (0,94;1,13)	0,29		0,99 (0,90;1,09)	0,43		
	Par période	2000-2005	877	1,02 (0,90;1,16)	0,39		1,01 (0,88;1,17)	0,43		
		2006-2012	1 248	1,03 (0,92;1,15)	0,32	0,94	0,98 (0,86;1,10)	0,66	0,69	
	Sans la région Occitanie		1 908	0,99 (0,91;1,08)	0,71		0,97 (0,88;1,07)	0,71		

a : années ; SIRR : rapport des ratios d'incidence standardisés

p : p-valeur du test du Khi-2 pour le paramètre associé à l'exposition aux RIN

a : SIRR pour variation unitaire d'exposition aux radiations gamma (50 nSv/h) et son intervalle de confiance à 95%

b SIRR pour une variation d'exposition aux radiations gamma de (100 Bq/m³) et son intervalle de confiance à 95%

p_{int} : p-valeur du test d'interaction de type III

V.2.4.1. Analyses par période de diagnostic

De précédents travaux se sont intéressés aux variations temporelles de l'incidence des cancers de l'enfant sur le territoire français. Dans une étude récente, une tendance à l'augmentation des taux d'incidence entre 2000 et 2014 a été mise en évidence, avec une variation moyenne annuelle de 0,9%, pour les gliomes, et plus spécifiquement pour les gliomes autres que des astrocytomes pilocytiques (VMA = 1,8% (0,9% ;2,7%)) (Goujon et al., 2018). Nous avons pris en compte cette variation globale d'incidence au cours de la période d'étude, afin de « re-calibrer » les taux d'incidence de référence servant à évaluer les rapports entre le nombre de cas observés et attendus dans les communes françaises. Afin de garder un nombre de cas relativement important dans chaque période, nous en avons distingué deux : 2000-2005 et 2006-2012.

Dans l'ensemble, les résultats par période sont comparables à ceux observés sur la période globale et aucune interaction avec la période n'est observée.

En particulier, l'association entre le niveau de rayons gamma et l'incidence des astrocytomes pilocytiques que l'on retrouve globalement est observée pour les deux sous-périodes, les SIRR étant dans les deux cas du même ordre de grandeur que celui estimé globalement.

Pour le sous-groupe des autres gliomes, on ne note pas d'association avec le niveau de RIN quelque soit la période prise en compte. La conclusion est identique pour le groupe des gliomes dans leur ensemble.

V.2.4.2. Analyses excluant la région Occitanie

Dans l'étude sur les variations spatio-temporelles des cancers de l'enfant publiée en 2018, plusieurs méthodes de détection de clusters à l'échelle des bassins de vie et des départements ont mis en évidence une zone ayant un taux d'incidence plus élevé de tumeurs du SNC. Un cluster de gliomes (autres que les astrocytomes pilocytiques) a été observé dans le sud de la France sur la période 2000-2014, avec un rapport entre les nombres de cas observés et attendus de l'ordre de 1,5. Pour notre étude, nous avons choisi de travailler à l'échelle des 13 régions administratives françaises, et nous avons exclu la région Occitanie, dans laquelle se situe ce cluster, de cette analyse de sensibilité. Cela nous a conduits à exclure 327 gliomes, après quoi nous avons recalculé des taux d'incidence de référence par âge en excluant cette région.

Les résultats sont inchangés : on observe une association statistiquement significative entre le niveau de radiations gamma et le taux d'incidence des astrocytomes pilocytiques, mais pas pour les autres gliomes (Tableau 30).

L'augmentation des taux d'incidence des astrocytomes pilocytiques avec les niveaux de radiations gamma observée sur la totalité du territoire métropolitain n'est donc pas due aux variations temporelles de RIN, considérées comme stables sur la totalité de la période d'étude, ni à des variations de répartition des cas sur le territoire.

V.2.4.3. Analyses par âge

Pour le sous-groupe des astrocytomes pilocytiques, nous avons souhaité approfondir notre analyse en considérant deux groupes d'âge, les 0-6 ans et les 7-14 ans. L'hypothèse sous-jacente principale est celle d'une radiosensibilité supérieure des plus jeunes, pour lesquels on pourrait attendre une association plus forte entre l'incidence des astrocytomes pilocytiques et le niveau de RIN.

Nous avons compté 665 cas dans la première classe d'âge (pour 7 années d'âge), et 550 dans la seconde (comptant 8 années d'âge). Les astrocytomes pilocytiques sont donc légèrement surreprésentés dans la classe des plus jeunes enfants.

Les résultats sont très proches dans les deux groupes, et comparables aux résultats principaux : le lien avec les rayons gamma reste visible, sans qu'il y ait d'interaction avec l'âge.

Dans cette analyse, nous avons également considéré l'exposition des RIN « vie entière ». L'approche étant de type multiplicative, il est attendu que, si les enfants de tous âges sont répartis de manière homogène dans des zones ayant des niveaux de RIN allant des plus faibles aux plus élevés, les gammes d'expositions cumulées des plus âgés soient plus larges que celle des plus jeunes (entre 0,2 et 14,5 mSv pour les 0-6 ans et entre 3,6 et 32,4 mSv pour les 7-14 ans, pour l'exposition cumulée aux radiations gamma ; et entre 6,2 et 5 378,5 Bq/m³ × année pour les 0-6 ans et entre 93,5 et 11 998,2 Bq/m³ × année pour les plus âgés, pour l'exposition cumulée au radon). Les estimations des paramètres sont légèrement plus élevées chez les plus jeunes (pour les rayons gamma : SIRR=1,40 (0,94;2,08) vs SIRR=1,11 (0,94 ;1,30) pour 5 mSv ; et pour le radon SIRR=1,21 (0,84;1,74) vs SIRR=1,05 (0,90 ;1,22) pour 1 000 Bq/m³ × année). Les intervalles de confiance sont élargis par le fait qu'il y ait finalement assez peu de cas dans chaque classe d'âge (1 215 cas au total, pour 15 années d'âge, avec des taux d'incidence variables).

Au vu des estimations des paramètres et de leur imprécision, on ne pouvait pas conclure à la présence d'une association spécifique pour une certaine classe d'âge entre l'incidence des astrocytomes pilocytiques et les niveaux de RIN.

V.2.5. Analyses ajustées sur les facteurs de confusion potentiels

Dans des analyses de sensibilité complémentaires, nous avons pris en compte l'indicateur de défavorisation (FDep) et la tranche d'UU comme indicateur d'urbanisation (cf Partie III).

L'ajustement sur ces deux facteurs n'a pas changé les résultats concernant le lien avec les expositions aux RIN, dans l'ensemble et pour les différents groupes diagnostiques de tumeurs du SNC (Tableaux 31 et 32).

Tableau 31 : Association entre l'exposition aux RIN au diagnostic et l'incidence des tumeurs du SNC – Analyses ajustées sur l'indicateur de défavorisation socio-économique (FDep) (France, enfants diagnostiqués entre 2000 et 2012)

Groupe diagnostique	O	Radiations gamma			Radon		
		SIRR pour 50nSv/h ^a	p		SIRR pour 100Bq/m ³ _b	p	
Toutes tum. du SNC	5 425	1,05	(0,99;1,10)	0,06	1,03	(0,97;1,09)	0,18
Ependymomes	525	0,91	(0,76;1,09)	0,55	1,00	(0,83;1,12)	0,51
Tum. embryonnaires	1 069	1,04	(0,92;1,18)	0,27	1,01	(0,89;1,16)	0,43
Gliomes	3 313	1,06	(0,99;1,14)	0,04	1,02	(0,95;1,10)	0,27
Astrocytomes pilocytiques	1 206	1,12	(1,00;1,26)	0,02	1,07	(0,95;1,20)	0,14
Autres gliomes	2 107	1,03	(0,95;1,13)	0,25	1,00	(0,91;1,10)	0,48

Note : Les effectifs sont modifiés car le FDep est manquant pour certaines communes

Toutes tum du SNC : toutes tumeurs du SNC ; Tum. Embryonnaires : tumeurs embryonnaires du SNC. ; O : nombre de cas observés ; SIRR : Rapport des taux d'incidence standardisé pour une variation unitaire d'exposition

a : estimation du paramètre pour une variation unitaire d'exposition aux radiations gamma et son intervalle de confiance à 95%

b : estimation du paramètre pour une variation unitaire d'exposition au radon et son intervalle de confiance à 95%

p : p-valeur du test du paramètre associé à la variable d'exposition aux RIN

Tableau 32 : Association entre l'exposition aux RIN au diagnostic et l'incidence des tumeurs du SNC – Analyses ajustées sur l'indicateur d'urbanisation (Tranche d'UU) (France, enfants diagnostiqués entre 2000 et 2012)

Groupe diagnostique	O	Radiations gamma			Radon		
		SIRR by 50 nSv/h ^a	p		SIRR by 100 Bq/m ^{3b}	p	
Toutes tum. du SNC	5 471	1,08	(1,01;1,13)	0,02	1,04	(0,98;1,11)	0,09
Ependymomes	532	0,90	(0,74;1,10)	0,85	1,00	(0,82;1,22)	0,50
Tum. embryonnaires	1 079	1,09	(0,96;1,25)	0,09	1,06	(0,92;1,22)	0,21
Gliomes	3 340	1,09	(1,01;1,17)	0,02	1,03	(0,96;1,12)	0,21
Astrocytomes pilocytiques	1 215	1,11	(0,98;1,26)	0,05	1,05	(0,93;1,19)	0,21
Autres gliomes	2,125	1,07	(0,97;1,18)	0,08	1,02	(0,92;1,13)	0,34

Note: Toutes tum du SNC : toutes tumeurs du système nerveux central ; Tum. Embryonnaires : tumeurs embryonnaires du SNC ; O : nombre de cas observés ; SIRR : Rapport des taux d'incidence standardisé pour une variation unitaire d'exposition

a : estimation du paramètre pour une variation unitaire d'exposition aux radiations gamma et son intervalle de confiance à 95%

b : estimation du paramètre pour une variation unitaire d'exposition au radon et son intervalle de confiance à 95%

p : p-valeur du test du paramètre associé à la variable d'exposition aux RIN

V.3. Conclusion

L'objectif de ce travail était d'étudier le lien entre l'incidence des tumeurs du SNC chez l'enfant et le niveau d'exposition aux RIN, radiations gamma et/ou radon, en considérant dans un premier temps le débit de dose des rayons gamma, et l'activité volumique du radon dans la commune de résidence au diagnostic. Dans un deuxième temps, nous avons estimé des niveaux d'exposition aux RIN cumulés depuis la naissance.

Finalement, les résultats des analyses principales ne montraient pas d'association entre le taux d'incidence des tumeurs du SNC dans leur ensemble et les niveaux de RIN dans la commune de résidence de l'enfant au moment du diagnostic du cancer.

