

INSTALLATIONS NUCLÉAIRES DE BASE ET LEUCÉMIES DE L'ENFANT

Les recommandations du GT pluraliste

17 avril 2012

Contexte (1)

Risque cancérogène d'une exposition aux radiations ionisantes

→ dose, débit de dose, type de radiations, exposition aiguë ou répétée / chronique, sensibilité des organes / tissus / cellules, type de lésions induites (génomiques), mécanismes de réparation de l'ADN, d'élimination ou d'évolution de clones cellulaires, facteurs génétiques, physiques, chimiques associés

Rappel : fortes doses > 100 milli Sv (mSv) ?

faibles doses à < 10 ?, 50 mSv ?

Contexte (2)

Risque de cancer

OUI

- Explosions atomiques
- Tchernobyl
- Irradiation thérapeutique
- Radio-diagnostic ?

?

Développement industrie nucléaire : exposition à très faibles doses

> 1980
Agrégats de leucémies de l'enfant ↔ relation ?

Autres facteurs déclenchants

Contexte (3)

Décembre 2007 :

Communiqué de presse allemand (Institut de radio- protection + registre cancers de l'enfant) :

- ▶ excès de leucémies enfants 0 – 4 ans, périmètre 5 km autour des centrales nucléaires (étude multi-sites), ayant débuté entre 1992 et 1997.
- ▶ pas de relation causale.
- ▶ **médiatisation**

En France, ASN → saisine IRSN et Invs

Revue des études relatives au risque de leucémies chez l'enfant et le jeune adulte à proximité des installations nucléaires

Revue IRSN 2008 : leucémies < 25 ans

D. Laurier

- 198 sites, 10 pays sur 35 concernés par l'industrie nucléaire
 - ➔ 3 excès possibles (dont La Hague)
 - ➔ 3 excès confirmés (Sellafield, Dounreay, Kruemmel)

Sur 25 études multi-sites : aucun excès, sauf en Allemagne

Constat

- Grande diversité des approches méthodologiques
- Pas de lien causal

Constitution du groupe de travail ASN, DGS, DGPR (Décembre 2008 à Novembre 2010)

- Porter une appréciation → les connaissances disponibles sur le risque de leucémies chez les enfants vivant au voisinage des INB
- État des lieux des causes connues et possibles de leucémies de l'enfant
- Recommandations sur les études et recherches à soutenir et promouvoir

Groupe pluraliste : experts de compétences
et de sensibilités complémentaires

Un Groupe de Travail pluridisciplinaire et pluraliste

Des compétences issues :

■ du milieu médical, de la recherche, des institutions

- ✓ Radiothérapeute, Onco-hématologistes pédiatres : APHP, Institut Curie
- ✓ Épidémiologistes : INSERM, InVS, IRSN, Bfs
- ✓ Experts en radioprotection : IRSN

■ des milieux associatifs

- ✓ Experts associatifs : ACRO (association pour le contrôle de la radioactivité dans l'ouest), WISE Paris (World information service on energy)
- ✓ ANCCLI (association nationale des comités et commissions locales d'information)
- ✓ Associations parents d'enfants atteints de leucémies et de tumeurs solides

Les recommandations du GT - 1

- 1. Soutien des études sur les **risques des radiations ionisantes à faible dose** (hors sites nucléaires), prenant en compte les facteurs génétiques, environnementaux et démographiques associés
- 2. Identification et caractérisation des **sites nucléaires** d'intérêt
- 3. Caractérisation clinico-biologique des **leucémies**

Les recommandations du GT - 2

- 4. Recherche sur les **autres facteurs étiologiques** des leucémies et leurs mécanismes d'action
- 5. Individualiser un groupe de réflexion sur la **formation, l'information** et les modalités de la **communication** des risques
- 6. Favoriser la mise en place d'une structure de veille scientifique et la **coopération internationale** en privilégiant les **relations sites nucléaires et leucémies**

1- Leucémies de l'enfant et RI à faibles doses

Hors proximité des sites nucléaires

Le GT soutient les études en cours sur le rôle des radiations ionisantes à faible dose