Toutefois, ils étaient plutôt en faveur d'un lien faible, mais robuste au fil des analyses de sensibilité, entre les niveaux d'exposition aux RIN, et plus particulièrement aux radiations gamma, et l'incidence des astrocytomes pilocytiques.

Partie VI Discussion générale

VI.1. Rappel des objectifs et des principaux résultats

Cette thèse a été menée dans un contexte épidémiologique où les résultats des études concernant des populations exposées à des doses de RI élevées ou modérées de manière ponctuelle, lors des bombardements atomiques d'Hiroshima et Nagasaki notamment, ou lors d'expositions thérapeutiques dans certains cas, montrent une association positive avec le risque de cancer, et notamment de LA et de tumeurs solides. De nombreux travaux corroborant cette hypothèse ont conduit le CIRC à classer les RI comme "Cancérogène Certain" depuis 1982, et à considérer que la relation entre la dose reçue et le risque de cancer est linéaire et sans seuil.

La population générale est exposée en permanence à de faibles doses de radiations ionisantes d'origine naturelle via l'exposition externe aux rayons gamma d'origine tellurique et cosmique, et l'inhalation de gaz radon et de ses descendants radioactifs, ou via la consommation d'aliments et d'eaux contaminés.

Les enfants constituent une population particulièrement sensible aux RI, et nous n'avons pas à ce jour d'argument pouvant laisser penser que cette sensibilité ne soit pas applicable aux RIN. Dans le domaine de la radioprotection, les travaux visant à mesurer les risques encourus par les travailleurs exposés à de plus fortes doses que dans le contexte naturel tendent à montrer que c'est la connaissance de l'exposition cumulée qui permet d'estimer au mieux le risque de pathologie cancéreuse.

L'objectif de mon travail était d'étudier les liens entre l'exposition aux RIN et l'incidence des deux principaux types de cancers rencontrés chez l'enfant, que sont les LA et les tumeurs du SNC. Nous avons tenu compte de l'exposition provenant des radiations gamma et du radon. Les études étaient basées sur des données à l'échelle de la commune (plus de 35 000 unités géographiques).

VI.1.1. Leucémies aiguës de l'enfant et radiations ionisantes naturelles

Notre étude portait sur le lien entre l'exposition aux RIN autour de la naissance et le risque de LA chez l'enfant. Elle faisait suite à des travaux français qui n'ont montré aucune association entre l'exposition au RIN dans la commune de résidence au diagnostic, et le taux d'incidence des LA dans leur ensemble ou par sous-type (Demoury et al., 2017). Dans notre travail, mené dans une démarche unilatérale au vu des données de la littérature, nous n'avons pas non plus mis en évidence d'association positive entre le risque de LA, dans leur ensemble et par type cytologique (LAL, dont LAL Pré-B, et LAM) et le niveau d'exposition aux RIN, considéré en débit de dose pour les radiations gamma et en concentration de radon, autour de la naissance, ou en exposition cumulée de la naissance au diagnostic. L'estimation des expositions cumulées était fondée sur

l'exposition de la commune de résidence à la naissance. Les conclusions étaient du même ordre dans les différentes analyses, tenant compte de l'exposition conjointe aux rayons gamma et au radon, de l'exposition durant la grossesse, ou de la dose de RIN reçue à la moelle osseuse, organe cible des LA.

Nous avons également mené une analyse par groupes d'âge, et nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation du risque évocatrice d'une radiosensibilité plus forte des plus jeunes enfants, proposée par les experts du domaine de la radioprotection. On peut penser que cette hypothèse, qui est pourtant suggérée pour des niveaux de RI plus élevés, n'est pas observable dans la gamme de variation des RIN. On admet ici l'hypothèse que les distributions des populations des deux groupes d'âge sont identiques au regard du niveau d'exposition ponctuelle aux RIN, et qu'ainsi on trouve dans les deux groupes d'âge des enfants exposés aux niveaux les plus faibles et les plus élevés de RIN.

Finalement, nous n'avons pas observé d'association positive entre l'exposition aux RIN et l'incidence des LA de l'enfant en France métropolitaine, quelle que soit la période de référence prise en compte pour estimer les expositions (au moment du diagnostic ou de la naissance).

VI.1.2. Tumeurs du SNC et radiations ionisantes naturelles

Notre deuxième partie concernait le lien entre le taux d'incidence des tumeurs du SNC de l'enfant malignes et non malignes, et l'exposition aux RIN estimée au moment du diagnostic. Nous n'avons pas mis en évidence d'association pour les tumeurs du SNC dans leur ensemble, en considérant l'exposition au diagnostic, ou cumulée depuis la naissance. Ces conclusions globales étaient inchangées au fil de nombreuses analyses de sensibilité et en tenant compte de facteurs socio-économiques et démographiques possiblement liés aux tumeurs du SNC ou aux niveaux de RIN.

Nos effectifs étaient suffisants pour étudier séparément les épéndymomes et tumeurs des plexus choroïdes, les tumeurs embryonnaires, les astrocytomes pilocytiques et les autres gliomes.

Les résultats suggéraient une augmentation de l'incidence des astrocytomes pilocytiques avec l'augmentation de l'exposition aux RIN, et plus particulièrement aux radiations gamma, dans la commune de résidence au diagnostic : ERR = +12% pour une variation de 50 nSv/h. Cette association était retrouvée en considérant l'exposition aux rayons gamma cumulée depuis la naissance, et robuste dans les analyses de sensibilité : les analyses par période, par âge, et en excluant des zones géographiques spécifiques au regard de l'incidence des gliomes, conduisaient aux mêmes conclusions. Aucune association avec les niveaux de radiations gamma n'a été observée dans les autres sous-groupes de tumeurs du SNC. Nous n'avons pas observé d'association avec le niveau de radon, quel que soit le sous-groupe. L'analyse portant sur la dose de RIN reçue

au cerveau suggèrait également une association avec le taux d'incidence des astrocytomes pilocytiques, la contribution de l'exposition aux radiations gamma dans la dose totale reçue au cerveau étant très largement majoritaire (97% en moyenne) comparée à la dose due au radon.

VI.2. Discussion sur nos études

Dans ce travail, nous n'avons pas pris en compte la contamination radioactive par les eaux et les aliments et la consommation de tabac, qui représente 12% de l'exposition totale au RI dans la population française, et qui peut varier sensiblement d'un individu à l'autre. Le fait que les enfants puissent également être exposés individuellement à des RI d'origine médicale, conduisant dans certaines situations à des doses élevées (de l'ordre de plusieurs Sv) selon l'organe ciblé et si les examens sont répétés, n'a pas non plus été pris en compte dans nos études. Nous avons fait l'hypothèse que ces expositions individuelles étaient homogènes au sein de la population pédiatrique française ou en tout cas que leur éventuelle hétérogénéité géographique intercommunale était indépendante de celle des RIN.

L'objectif de nos études n'était pas d'estimer le plus précisément possible le niveau d'exposition aux RIN et le risque de cancer pour chaque enfant, à l'échelle individuelle, mais plutôt de mettre en évidence des contrastes de taux d'incidence des cancers liés à des contrastes d'exposition aux RIN dans la population pédiatrique à l'échelle des petites unités géographiques que sont les communes.

Puissance statistique

L'approche populationnelle nous a permis de nous affranchir des biais de participation et de mesure propres aux études menées à l'échelle individuelle. Notre étude bénéficiait d'une très bonne puissance statistique, nécessaire à la mise en évidence des faibles associations potentiellement attendues. Nous avons pu en effet l'estimer avec 5 000 jeux de données simulés sous des hypothèses alternatives d'ERR allant de 5% à 30%, valeurs proposées au regard des niveaux d'association observés pour l'exposition à de fortes doses de RI. Ces estimations étaient supérieures à 80% pour la plupart des analyses portant sur les principaux types de LA et de tumeurs du SNC, et tout à fait satisfaisantes pour les sous-groupes diagnostiques moins fréquents étudiés.

Plusieurs facteurs permettent d'expliquer ces bonnes conditions de puissance statistique:

- Un grand nombre de cas (plus de 9 000 cas de LA sur une période de 20 ans et 5 500 cas de tumeurs du SNC durant 13 ans) enregistrés de manière exhaustive à l'échelle du territoire métropolitain, dans un registre validé, et pour lesquels en moyenne trois sources de signalement indépendantes par cas ont été considérées. Ce grand nombre de cas a permis de distinguer des

sous-groupes de cancers, ce qui était particulièrement novateur dans l'étude des tumeurs du SNC, pour lesquelles seule l'étude danoise propose une approche par sous-groupe histologique (Raaschou-Nielsen et al., 2008).

- La qualité de la méthode d'estimation des expositions : les modèles d'estimation des expositions aux RIN, développés et validés par l'IRSN en collaboration avec le département de Géostatistique de MINES ParisTech, nous ont permis de disposer d'estimations sur un maillage de 1 x 1 km² pour le radon et 5 x 5 km² pour les rayons gamma. Ils incluent un très grand nombre de mesures, réalisées à l'aide de dosimètres précis : 98 000 mesures du rayonnement gamma en plus de 17 000 points distincts du territoire ; 11 000 mesures de l'activité volumique du radon. La méthode géostatistique de cockrigeage est la plus adaptée parmi celles considérées pour estimer en tout point du territoire le niveau de RIN. Elle permet d'intégrer les cartographies de ces mesures et celles du *potentiel uranium*, qui dépend de la teneur en U-238 de la roche mère, pour le modèle d'exposition aux rayons gamma ; et celles du *potentiel radon géogénique*, qui dépend de la concentration en radon du sol et de sa capacité à se diffuser vers la surface, pour le modèle d'exposition au radon.

- La qualité des modèles a été testée par validation croisée, en considérant des échantillons d'apprentissage de plus ou moins grande taille. Globalement, ces modèles expliquent 65% de la variabilité des mesures de rayons gamma, et 32% de la variabilité des mesures d'activité volumique du radon. Cette dernière valeur reflète la forte variabilité inter-individuelle de l'exposition au radon, non captée par les seules coordonnées spatiales. Les niveaux de concentration en radon à l'intérieur des habitations dépendent en effet grandement des caractéristiques des logements (année de construction, matériaux, étage, présence d'une dalle etc.) et des habitudes de vie individuelles.

- La distribution statistique des expositions dans la population pédiatrique : le territoire français est étendu et comporte une grande diversité de formations géologiques, permettant de tester les associations potentielles entre les niveaux de radiations et les cancers de l'enfant sur de larges gammes d'exposition : p5%=22 Bq/m³, p95%=146 Bq/m³ pour le radon, avec une moyenne de 68 Bq/m³ ; p5%=63 nSv/h, p95%=144 nSv/h, avec une moyenne de 92 nSv/h pour les rayons gamma.