GEOCAP (INSERM –IRSN) : Expositions d'origine naturelle



Géolocalisation



Cartographie du potentiel radon géogénique



COHORTE ENFANT- SCANNER (IRSN)

- ✓ Exposition à un scanner avant l'âge de 10 ans pour pathologie non cancéreuse
- ✓ Début en 2009 dans 19 CHU : effectif ciblé 90 000 enfants (<10 ans)
Suivi incidence et mortalité



COHORTE ELFE (INSERM-INED) : expositions naturelles + médicales

Etude Longitudinale Française depuis l'Enfance

- ✓ 20 000 enfants recrutés à la naissance et suivis jusqu'à 18 ans (histoire résidentielle, radiations d'origine médicale, prélèvements biologiques)

1- Leucémies de l'enfant et RI à faibles doses

Hors proximité des sites nucléaires

Le GT recommande la réalisation d'études prolongeant les travaux actuels

Améliorant les **connaissances sur les expositions**

Ciblant également la **période prénatale** (résidence à la naissance)

Avec un intérêt pour l'**exposition cumulée** (histoire résidentielle complète)

Prenant en compte des **facteurs génétiques favorisant la radio-carcinogénèse** (polymorphismes des gènes de la réparation et du cycle cellulaire)

Prenant en compte les **facteurs environnementaux et démographiques associés** aux expositions environnementales aux radiations

Le GT recommande que ces études soient privilégiées dans les différents appels d'offre (plan Cancer, ANR, environnement...).

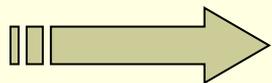
2- Identification et caractérisation des sites nucléaires d'intérêt

Questionnement sur le périmètre des installations concernées

- Grande variété des “installations nucléaires” (objet, caractéristiques, rejets)
- Existence d'autres sites ou installations, sources de rejets radioactifs dans l'environnement

Difficulté à hiérarchiser et sélectionner

- Croisement de critères pertinents (typologie des installations, évaluation des risques, préoccupations du public...)
- Méconnaissance des non spécialistes sur la diversité des installations potentiellement concernées
- Pas d'information centralisée, hétérogénéité de l'information disponible
- Aucun jeu de critères simple et partagé n'émerge facilement



Nécessité d'une démarche rigoureuse d'inventaire et de sélection des sites d'intérêt et de leurs rejets

2- Identification et caractérisation des sites nucléaires d'intérêt

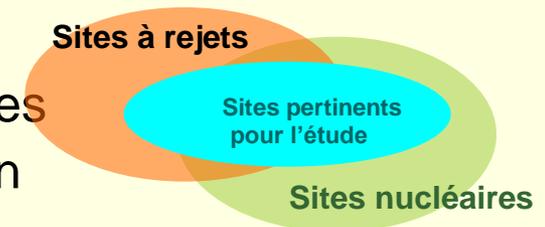
Le GT recommande la réalisation d'une étude d'identification et de caractérisation des sites d'intérêt dans le champ des activités nucléaires et des sites rejetant de la radioactivité

■ Objectif

- constituer une liste de sites pertinents et les caractériser
- informer le public
- servir de support aux études scientifiques (épidémiologie)

■ Méthode

- établissement de catégories (sites / installations / rejets)
- construction d'un argumentaire de sélection
- détermination et collecte des informations pertinentes
- publication de la liste et de la démarche de sélection



Le GT considère que cette étude nécessite un pilotage pluraliste.

3- Caractérisation clinico-biologique des leucémies

Rappel sur les leucémies de l'enfant

- Maladies rares (450 nouveaux cas/an - 30 % des cancers de l'enfant)
- 2 types : lymphoïde (LAL) 80 – 85 %; myéloïde (LAM) 15 – 20 %
- Très hétérogènes (clinique/biologique/réponse au traitement)
- La leucémogénèse, un processus en plusieurs étapes
 - Premier évènement in utero : clone préleucémique (1 % des nouveaux-nés)*
 - Évènements ultérieurs → leucémie (1 % d'entre eux = 1/10 000)*
- Le rôle de plusieurs facteurs déclenchant simultanés et/ou successifs