Sur la base de ces éléments, les estimations de la puissance statistique de nos analyses semblent comparables, voire supérieures, à celles des études menées dans les autres pays européens avec des schémas du même type, pour lesquelles nous n'avons pas nécessairement d'estimation *a priori*

de la puissance mais dont les caractéristiques nous laissent penser qu'elles sont inférieures à la nôtre.

Sous-groupes de tumeurs considérés

Nos effectifs étaient suffisants pour distinguer des sous types de tumeurs.

Pour les LA, la distinction des sous-groupes est assez consensuelle. Nous avons distingué le groupe des LAL, pour lesquelles la lignée cellulaire touchée est lymphocytaire, et le groupe des LAM, pour lesquelles c'est la lignée cellulaire myéloïde qui est concernée. Au sein des LAL, on trouve très majoritairement des LAL de type Pré-B, pour lesquelles la différenciation des lymphocytes B s'arrête précocement. Ce groupe de LA est à l'origine du pic d'incidence retrouvé pour l'ensemble des LA entre 2 et 6 ans. Les LAM sont bien plus rares (15% des LA), et retrouvées chez des enfants de tous âges, avec un taux d'incidence un peu plus élevé chez les moins de 1 an. Les différences morphologiques et cytogénétiques, et les variations des taux d'incidence par âge amènent à penser que ces deux types de LA ont des étiologies différentes. Ceci a d'ailleurs été suggéré par de nombreuses études concernant les facteurs de risque des LA, certains facteurs semblant spécifiques des LAM (pollution de l'air liée au trafic routier, exposition professionnelle de la mère aux pesticides pendant la grossesse) et d'autres des LAL (agents infectieux).

Pour les tumeurs du SNC, nous avons choisi de distinguer des grands groupes, selon des critères morphologiques : les épendymomes et tumeurs des plexus choroïdes (532 cas), les tumeurs embryonnaires (1 079 cas), et les gliomes (3 340 cas), regroupement des astrocytomes pilocytiques (1 215 cas) et des autres gliomes (2 125 cas).

Nous avons fait le choix de distinguer uniquement les astrocytomes pilocytiques des autres gliomes. Il s'agit de tumeurs spécifiquement pédiatriques, non malignes, localisées le plus souvent au niveau du cervelet ou des nerfs optiques. Elles sont favorisées par les gènes de la neurofibromatose. Il s'agit du sous-type de tumeurs le plus fréquent chez l'enfant, et la puissance de notre étude est particulièrement élevée pour ce sous-groupe. Nos analyses de sensibilité (par période, par âge, en excluant la région Occitanie) montrent que l'association observée est robuste.

La littérature concernant les facteurs des tumeurs du SNC est beaucoup moins riche que pour les LA. Il est toutefois possible que les enfants atteints de neurofibromatose aient une sensibilité accrue aux RI.

Périodes d'exposition considérées

Dans nos études, les expositions aux RIN ont été estimées pour la commune de résidence à la naissance (pour l'étude sur les LA) ou au diagnostic (pour l'étude sur les tumeurs du SNC). Nous ne disposons pas des historiques résidentiels des cas du registre, ni de ceux des populations à risque (naissances de 1990 à 2009 pour les LA, population des 0-14 ans entre 2000 et 2012 pour les tumeurs du SNC).

Pour estimer l'exposition cumulée de la population pédiatrique, nous avons fait l'hypothèse que les niveaux d'exposition dans la commune de résidence à la naissance (pour les LA) ou au diagnostic (pour les tumeurs du SNC) représentaient bien les niveaux moyens auxquels les enfants avaient été exposés depuis leur naissance.

La question de la mobilité résidentielle a été étudiée à partir des données de deux études cas-témoins nationales sur questionnaire réalisées par l'équipe EPICEA (ESCALE 2003-2004, ESTELLE 2010-2011, environ 2900 témoins au total). La majorité (61%) des témoins n'a pas changé de commune de résidence entre la naissance et l'interview, et seulement 15% des 0-14 ans ont connu trois logements ou plus. Par ailleurs, la distance médiane de déplacement entre deux logements successifs est d'environ 15 km. La continuité spatiale des niveaux de RIN laisse penser que dans l'ensemble l'exposition des enfants varie peu malgré les déménagements. Sur l'ensemble des sujets de ces études, la corrélation entre les niveaux de RIN dans la commune de résidence à la naissance et la commune de résidence au diagnostic a été estimée à 0,88 pour le radon et 0,90 pour les radiations gamma. Il y a toutefois des situations, moins fréquentes, dans lesquelles les distances parcourues sont plus importantes et les niveaux de RIN bien différents.

La grossesse étant une période de radiosensibilité accrue pour l'embryon et pour le fœtus, nous l'avons prise en compte dans nos analyses complémentaires sur la dose cumulée. L'exposition aux RI *in utero* peut, selon la dose et le stade de la grossesse, conduire, entre autres, au développement d'un cancer à long terme (effet stochastique). Au cours de cette période de croissance, l'irradiation des cellules peut moduler l'expression des gènes et participer à la cancérogénèse. De plus, si certaines cellules mutées échappent aux mécanismes de réparation de l'ADN, ou bien si elles ne sont pas en capacité de réparer les lésions causées par les RI, la mutation peut être transmise rapidement à toutes leurs cellules filles.

Analyses exploratoires: dose aux organes

Dans ce travail, nous avons mené des analyses exploratoires tenant compte des effets biologiques des deux types de RIN, qui sont bien différents. Le radon et ses descendants émettent des rayons de type alpha, très ionisants mais peu pénétrants. La majeure partie des particules radioactives se

fixent dans le tractus respiratoire et dans l'estomac mais n'atteignent que rarement les autres organes via la circulation sanguine. Les radiations gamma, quant à elles, sont très pénétrantes mais relativement peu ionisantes : elles atteignent les organes les plus profonds mais sont moins délétères pour les cellules. Les molécules biologiques, et notamment la molécule d'ADN, ont une probabilité moindre d'être modifiées, ce qui conduit potentiellement à une probabilité moins forte d'initier un cancer, qui est l'un des effets stochastiques potentiel de l'exposition aux RI.

L'objectif de cette analyse était de pondérer, à l'aide de coefficients de conversion, l'effet des deux types de rayonnements, pour les considérer conjointement en prenant en compte leur impact biologique. Pour le radon et ses descendants, les coefficients de conversion entre la dose absorbée et la dose équivalente à la moelle osseuse (organe cible des LA) étaient issus de travaux réalisés par Kendall et Smith, qui proposent des modèles de diffusion du gaz radon et des radionucléides fils, transportés en partie sous la forme d'aérosols jusqu'aux organes (Kendall and Smith 2005). Pour les radiations gamma, d'après des modélisations réalisées à l'aide de fantômes numériques, Petoussi et al. ont estimé qu'une même dose reçue à la moelle osseuse par des enfants et des nourrissons est, respectivement, 12% et 24% plus élevée que pour les adultes (Petoussi et al., 1991).

Au vu des coefficients de conversion, la dose reçue aux organes issue des rayons gamma est très majoritaire devant la dose provenant du radon.

Avec cette approche biologique, les conclusions ne changeaient pas dans notre étude sur les LA: il n'y avait pas d'association entre le taux d'incidence et le niveau de RI d'origine naturelle reçu à la moelle osseuse, estimé selon la commune de résidence à la naissance.

Nous avons également mis en œuvre cette approche dans notre deuxième étude, portant sur le risque de tumeur du SNC. Cette approche biologique n'a pas été considérée dans d'autres études sur les cancers de l'enfant. Nous avons limité l'analyse aux tumeurs du SNC localisées dans la boîte crânienne. Dans leurs travaux de modélisation, Kendall et Smith ont également proposé des coefficients de conversion entre le niveau de radon ambiant et la dose reçue au cerveau (Kendall and Smith, 2005). Ces coefficients sont faibles, car, pour atteindre le cerveau, les particules radioactives doivent entrer dans la circulation sanguine, et traverser la barrière hémato-encéphalique. Celle-ci est perméable chez le fœtus, et durant les 6 premiers mois de vie, rendant le cerveau des enfants plus sensible aux RI que le cerveau d'un adulte. Ainsi, les agents mutagènes peuvent traverser la barrière hémato-encéphalique et atteindre le cerveau, pour lequel les mécanismes de réparation de l'ADN en cas d'anomalies sont plus rares ou moins efficaces que pour d'autres organes, le rendant d'autant plus sensible aux RI. Lors de la grossesse, le fœtus peut être

exposé au rayonnement issu du radon si les particules radioactives traversent la barrière placentaire. Pour atteindre le système nerveux central du fœtus, qui se développe dès le premier trimestre de la grossesse à partir de la crête neurale, ces particules doivent également traverser la barrière hémato-encéphalique.

On peut émettre l'hypothèse que, même si le cerveau est très sensible, il est relativement peu atteint par le radon.

Pour les rayons gamma, nous avons mené une réflexion commune avec nos partenaires de l'IRSN. En l'absence de données sur le sujet nous avons considéré un facteur de conversion de 1, qui reflète l'hypothèse que le cerveau d'un enfant est atteint par la même « quantité » de rayonnements gamma que celui d'un adulte.

Les résultats de ces analyses étaient du même ordre que les résultats obtenus avec les expositions cumulées aux radiations gamma tenant compte des expositions « externes », les rayons gamma étant largement majoritaires dans la dose de RIN reçue au cerveau, tout comme pour la moelle osseuse. Ainsi, une association positive était observée entre le niveau cumulé de radiations reçues au cerveau et le taux d'incidence des astrocytomes pilocytiques.

VI.3. Comparaison à la littérature récente

Principaux résultats

Les résultats des études récentes basées sur des registres de cancers régionaux ou nationaux et sur des modélisations de l'exposition aux RIN des populations ne sont pas concordants. Ils ont été détaillés dans la Partie II de ce manuscrit.

Aucune association entre l'exposition au radon et l'incidence des LA n'a été retrouvée dans ces travaux (Hauri 2013, Kendall 2013, Demoury 2013, Spix 2017, Nikkila 2018), à l'exception de l'étude cas-témoins danoise, qui met en évidence une association positive entre les LAL et l'exposition cumulée au radon estimée à partir des historiques résidentiels (Raaschou-Nielsen et al., 2008).

Concernant l'exposition aux rayons gamma, l'étude cas-témoins menée en Angleterre montre un lien statistiquement significatif entre le risque de LA, et, plus fortement, de LAL, et l'exposition cumulée basée sur l'estimation au domicile de la mère à la naissance de l'enfant (Kendall et al., 2013). Une association positive avec l'exposition cumulée est également observée en Suisse pour les LA dans leur ensemble. Ces résultats ne sont pas retrouvés dans les autres études (Demoury et al., 2017; Nikkilä et al., 2016; Spix et al., 2017), et en particulier dans la précédente étude française basée sur les lieux de résidence au diagnostic (Demoury et al., 2017), et dans l'étude réalisée dans ce travail de thèse sur les expositions autour de la naissance. A ce stade, il est donc difficile de

conclure quant au lien entre l'exposition aux radiations gamma d'origine naturelle et le taux d'incidence des LA de l'enfant.

Les études concernant les tumeurs du SNC de l'enfant ne montrent pas d'association avec le niveau d'exposition au radon. Seules trois études ont évalué le lien avec les radiations gamma et les conclusions sont plus nuancées.

Dans l'étude danoise, des analyses concernant les épendymomes, les astrocytomes et les médulloblastomes ont été réalisées et n'ont pas mis en évidence de lien particulier avec l'exposition au radon (Raaschou-Nielsen et al., 2008). L'étude française présentée ici est la seule à avoir travaillé sur l'exposition aux rayons gamma dans des sous-groupes de tumeurs du SNC; et il serait intéressant de savoir ce qu'on observerait dans les autres pays.

Ces différentes études européennes ont des schémas relativement différents, qui doivent être étudiés pour émettre des hypothèses quant à la variabilité des résultats observés, en particulier pour les LA.

Comparaison des effectifs

Selon la durée de l'étude et le territoire concerné, le nombre de cas inclus est très variable. Nos études comprennent respectivement 6 059 cas de LA et 5 471 cas de tumeurs du SNC. Ces effectifs sont comparables avec ceux de notre précédente étude d'incidence au diagnostic (9 056 cas de LA), et des études anglaise (9 058 cas de LA, 6 585 cas de tumeurs du SNC), et allemande (13 374 cas de LA, 9 048 cas de tumeurs du SNC) (Demoury et al., 2017; Kendall et al., 2013; Spix et al., 2017). Les études danoise, finlandaise, suisse et norvégienne rassemblent moins de cas (Del Risco Kollerud et al., 2014; Hauri et al., 2013; Nikkilä et al., 2016; Raaschou-Nielsen et al., 2008; Spycher et al., 2015). La taille des études françaises permet de distinguer des classes d'exposition fines (déciles, demi-déciles, ...) tout en conservant un nombre de cas suffisant dans chaque classe.

Comparaison des modèles d'estimation de l'exposition

Les études de «record-linkage» ne font pas intervenir de mesures individuelles de l'exposition aux RIN, mais portent sur des mesures écologiques fondées sur l'exploitation de grandes bases de mesures à une échelle fine, couvrant tout le territoire, et sur la connaissance d'autres facteurs de variabilité de l'exposition aux RIN.

Les modèles proposés dans les différentes études permettent d'estimer finement l'exposition d'intérêt, aux rayons gamma ou au radon, mais leur précision reste variable, selon les données disponibles dans chaque pays. Au Danemark, environ 3 000 mesures de radon dans l'habitat ont été réalisées, et certains facteurs de variabilité de l'exposition (géologie, caractéristiques des

habitations, ...) ont été pris en compte (Andersen et al., 2007). Le modèle explique 45% de la variabilité des mesures. En Suisse, le modèle d'estimation de l'exposition au radon, basé sur plus de 45 000 mesures, explique 20% de la variabilité des mesures (Hauri et al., 2013). Les variables qui caractérisent au mieux les estimations avec ce modèle sont la connaissance des unités tectoniques, l'âge et le type d'habitation, la texture du sol, le degré d'urbanisation et l'étage. Même si la part de variabilité expliquée par le modèle est faible, on note ici l'implication des critères géologiques pour expliquer les niveaux d'exposition au radon, mais également des caractéristiques de l'habitat et des modes de vie. Dans l'étude anglaise, les estimations de concentration en radon proviennent d'un modèle prédictif s'appuyant sur plus de 400 000 mesures et des informations géologiques. Le modèle explique entre 34 et 40% de la variabilité des expositions, selon le type de formation géologique (Appleton and Miles, 2010).

Le modèle que nous utilisons explique 32% de la variabilité de l'exposition au radon, celle-ci pouvant varier fortement entre deux habitations voisines, ayant des coordonnées spatiales quasiment identiques. En effet, bien que les estimations fournies par les modèles expliquent une partie de la variabilité des expositions au radon, une part importante de variabilité inter-individuelle n'est pas captée par ces modèles.

Pour l'exposition aux radiations gamma, la variabilité inter-individuelle est plus faible que pour le radon et notre modèle d'estimation explique une part importante (65%) de la variabilité des mesures. Le niveau de radiations gamma est en effet moins dépendant des modes de vie des populations et les caractéristiques géologiques, cartographiées de manière précise, expliquent donc une plus grande partie de la variabilité des mesures.

Le modèle suisse estime les niveaux de radiations gamma terrestres, cosmiques et artificielles dans les habitations sur une grille de 2 x 2 km² (Spycher et al., 2015). L'exposition aux rayons gamma d'origine cosmique est calculée selon l'altitude moyenne dans chaque cellule. Les mesures de radiations gamma telluriques sont réalisées par spectrométrie (dans l'air, *in situ*), ou à partir d'analyses réalisées en laboratoire. Les radiations gamma d'origine artificielle proviennent principalement de la désintégration du Césium-137 résultant de l'accident nucléaire de Tchernobyl en 1986. Le modèle anglais, basé sur 2 283 mesures, tient compte des moyennes de débits de dose des rayons gamma à l'échelle des 459 *County Districts* de la zone d'étude (Angleterre, Ecosse, Pays de Galles) (Kendall et al., 2013). Le travail de l'équipe allemande est basé sur des estimations à l'échelle des *communities* (11 292 unités géographiques), après interpolation spatiale de mesures provenant de 1 800 sites environ (Spix et al., 2017).

Comparaison des niveaux d'exposition estimés

L'estimation de l'exposition moyenne au radon de la population pédiatrique française est d'un niveau intermédiaire (68 Bq/m³), plus élevée que celle de la Grande Bretagne (21 Bq/m³) et du Danemark (48 Bq/m³), et plus basse que celle de la Suisse (86 Bq/m³) et de la Norvège (91 Bq/m³).

Il n' a pas été rapporté d'association avec l'exposition au radon, ponctuelle ou cumulée, ni dans l'étude anglaise (Kendall et al., 2013) ni dans l'étude suisse (Hauri et al., 2013). Seule l'équipe danoise (Raaschou-Nielsen et al., 2008) avec une exposition au radon assez faible, rapporte une association positive entre l'incidence des LAL et l'exposition cumulée au radon.

L'estimation de l'exposition moyenne aux radiations gamma de la population pédiatrique française (environ 90 nSv/h), est très proche de celle de la Grande Bretagne (95 nSv/h) et de l'Allemagne (93 nSv/h) (Kendall et al., 2013; Spix et al., 2017), un peu plus basse que celle de la Suisse (109 nSv/h en moyenne, (Spycher et al., 2015)), et plus élevée que celle de la Finlande (51 nSv/h, (Nikkilä et al., 2016)). Les études anglaise, suisse et finlandaise observent une association positive avec le taux d'incidence des LA, alors que les études allemandes et françaises ne retrouvent pas d'association. Malgré des moyennes variables, les gammes d'expositions aux RIN dans les différents pays se recoupent partiellement. Il est donc probable que ces différences ne suffisent pas à expliquer les résultats divergents (Mazzei-Abba et al., 2019).

Indicateurs et période d'exposition considérés dans les études

L'exposition aux RIN est considérée selon différentes métriques, en exposition « ponctuelle » (Del Risco Kollerud et al., 2014; Hauri et al., 2013; Spix et al., 2017)), en exposition cumulée, (Nikkilä et al., 2016; Raaschou-Nielsen et al., 2008), ou les deux (Kendall et al., 2013; Spycher et al., 2015). Globalement, ce sont plutôt les analyses portant sur les expositions cumulées qui montrent des associations positives avec le risque de LA : avec le niveau de radon, au Danemark (Raaschou-Nielsen et al., 2008), ou avec les radiations gamma, en Suisse et en Angleterre (Kendall et al., 2013; Spycher et al., 2015). Le lien entre tumeurs du SNC et radiations gamma est observé en exposition cumulée et au diagnostic dans l'étude allemande (Spix et al., 2017).

Seules notre étude et l'étude anglaise proposent des analyses prenant en compte conjointement l'exposition aux radiations gamma et au radon (Kendall et al., 2013). Nous avons vu que les niveaux d'exposition sont partiellement liés, notamment selon la concentration en uranium du sol. Les analyses portant sur les doses totales de radiations recues aux organes cibles montrent que ce sont plutôt les expositions aux rayons gamma qui sont associées à une augmentation d'incidence des cancers étudiés. Ces résultats amènent à penser que, même si les rayons gamma sont peu ionisants, leur capacité de pénétration dans l'organisme humain, pourrait les rendre relativement

plus cancérigènes que le radon, qui pénètre finalement en proportion très faible jusqu'à la moelle osseuse ou le SNC.

Dans les différentes études, les expositions ont été considérées à différentes périodes vis-à-vis de la pathologie cancéreuse. Dans la première étude française et dans l'étude allemande, c'est l'exposition au diagnostic qui a été prise en compte (Demoury et al., 2017; Spix et al., 2017), alors qu'en Angleterre (Kendall et al., 2013), et dans l'étude sur les LA présentée ici (cf Partie IV) c'est l'exposition à la naissance. D'autres études ont considéré les expositions à une période intermédiaire (Raaschou-Nielsen et al., 2008; Spycher et al., 2015). C'est cette période de référence qui sert, le cas échéant, à estimer une exposition cumulée. Toutefois, ces différences ne semblent pas expliquer l'hétérogénéité des résultats observés pour les LA. L'étude anglaise montre une association positive entre l'incidence des LA et l'estimation du niveau de radiations gamma cumulées de la naissance au diagnostic fondée sur l'exposition à la naissance, tandis qu'en France, on ne retrouve pas d'association entre les LA et les RIN, que l'on prenne en référence l'exposition au diagnostic ou à la naissance.

Certaines équipes de recherche disposent de l'historique résidentiel partiel des enfants, qui permet *a priori* de s'approcher plus finement de l'exposition cumulée « réelle » aux RIN, qui reste très variable à l'échelle individuelle. En particulier, pour le radon, seule l'étude danoise a pris en compte les historiques résidentiels complets des enfants, et fait état d'une association positive avec l'exposition cumulée (Raaschou-Nielsen et al., 2008). Toutefois, les travaux finlandais ont montré que 48% des cas et des témoins inclus dans l'étude n'ont vécu qu'à une seule adresse, et que les autres ont généralement déménagé sur de faibles distances (40 km en moyenne, la médiane étant seulement de 4 km) (Nikkilä et al., 2018). Nous avons vu que les études cas-témoins nationales ESCALE et ESTELLE donnaient des résultats du même ordre en France.

La considération très précise de la localité de résidence des enfants des études cas-témoins françaises, ESCALE et ESTELLE, de leur naissance jusqu'au diagnostic du cancer (pour les cas) ou l'interview (pour les témoins), en prenant en compte leurs déménagements, le cas échéant, permettrait une mesure plus précise de l'exposition cumulée des enfants. Une étude à partir de ces données est en cours. Elle a pour objectif de voir de quelle façon ces expositions cumulées sont corrélées aux estimations obtenues en prenant en compte uniquement les niveaux de RIN de la commune de naissance ou de diagnostic, comme nous l'avons fait dans les études présentées dans ce manuscrit. Nous verrons également de quelle manière cela modifie, ou non, nos conclusions sur les liens avec les risques de LA et de tumeurs du SNC de l'enfant.

Globalement, les résultats des études récentes sont assez hétérogènes, et il est difficile de dire si cette hétérogénéité est liée aux méthodes d'estimation de l'exposition, aux niveaux d'exposition variables selon les pays, à la fenêtre d'exposition considérée (autour de la naissance, du diagnostic, vie entière), à l'existence de facteurs de variation géographique du taux d'incidence des cancers étudiés non identifiés ou non pris en compte, ou à plusieurs de ces raisons à la fois. Il semble que, dans les cas où une association est suggérée, c'est l'exposition cumulée qui soit plus souvent associée au risque de LA ou de tumeur du SNC, et ce quelle que soit la période de référence considérée et la méthode de prise en compte, le cas échéant, de la mobilité résidentielle.

Nous avons vu que les modèles géostatistiques d'estimation des expositions utilisés dans les différents travaux n'expliquent qu'une part limitée de la variabilité des mesures, surtout pour le radon, mais qu'ils permettent, dans toutes les études, de mettre en évidence des contrastes d'exposition entre unités géographiques.

Notre étude est relativement semblable, en termes d'effectifs et de niveaux moyens d'exposition aux rayons gamma, à l'étude menée au Royaume-Uni, qui met en évidence une association entre l'incidence des LA et l'exposition aux rayons gamma en prenant en compte l'exposition à la naissance. Nous ne retrouvons pas ces résultats, ce qui pose la question du rôle possible d'autres facteurs qui seraient associés aux niveaux de RIN et aux variations du taux d'incidence des LA dans les unités géographiques considérées.

Partie VII Conclusions et perspectives

L'objectif de ce travail de thèse était d'étudier le rôle des expositions environnementales aux radiations ionisantes naturelles dans les risques de leucémie aiguë et de tumeur du système nerveux central chez l'enfant.

Globalement, nos études à l'échelle de la métropole n'ont pas montré d'association entre le niveau d'exposition aux RIN, radiations gamma et radon, et le taux d'incidence des LA, que l'exposition des populations pédiatriques communales soit considérée selon leur commune de résidence au diagnostic ou à la naissance. Notre travail a par contre mis en évidence une association positive entre exposition aux RIN et risque d'astrocytome pilocytique.

Les niveaux d'exposition aux RIN dans les différents pays, les méthodes d'estimation des expositions, toutes basées sur des modèles de prédiction de bonne qualité, et la fenêtre temporelle d'estimation de l'exposition ne semblent pas expliquer l'hétérogénéité des résultats, en particulier pour les LA.

A l'échelle française, des recherches se poursuivront avec les études cas-témoins ESCALE et ESTELLE afin de retracer de manière plus fine l'histoire résidentielle des enfants, et d'estimer le plus précisément possible leur exposition cumulée aux RIN, de la naissance au diagnostic, en prenant également en compte plusieurs facteurs de risque individuels renseignés dans ces études. Ces travaux permettront de comparer les résultats avec ceux observés dans nos deux grandes études d'incidence. Dans un contexte où les résultats des études fondées sur des données fiables et ne faisant pas intervenir de mesures ou de questionnaires individuels sont non concordants, il serait informatif de réunir les données internationales et de mener des analyses poolées. C'est l'objectif du projet Radonorm, mis en place fin 2020 dans le cadre d'un financement européen, et auquel participe l'équipe EPICEA. L'objectif de ce projet est d'étudier finement le rôle des expositions ambiantes et cumulées au radon et aux rayons gamma, en lien avec la survenue de LA et de tumeurs du SNC chez l'enfant, à partir des données françaises, suisses, finlandaises et danoises. Les expositions dans les différents pays se recoupent seulement partiellement, et il serait possible d'établir des conclusions basées sur un très grand nombre de cas et sur une gamme d'exposition aux RIN encore plus large qu'à l'échelle nationale. Des sous-groupes de tumeurs pourraient également être distingués, après homogénéisation des critères considérés pour constituer ces regroupements.

Il est établi à ce jour que l'incidence des cancers de l'enfant dépend de nombreux facteurs, notamment environnementaux, qui agissent conjointement, et pour lesquels on pourrait réfléchir à une approche de type « exposome ». Ce type d'approche tend à réunir les informations portées par ces différents facteurs afin d'estimer un risque global de cancer. Dans cette optique, une piste

de recherche consisterait à caractériser à une échelle la plus fine possible l'exposition de la population à plusieurs facteurs mesurables à cette échelle, non seulement ceux que nous avons pris en compte dans nos études, à savoir les niveaux de RIN, le degré d'urbanisation, un indicateur de disparité socio-économique et le niveau d'UV, mais également d'autres caractéristiques telles que la densité de population, la prévalence de certaines infections, ...

A partir des informations géolocalisées, certains facteurs de variations plus locales, tels que la pollution de l'air à proximité de routes à fort trafic, la proximité de parcelles agricoles ou de lignes à très haute tension pourraient également être pris en compte. Cette approche permettrait de décrire les variations d'exposition à ces facteurs, considérés conjointement, dans la population pédiatrique française, de comprendre les effets des uns par rapport aux autres, et de proposer des profils d'exposition à mettre en lien avec les variations des taux d'incidence des différents types de cancers de l'enfant. Notons toutefois qu'il ne serait pas possible de connaître l'impact des différents facteurs les uns par rapport aux autres à l'échelle individuelle, ce qui est finalement impossible quelle que soit la pathologie étudiée.

Par ailleurs, cette approche pourrait servir à formuler de nouvelles hypothèses pour expliquer l'hétérogénéité des résultats sur les RIN observés à l'échelle européenne.

Enfin, serait intéressant dans ce contexte de s'interroger sur la fraction de risque attribuable aux RIN, pour les tumeurs du SNC en particulier, et de la comparer à celles des autres facteurs environnementaux considérés.

Bibliographie

- Ahlbom, A., Day, N., Feychting, M., Roman, E., Skinner, J., Dockerty, J., Linet, M., McBride, M., Michaelis, J., Olsen, J.H., Tynes, T., Verkasalo, P.K., 2000. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 83, 692–698. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1376>
- Amoon, A.T., Crespi, C.M., Ahlbom, A., Bhatnagar, M., Bray, I., Bunch, K.J., Clavel, J., Feychting, M., Hémon, D., Johansen, C., Kreis, C., Malagoli, C., Marquant, F., Pedersen, C., Raaschou-Nielsen, O., Röösl, M., Spycher, B.D., Sudan, M., Swanson, J., Tittarelli, A., Tuck, D.M., Tynes, T., Vergara, X., Vinceti, M., Wunsch-Filho, V., Kheifets, L., 2018. Proximity to overhead power lines and childhood leukaemia: an international pooled analysis. *Br J Cancer* 119, 364–373. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0097-7>
- Andersen, C.E., Raaschou-Nielsen, O., Andersen, H.P., Lind, M., Gravesen, P., Thomsen, B.L., Ulbak, K., 2007. Prediction of 222Rn in Danish dwellings using geology and house construction information from central databases. *Radiation Protection Dosimetry* 123, 83–94. <https://doi.org/10.1093/rpd/ncl082>
- Appleton, J.D., Miles, J.C.H., 2010. A statistical evaluation of the geogenic controls on indoor radon concentrations and radon risk. *Journal of Environmental Radioactivity* 101, 799–803. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2009.06.002>
- Bailey, H.D., Fritschi, L., Infante-Rivard, C., Glass, D.C., Miligi, L., Dockerty, J.D., Lightfoot, T., Clavel, J., Roman, E., Spector, L.G., Kaatsch, P., Metayer, C., Magnani, C., Milne, E., Polychronopoulou, S., Simpson, J., Rudant, J., Sidi, V., Rondelli, R., Orsi, L., Kang, A.Y., Petridou, E., Schüz, J., 2014. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer* 135, 2157–2172. <https://doi.org/10.1002/ijc.28854>
- Bailey, H.D., Infante-Rivard, C., Metayer, C., Clavel, J., Lightfoot, T., Kaatsch, P., Roman, E., Magnani, C., Spector, L.G., Th Petridou, E., Milne, E., Dockerty, J.D., Miligi, L., Armstrong, B.K., Rudant, J., Fritschi, L., Simpson, J., Zhang, L., Rondelli, R., Baka, M., Orsi, L., Moschovi, M., Kang, A.Y., Schüz, J., 2015. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer* 137, 2644–2663. <https://doi.org/10.1002/ijc.29631>
- Baldwin, R.T., Preston-Martin, S., 2004. Epidemiology of brain tumors in childhood—a review. *Toxicology and Applied Pharmacology* 199, 118–131. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2003.12.029>
- Baysson, H., Journy, N., Roué, T., Ducou-Lepointe, H., Etard, C., Bernier, M.-O., 2016. Exposition à la scanographie dans l'enfance et risque de cancer à long terme. Une synthèse des études épidémiologiques récentes. *Bulletin du Cancer* 103, 190–198. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2015.11.003>
- Bellec, S., Baccaïni, B., Goubin, A., Rudant, J., Ripert, M., Hémon, D., Clavel, J., 2008. Childhood leukaemia and population movements in France, 1990–2003. *Br J Cancer* 98, 225–231. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604141>
- Bouville, A., Lowder, W.M., 1988. Human population exposure to cosmic radiation. *Radiation Protection Dosimetry* 293–299.
- Brenner, D.J., Doll, R., Goodhead, D.T., Hall, E.J., Land, C.E., Little, J.B., Lubin, J.H., Preston, D.L., Preston, R.J., Puskin, J.S., Ron, E., Sachs, R.K., Samet, J.M., Setlow, R.B., Zaider, M., 2003. Cancer risks attributable to low doses of ionizing radiation: Assessing what we really know. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 100, 13761–13766. <https://doi.org/10.1073/pnas.2235592100>
- Carlos-Wallace, F.M., Zhang, L., Smith, M.T., Rader, G., Steinmaus, C., 2016. Parental, In Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. *Am. J. Epidemiol.* 183, 1–14. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv120>

- Chen, M., Chang, C.-H., Tao, L., Lu, C., 2015. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. *Pediatrics* 136, 719–729. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0006>
- Collman, G.W., Loomis, D.P., Sandler, D.P., 1991. Childhood cancer mortality and radon concentration in drinking water in North Carolina. *Br J Cancer* 63, 626–629.
- Coste, A., Goujon, S., Boniol, M., Marquant, F., Faure, L., Doré, J.-F., Hémon, D., Clavel, J., 2015. Residential exposure to solar ultraviolet radiation and incidence of childhood hematological malignancies in France. *Cancer Causes Control* 26, 1339–1349. <https://doi.org/10.1007/s10552-015-0629-x>
- Coste, A., Goujon, S., Faure, L., Hémon, D., Clavel, J., 2020. Agricultural crop density in the municipalities of France and incidence of childhood leukemia: An ecological study. *Environmental Research* 187, 109517. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109517>
- Coste, A., Hémon, D., Orsi, L., Boniol, M., Doré, J.-F., Faure, L., Clavel, J., Goujon, S., 2017. Residential exposure to ultraviolet light and risk of precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia: assessing the role of individual risk factors, the ESCALE and ESTELLE studies. *Cancer Causes Control* 28, 1075–1083. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0936-5>
- Danysh, H.E., Zhang, K., Mitchell, L.E., Scheurer, M.E., Lupo, P.J., 2016. Maternal residential proximity to major roadways at delivery and childhood central nervous system tumors. *Environmental Research* 146, 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.01.012>
- Del Risco Kollerud, R., Blaasaas, K.G., Clausen, B., 2014. Risk of leukaemia or cancer in the central nervous system among children living in an area with high indoor radon concentrations: results from a cohort study in Norway. *Br J Cancer* 111, 1413–1420. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.400>
- Demoury, C., Ielsch, G., Hémon, D., Laurent, O., Laurier, D., Clavel, J., Guillevic, J., 2013. A statistical evaluation of the influence of housing characteristics and geogenic radon potential on indoor radon concentrations in France. *Journal of Environmental Radioactivity* 126, 216–225. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2013.08.006>
- Demoury, C., Marquant, F., Ielsch, G., Goujon, S., Debayle, C., Faure, L., Coste, A., Laurent, O., Guillevic, J., Laurier, D., Hémon, D., Clavel, J., 2017. Residential Exposure to Natural Background Radiation and Risk of Childhood Acute Leukemia in France, 1990–2009. *Environmental Health Perspectives* 125, 714–720. <https://doi.org/10.1289/EHP296>
- Desandes, E., Guissou, S., Chastagner, P., Lacour, B., 2014. Incidence and survival of children with central nervous system primitive tumors in the French National Registry of Childhood Solid Tumors. *Neuro Oncol* 16, 975–983. <https://doi.org/10.1093/neuonc/not309>
- Eden, T., 2010. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treatment Reviews* 36, 286–297. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.02.004>
- Filippini, T., Heck, J.E., Malagoli, C., Giovane, C.D., Vinceti, M., 2015. A Review and Meta-Analysis of Outdoor Air Pollution and Risk of Childhood Leukemia. *Journal of Environmental Science and Health, Part C* 33, 36–66. <https://doi.org/10.1080/10590501.2015.1002999>
- Goujon, S., Kyrimi, E., Faure, L., Guissou, S., Hémon, D., Lacour, B., Clavel, J., 2018. Spatial and temporal variations of childhood cancers: Literature review and contribution of the French national registry. *Cancer Med* 7, 5299–5314. <https://doi.org/10.1002/cam4.1774>
- Greaves, M., 2018. A causal mechanism for childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Nat Rev Cancer* 18, 471–484. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0015-6>
- Greenland, S., Sheppard, A.R., Kaune, W.T., Poole, C., Kelsh, M.A., 2000. A Pooled Analysis of Magnetic Fields, Wire Codes, and Childhood Leukemia: *Epidemiology* 11, 624–634. <https://doi.org/10.1097/00001648-200011000-00003>
- Hauri, D., Spycher, B., Huss, A., Zimmermann, F., Grotzer, M., von der Weid, N., Weber, D., Spoerri, A., Kuehni, C.E., Rösli, M., for the Swiss National Cohort, the Swiss Paediatric Oncology Group (SPOG), 2013. Domestic Radon Exposure and Risk of Childhood Cancer: A Prospective Census-Based Cohort Study. *Environmental Health Perspectives* 121, 1239–1244. <https://doi.org/10.1289/ehp.1306500>

- Henshaw, D.L., Eatough, J.P., Richardson, R.B., 1990. Radon as a causative factor in induction of myeloid leukaemia and other cancers. *The Lancet*, Originally published as Volume 1, Issue 8696 335, 1008–1012. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91071-H](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91071-H)
- Houot, J., Marquant, F., Goujon, S., Faure, L., Honoré, C., Roth, M.-H., Hémon, D., Clavel, J., 2015. Residential Proximity to Heavy-Traffic Roads, Benzene Exposure, and Childhood Leukemia—The GEOCAP Study, 2002–2007. *American Journal of Epidemiology* 182, 685–693. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv111>
- Hsu, W.-L., Preston, D.L., Soda, M., Sugiyama, H., Funamoto, S., Kodama, K., Kimura, A., Kamada, N., Dohy, H., Tomonaga, M., Iwanaga, M., Miyazaki, Y., Cullings, H.M., Suyama, A., Ozasa, K., Shore, R.E., Mabuchi, K., 2013. The Incidence of Leukemia, Lymphoma and Multiple Myeloma among Atomic Bomb Survivors: 1950–2001. *Radiation Research* 179, 361. <https://doi.org/10.1667/RR2892.1>
- Huang, W.-Y., Muo, C.-H., Lin, C.-Y., Jen, Y.-M., Yang, M.-H., Lin, J.-C., Sung, F.-C., Kao, C.-H., 2014. Paediatric head CT scan and subsequent risk of malignancy and benign brain tumour: a nation-wide population-based cohort study. *Br J Cancer* 110, 2354–2360. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.103>
- IARC, 2012. Radiation IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - A review of Human Carcinogens.
- IARC, 2000. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans - Ionizing radiation, Part 1 : X- and gamma-radiation, and neutrons.
- IARC, 1988. Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans Man-Made Mineral Fibres and Radon.
- Ielsch, G., Cuney, M., Buscail, F., Rossi, F., Leon, A., Cushing, M.E., 2017. Estimation and mapping of uranium content of geological units in France. *Journal of Environmental Radioactivity, Special Issue on Geogenic Radiation and its Potential Use for Developing the Geogenic Radon Map* 166, 210–219. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2016.05.022>
- Ielsch, G., Cushing, M.E., Combes, Ph., Cuney, M., 2010. Mapping of the geogenic radon potential in France to improve radon risk management: methodology and first application to region Bourgogne. *Journal of Environmental Radioactivity, Advances in radon mapping* 101, 813–820. <https://doi.org/10.1016/j.jenvrad.2010.04.006>
- IRSN, 2019. Exposition de la population aux rayonnements ionisants due aux actes d'imagerie médicale diagnostique réalisés en France en 2017.
- IRSN, 2015. Exposition de la population française aux rayonnements ionisants.
- IRSN, 2012. IRSN RT/PRP-DGE/2012-018- Analyse spatiale et cartographie du radon sur le territoire métropolitain par l'utilisation de méthodes géostatistiques [in French].
- Johnson, K.J., Cullen, J., Barnholtz-Sloan, J.S., Ostrom, Q.T., Langer, C.E., Turner, M.C., McKean-Cowdin, R., Fisher, J.L., Lupo, P.J., Partap, S., Schwartzbaum, J.A., Scheurer, M.E., 2014. Childhood Brain Tumor Epidemiology: A Brain Tumor Epidemiology Consortium Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 23, 2716–2736. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0207>
- Journy, N., Ancelet, S., Rehel, J.-L., Mezzarobba, M., Aubert, B., Laurier, D., Bernier, M.-O., 2014. Predicted cancer risks induced by computed tomography examinations during childhood, by a quantitative risk assessment approach. *Radiation and Environmental Biophysics* 53, 39–54. <https://doi.org/10.1007/s00411-013-0491-8>
- Journy, N., Rehel, J.-L., Ducou Le Pointe, H., Lee, C., Brisse, H., Chateil, J.-F., Caer-Lorho, S., Laurier, D., Bernier, M.-O., 2015. Are the studies on cancer risk from CT scans biased by indication? Elements of answer from a large-scale cohort study in France. *Br J Cancer* 112, 185–193. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.526>
- Journy, N., Roué, T., Cardis, E., Ducou Le Pointe, H., Brisse, H., Chateil, J.-F., Laurier, D., Bernier, M.-O., 2016. Childhood CT scans and cancer risk : impact of predisposing factors for cancer on the risk estimates. *JRP* 36. <https://doi.org/10.1088/0952>

- Kaletsch, U., Kaastch, P., Meinert, R., Schüz, J., Czarwinski, R., Michaelis, J., 1999. Childhood Cancer and Residential Radon Exposure - Results of a Population-Based Case-Control Study in Lower Saxony (Germany). *Radiat. Environ. Biophys* 38, 211–215. <https://doi.org/10.1007/s004110050158>
- Karalexi, M.A., Dessypris, N., Clavel, J., Metayer, C., Erdmann, F., Orsi, L., Kang, A.Y., Schüz, J., Bonaventure, A., Greenop, K.R., Milne, E., Petridou, E.Th., 2019. Coffee and tea consumption during pregnancy and risk of childhood acute myeloid leukemia: A Childhood Leukemia International Consortium (CLIC) study. *Cancer Epidemiology* 62, 101581. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.101581>
- Kendall, G.M., Little, M.P., Wakeford, R., Bunch, K.J., Miles, J.C.H., Vincent, T.J., Meara, J.R., Murphy, M.F.G., 2013. A record-based case–control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980–2006. *Leukemia* 27, 3–9. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.151>
- Kendall, G.M., Smith, T.J., 2005. Doses from radon and its decay products to children. *J Radiol Prot* 25, 241–256. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/25/3/002>
- Khan, S., Evans, A.A., Rorke-Adams, L., Orjuela, M.A., Shiminski-Maher, T., Bunin, G.R., 2010. Head injury, diagnostic X-rays, and risk of medulloblastoma and primitive neuroectodermal tumor: a Children’s Oncology Group study. *Cancer Causes Control* 21, 1017–1023. <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9529-2>
- Kheifets, L., Ahlbom, A., Crespi, C.M., Draper, G., Hagihara, J., Lowenthal, R.M., Mezei, G., Oksuzyan, S., Schüz, J., Swanson, J., Tittarelli, A., Vinceti, M., Wunsch Filho, V., 2010. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 103, 1128–1135. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6605838>
- Kinlen, L.J., 2012. An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *Br J Cancer* 107, 1163–1168. <https://doi.org/10.1038/bjc.2012.402>
- Klimentopoulou, A., Antonopoulos, C.N., Papadopoulou, C., Kanavidis, P., Tourvas, A.-D., Polychronopoulou, S., Baka, M., Athanasiadou-Piperopoulou, F., Kalmanti, M., Sidi, V., Moschovi, M., Petridou, E.T., 2012. Maternal smoking during pregnancy and risk for childhood leukemia: A nationwide case–control study in Greece and meta-analysis. *Pediatric Blood & Cancer* 58, 344–351. <https://doi.org/10.1002/pbc.23347>
- Koob, M., Girard, N., 2014. Cerebral tumors: Specific features in children. *Diagnostic and Interventional Imaging, Imaging in neuro-oncology* 95, 965–983. <https://doi.org/10.1016/j.diii.2014.06.017>
- Krille, L., Dreger, S., Schindel, R., Albrecht, T., Asmussen, M., Barkhausen, J., Berthold, J.D., Chavan, A., Claussen, C., Forsting, M., Gianicolo, E.A.L., Jablonka, K., Jahnen, A., Langer, M., Laniado, M., Lotz, J., Mentzel, H.J., Queißer-Wahrendorf, A., Rompel, O., Schlick, I., Schneider, K., Schumacher, M., Seidenbusch, M., Spix, C., Spors, B., Staatz, G., Vogl, T., Wagner, J., Weisser, G., Zeeb, H., Blettner, M., 2015. Risk of cancer incidence before the age of 15 years after exposure to ionising radiation from computed tomography: results from a German cohort study. *Radiat Environ Biophys* 54, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s00411-014-0580-3>
- Latino-Martel, P., Chan, D.S.M., Druesne-Pecollo, N., Barrandon, E., Hercberg, S., Norat, T., 2010. Maternal Alcohol Consumption during Pregnancy and Risk of Childhood Leukemia: Systematic Review and Meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19, 1238–1260. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-1110>
- Laurent, O., Ancelet, S., Richardson, D.B., Hemon, D., Demoury, C., Clavel, J., Laurier, D., 2013. Potential impacts of radon, terrestrial gamma and cosmic rays on childhood leukemia in France: a quantitative risk assessment. *Radiat Environ Biophys* 195–209.
- Laurier, D., Valenty, M., Tirmarche, M., 2001. Radon exposure and the risk of leukemia : a review of epideiological studies. *Health Phys* 81, 272–288.

- Lavigne, É., Bélair, M.-A., Do, M.T., Stieb, D.M., Hystad, P., van Donkelaar, A., Martin, R.V., Crouse, D.L., Crighton, E., Chen, H., Brook, J.R., Burnett, R.T., Weichenthal, S., Villeneuve, P.J., To, T., Cakmak, S., Johnson, M., Yasseen, A.S., Johnson, K.C., Ofner, M., Xie, L., Walker, M., 2017. Maternal exposure to ambient air pollution and risk of early childhood cancers: A population-based study in Ontario, Canada. *Environment International* 100, 139–147. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.01.004>
- Lundell, M., Holm, L.E., 1996. Mortality from leukemia after irradiation in infancy for skin hemangioma. *Radiat Res* 145, 595–601.
- Lupatsch, J.E., Kuehni, C.E., Niggli, F., Ammann, R.A., Egger, M., Spycher, B.D., 2015. Population mixing and the risk of childhood leukaemia in Switzerland: a census-based cohort study. *Eur J Epidemiol* 30, 1287–1298. <https://doi.org/10.1007/s10654-015-0042-5>
- Marquant, F., Goujon, S., Faure, L., Guissou, S., Orsi, L., Hémon, D., Lacour, B., Clavel, J., 2016. Risk of Childhood Cancer and Socio-economic Disparities: Results of the French Nationwide Study Geocap 2002–2010. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 30, 612–622. <https://doi.org/10.1111/ppe.12313>
- Mathews, J.D., Forsythe, A.V., Brady, Z., Butler, M.W., Goergen, S.K., Byrnes, G.B., Giles, G.G., Wallace, A.B., Anderson, P.R., Guiver, T.A., McGale, P., Cain, T.M., Dowty, J.G., Bickerstaffe, A.C., Darby, S.C., 2013. Cancer risk in 680 000 people exposed to computed tomography scans in childhood or adolescence: data linkage study of 11 million Australians. *BMJ* 346, f2360–f2360. <https://doi.org/10.1136/bmj.f2360>
- Mazzei-Abba, A., Folly, C., Coste, A., Wakeford, R., Little, M.P., Raaschou-Nielsen, O., Kendall, G., Hémon, D., Nikkilä, A., Spix, C., Auvinen, A., Spycher, B.D., 2019. Epidemiological studies of natural sources of radiation and childhood cancer: current challenges and future perspectives. *J Radiol Prot* 40, R1–R23. <https://doi.org/10.1088/1361-6498/ab5a38>
- Mellemkjær, L., Hasle, H., Gridley, G., Johansen, C., Kjær, S.K., Frederiksen, K., Olsen, J.H., 2006. Risk of cancer in children with the diagnosis immaturity at birth. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 20, 231–237. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3016.2006.00717.x>
- Metayer, C., Milne, E., Dockerty, J.D., Clavel, J., Pombo-de-Oliveira, M.S., Wesseling, C., Spector, L.G., Schüz, J., Eleni, P., Sameera, E., Armstrong, B.K., Jérémie, R., Koifman, S., Kaatsch, P., Moschovi, M., Rashed, W.M., Selvin, S., McCauley, K., Hung, R.J., Kang, A.Y., Infante-Rivard, C., 2014. Maternal Supplementation with Folic Acid and Other Vitamins and Risk of Leukemia in the Offspring: a Childhood Leukemia International Consortium Study. *Epidemiology* 25, 811–822. <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000141>
- Metayer, C., Petridou, E., Aranguré, J.M.M., Roman, E., Schüz, J., Magnani, C., Mora, A.M., Mueller, B.A., de Oliveira, M.S.P., Dockerty, J.D., McCauley, K., Lightfoot, T., Hatzipantelis, E., Rudant, J., Flores-Lujano, J., Kaatsch, P., Miligi, L., Wesseling, C., Doody, D.R., Moschovi, M., Orsi, L., Mattioli, S., Selvin, S., Kang, A.Y., Clavel, J., 2016. Parental Tobacco Smoking and Acute Myeloid Leukemia: The Childhood Leukemia International Consortium. *Am. J. Epidemiol.* 184, 261–273. <https://doi.org/10.1093/aje/kww018>
- Meulepas, J.M., Ronckers, C.M., Merks, J., Weijerman, M.E., Lubin, J.H., Hauptmann, M., 2016. Confounding of the association between radiation exposure from CT scans and risk of leukemia and brain tumors by cancer susceptibility syndromes. *J. Radiol. Prot.* 36, 953–974. <https://doi.org/10.1088/0952-4746/36/4/953>
- Meulepas, J.M., Smets, A.M.J.B., Nievelstein, R.A.J., Gradowska, P., Verbeke, J., Holscher, H.C., Rutten, M.J.C.M., Kieft, M., Ronckers, C.M., Hauptmann, M., 2017. Trends and patterns of computed tomography scan use among children in The Netherlands: 1990–2012. *Eur Radiol* 27, 2426–2433. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4566-1>
- Milne, E., Greenop, K.R., Scott, R.J., Bailey, H.D., Attia, J., Dalla-Pozza, L., de Klerk, N.H., Armstrong, B.K., 2012. Parental Prenatal Smoking and Risk of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *American Journal of Epidemiology* 175, 43–53. <https://doi.org/10.1093/aje/kwr275>

- NCRP, 2018. Implications of recent epidemiologic studies for the linear nonthreshold model and radiation protection - Commentary N°27.
- Neglia, J.P., Robison, L.L., Stovall, M., Liu, Y., Packer, R.J., Hammond, S., Yasui, Y., Kasper, C.E., Mertens, A.C., Donaldson, S.S., Meadows, A.T., Inskip, P.D., 2006. New Primary Neoplasms of the Central Nervous System in Survivors of Childhood Cancer: a Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 98, 1528–1537. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj411>
- Nikkilä, A., Erme, S., Arvela, H., Holmgren, O., Raitanen, J., Lohi, O., Auvinen, A., 2016. Background radiation and childhood leukemia: A nationwide register-based case-control study. *International Journal of Cancer* 139, 1975–1982.
- Nikkilä, A., Kendall, G., Raitanen, J., Spycher, B., Lohi, O., Auvinen, A., 2018. Effects of incomplete residential histories on studies of environmental exposure with application to childhood leukaemia and background radiation. *Environmental Research* 166, 466–472. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.06.035>
- Olshan, A.F., Anderson, L., Roman, E., Fear, N., Wolff, M., Whyatt, R., Vu, V., Potischman, N., 2000. Workshop to Identify Critical Windows of Exposure for Children’s Health: Cancer Work Group Summary. *Environmental Health Perspectives* 108, 3.
- Orsi, L., Magnani, C., Petridou, E.T., Dockerty, J.D., Metayer, C., Milne, E., Bailey, H.D., Dessypris, N., Kang, A.Y., Wesseling, C., Wünsch-Filho, V., Mora, A.M., Spector, L.G., Clavel, J., 2018. Living on a farm, contact with farm animals and pets, and childhood acute lymphoblastic leukemia: pooled and meta- analyses from the Childhood Leukemia International Consortium 17.
- Orsi, L., Rudant, J., Bonaventure, A., Goujon-Bellec, S., Corda, E., Evans, T.-J., Petit, A., Bertrand, Y., Nelken, B., Robert, A., Michel, G., Sirvent, N., Chastagner, P., Ducassou, S., Rialland, X., Hémon, D., Milne, E., Scott, R.J., Baruchel, A., Clavel, J., 2012. Genetic polymorphisms and childhood acute lymphoblastic leukemia: GWAS of the ESCALE study (SFCE). *Leukemia* 26, 2561–2564. <https://doi.org/10.1038/leu.2012.148>
- Ostrea, E.M., Bielawski, D.M., Posecion, N.C., Corrion, M., Villanueva-Uy, E., Bernardo, R.C., Jin, Y., Janisse, J.J., Ager, J.W., 2009. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environmental Research* 109, 116–122. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2008.09.004>
- Panagopoulou, P., Skalkidou, A., Marcotte, E., Erdmann, F., Ma, X., Heck, J.E., Auvinen, A., Mueller, B.A., Spector, L.G., Roman, E., Metayer, C., Magnani, C., Pombo-de-Oliveira, M.S., Scheurer, M.E., Mora, A.M., Dockerty, J.D., Hansen, J., Kang, A.Y., Wang, R., Doody, D.R., Kane, E., Schüz, J., Christodoulakis, C., Ntzani, E., 2020. Parental age and the risk of childhood acute myeloid leukemia: results from the Childhood Leukemia International Consortium 17.
- Papaemmanuil, E., Hosking, F.J., Vijaykrishnan, J., Price, A., Olver, B., Sheridan, E., Kinsey, S.E., Lightfoot, T., Roman, E., Irving, J.A.E., Allan, J.M., Tomlinson, I.P., Taylor, M., Greaves, M., Houlston, R.S., 2009. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet* 41, 1006–1010. <https://doi.org/10.1038/ng.430>
- Pearce, M.S., Salotti, J.A., Little, M.P., McHugh, K., Lee, C., Kim, K.P., Howe, N.L., Ronckers, C.M., Rajaraman, P., Craft, A.W., Parker, L., Berrington de González, A., 2012. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet* 380, 499–505. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60815-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60815-0)
- Petoussi, Jacob, Zankl, 1991. Organs doses for fetuses, babies, children and adults from environmental gamma rays. *Radiation Protection Dosimetry* 37.
- Petridou, E.T., Georgakis, M.K., Erdmann, F., Ma, X., Heck, J.E., Auvinen, A., Mueller, B.A., Spector, L.G., Roman, E., Metayer, C., Magnani, C., Pombo-de-Oliveira, M.S., Ezzat, S., Scheurer,

- M.E., Mora, A.M., Dockerty, J.D., Hansen, J., Kang, A.Y., Wang, R., Doody, D.R., Kane, E., Rashed, W.M., Dessypris, N., Schüz, J., Infante-Rivard, C., Skalkidou, A., 2019. Advanced parental age as risk factor for childhood acute lymphoblastic leukemia 19.
- Poulalhon, C., Vignon, L., Idbrik, L., Bernier-Chastagner, V., Fabre, M., Schleiermacher, G., Dijoud, F., Perrin, C., Varlet, P., Faure, L., Guissou, S., Désandes, E., Hémon, D., Berger, C., Lacour, B., Clavel, J., 2020. Data Resource Profile: The French Childhood Cancer Observation Platform (CCOP). *International Journal of Epidemiology* 49, 1434–1435k. <https://doi.org/10.1093/ije/dyaa048>
- Preston, D.L., Cullings, H.M., Suyama, A., Funamoto, S., Nishi, N., Soda, M., Mabuchi, K., Kodama, K., Kasagi, F., Shore, R.E., 2008. Solid Cancer Incidence in Atomic Bomb Survivors Exposed In Utero or as Young Children. *J Natl Cancer Inst.* <https://doi.org/10.1093/jnci/djn045>
- Preston, D.L., Shimizu, Y., Pierce, D.A., Suyama, A., Mabuchi, K., 2012. Studies of Mortality of Atomic Bomb Survivors. Report 13: Solid Cancer and Noncancer Disease Mortality: 1950–1997. *Radiation Research* 178, AV146–AV172. <https://doi.org/10.1667/RRAV12.1>
- Raaschou-Nielsen, O., Andersen, C.E., Andersen, H.P., Gravesen, P., Lind, M., Schüz, J., Ulbak, K., 2008. Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology* 19, 536–543.
- Raaschou-Nielsen, O., Hvidtfeldt, U.A., Roswall, N., Hertel, O., Poulsen, A.H., Sørensen, M., 2018. Ambient benzene at the residence and risk for subtypes of childhood leukemia, lymphoma and CNS tumor. *International Journal of Cancer* 143, 1367–1373. <https://doi.org/10.1002/ijc.31421>
- Rajaraman, P., Simpson, J., Neta, G., Berrington de Gonzalez, A., Ansell, P., Linet, M.S., Ron, E., Roman, E., 2011. Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case-control study. *BMJ* 342, d472–d472. <https://doi.org/10.1136/bmj.d472>
- Rey, G., Jouglu, E., Fouillet, A., Hémon, D., 2009. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 – 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 9, 33. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-33>
- Ron, E., Modan, B., Boice, J.D.J., Alfandary, E., Stovall, M.A., Chetrit, A., Katz, L., 1988. Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood 319, 1033–1039. <https://doi.org/10.1056/NEJM198810203191601>
- Rudant, J., Amigou, A., Orsi, L., Althaus, T., Leverger, G., Baruchel, A., Bertrand, Y., Nelken, B., Plat, G., Michel, G., Sirvent, N., Chastagner, P., Ducassou, S., Rialland, X., Hémon, D., Clavel, J., 2013. Fertility treatments, congenital malformations, fetal loss, and childhood acute leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Pediatr Blood Cancer* 60, 301–308. <https://doi.org/10.1002/psc.24192>
- Rudant, J., Lightfoot, T., Urayama, K.Y., Petridou, E., Dockerty, J.D., Magnani, C., Milne, E., Spector, L.G., Ashton, L.J., Dessypris, N., Kang, A.Y., Miller, M., Rondelli, R., Simpson, J., Stiakaki, E., Orsi, L., Roman, E., Metayer, C., Infante-Rivard, C., Clavel, J., 2015. Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Indicators of Early Immune Stimulation: A Childhood Leukemia International Consortium Study. *Am. J. Epidemiol.* 181, 549–562. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu298>
- Schüz, J., Erdmann, F., 2016. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Archives of Medical Research* 47, 607–614. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2016.11.017>
- Société Française de Radiothérapie Oncologique, 2007. Guide des Procédures de Radiothérapie Externe.
- Sommelet, D., Clavel, J., Lacour, B., 2009. Epidémiologie des cancers de l'enfant.
- Spector, L.G., Pankratz, N., Marcotte, E.L., 2015. Genetic and Nongenetic Risk Factors for Childhood Cancer. *Pediatric Clinics of North America* 62, 11–25. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2014.09.013>

- Spix, C., Grosche, B., Bleher, M., Kaatsch, P., Scholz-Kreisel, P., Blettner, M., 2017. Background gamma radiation and childhood cancer in Germany: an ecological study. *Radiat. Environ. Biophys* 56, 127–138. <https://doi.org/10.1007/s00411-017-0689-2>
- Spycher, B.D., Lupatsch, J.E., Zwahlen, M., Rösli, M., Niggli, F., Grotzer, M.A., Rischewski, J., Egger, M., Kuehni, C.E., for the Swiss Pediatric Oncology Group, the Swiss National Cohort Study Group, 2015. Background Ionizing Radiation and the Risk of Childhood Cancer: A Census-Based Nationwide Cohort Study. *Environmental Health Perspectives* 123, 622–628. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408548>
- Stålberg, K., Haglund, B., Axelsson, O., Cnattingius, S., Pfeifer, S., Kieler, H., 2007. Prenatal X-ray exposure and childhood brain tumours: a population-based case–control study on tumour subtypes. *Br J Cancer* 97, 1583–1587. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604046>
- Steliarova-Foucher, E., Stiller, C., Lacour, B., Kaatsch, P., 2005. International Classification of Childhood Cancer, third edition. *Cancer* 103, 1457–1467. <https://doi.org/10.1002/cncr.20910>
- Swiss Paediatric Oncology Group, Swiss National Cohort Study Group, Lupatsch, J.E., Kreis, C., Zwahlen, M., Niggli, F., Ammann, R.A., Kuehni, C.E., Spycher, B.D., 2016. Temporal association between childhood leukaemia and population growth in Swiss municipalities. *Eur J Epidemiol* 31, 763–774. <https://doi.org/10.1007/s10654-016-0162-6>
- UKCCS, 2002a. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 1: radon gas. *Br J Cancer* 86, 1721–1726. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600276>
- UKCCS, 2002b. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 2: gamma radiation. *Br J Cancer* 86, 1727–1731. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6600277>
- UNSCEAR, 2013. Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation, UNSCEAR 2013 Report, Volume II: Scientific Annex B - Effects of Radiation Exposure of Children. United Nations.
- UNSCEAR, 2000. UNSCEAR. Sources and effects of ionizing radiation : UNSCEAR Report to the General Assembly, with Scientific Annex : Bernan Assoc.
- Van Maele-Fabry, G., Gamet-Payraastre, L., Lison, D., 2019. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 222, 49–67. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.08.004>
- Vibert, J.F., Apartis-Bourdieu, E., Arnulf, I., Dodet, P., Huberfeld, G., Mazières, L., Naccache, L., Willer, J.-C., Worbe, Y., 2019. Neurophysiologie: De la physiologie à l’exploration fonctionnelle - avec simulateur informatique, Elsevier Masson. ed, Campus Illustré.
- Vidart d’Egurbide Bagazgoitia, N.V. d’Egurbide, Bailey, H.D., Orsi, L., Lacour, B., Guerrini-Rousseau, L., Bertozzi, A.-I., Leblond, P., Faure-Contier, C., Pellier, I., Freycon, C., Doz, F., Puget, S., Ducassou, S., Clavel, J., 2018. Maternal residential pesticide use during pregnancy and risk of malignant childhood brain tumors: A pooled analysis of the ESCALE and ESTELLE studies (SFCE). *International Journal of Cancer* 142, 489–497. <https://doi.org/10.1002/ijc.31073>
- Vienneau, D., Boz, S., Forlin, L., Flückiger, B., de Hoogh, K., Berlin, C., Bochud, M., Bulliard, J.-L., Zwahlen, M., Rösli, M., 2021. Residential radon – Comparative analysis of exposure models in Switzerland. *Environmental Pollution* 271, 116356. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.116356>
- Von Ehrenstein, O.S., Heck, J.E., Park, A.S., Cockburn, M., Escobedo, L., Ritz, B., 2016. In Utero and Early-Life Exposure to Ambient Air Toxics and Childhood Brain Tumors: A Population-Based Case–Control Study in California, USA. *Environ Health Perspect* 124, 1093–1099. <https://doi.org/10.1289/ehp.1408582>
- Wakeford, R., 2013. The risk of childhood leukaemia following exposure to ionising radiation—a review. *J Radiol Prot* 33, 1–25.
- Zimmerman, R., Schimmenti, L., Spector, L., 2015. A Catalog of Genetic Syndromes in Childhood Cancer. *Pediatric Blood & Cancer* 62, 2071–2075. <https://doi.org/10.1002/pbc.25726>