Constat : les études épidémiologiques publiées font rarement référence aux caractéristiques génomiques des leucémies

3- Caractérisation clinico-biologique des leucémies

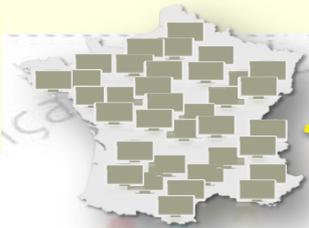
Recommandations

Le GT souligne le caractère indispensable d'une caractérisation fine des leucémies : cytologique, cytogénétique, immunophénotypique et moléculaire en vue d'un lien éventuel avec des facteurs génétiques et environnementaux associés

Le projet de biothèque nationale virtuelle : BIOCAP

**Biothèques
des hôpitaux**
*Tumeur, tissus sains
Sang, ADN...*

**Biothèque
virtuelle**



BIOCAP



**Registre National des
Hémopathies
Malignes de l'Enfant
(depuis 90)**

Projet HOPE.fr

RECHERCHE FONDAMENTALE
RECHERCHE CLINIQUE

Plateforme HOPE-EPI

EPIDÉMIOLOGIE DESCRIPTIVE
RECHERCHE ETIOLOGIQUE
SUIVI LONG TERME - COHORTES

4- Recherche sur les causes des leucémies

Rappel

Les facteurs de risque établis

- Radiations ionisantes à forte dose
- Chimiothérapies anti-cancéreuses
- Maladies génétiques Trisomie 21, rares maladies héréditaires

Les facteurs de risque suspectés

- Expositions environnementales
 - Radiations ionisantes à faibles doses
 - Radiations non ionisantes
 - Pesticides
 - Polluants atmosphériques dus au trafic
- Facteurs infectieux et immunitaires
- Facteurs génétiques

4- Recherche sur les causes des leucémies

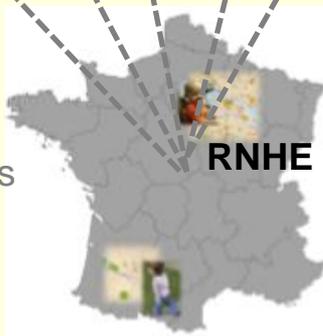
Recommandations

La recherche étiologique doit aborder la diversité des facteurs environnementaux et génétiques par des approches complémentaires appropriées (écologiques, cas-témoins, cohortes)

GEOCAP



Géolocalisation des adresses cas et témoins



Etudes cas-témoins

Interviews

Antécédents
Mode de vie
Infections
Environnement



ADN

GWAS 
Interactions gène-environnement



2010 Etude ESTELLE
2003 Etude ESCALE
1995 Etudes ADELE et ELECTRE

4- Recherche sur les causes des leucémies

Recommandations

Le GT recommande une meilleure caractérisation génomique des leucémies en vue d'établir un lien éventuel avec un ou des facteurs étiologiques précités (génétiques et/ou environnementaux)

Exemples :

- Amélioration la compréhension des processus de leucémogénèse (maladie tissulaire, pluricellulaire ?) : modèles animaux, lignées cellulaires
- Identification de polymorphismes prédisposant au risque de leucémie
- Identification de facteurs de sensibilité à des cancérogènes environnementaux

5- Information, Communication et Formation

Le concept d'incertitude scientifique

■ Critères de l'information

Compréhensible - Crédible - Honnête - Eviter le doute –
Transmettre les nuances - Mise à jour régulièrement

■ Les exigences : expertise, partage, gestion → confiance

■ Concertation pluridisciplinaire et indépendante pour un état des lieux compréhensible (accords/désaccords; incertitudes, défauts de connaissance...)

■ Concertation et société : savoir écouter, débattre et élaborer une information et des recommandations techniques et sociales

■ Questionnement éthique (informations sensibles, incertaines parcellaires)

5- Information, Communication et Formation

Le concept d'incertitude scientifique

■ **La communication du risque**

Communiquer clairement le message de l'incertitude

■ **A titre individuel** : Rapport maladie / environnement / facteurs génétiques

■ **A titre collectif**

- Accessibilité à l'ensemble des informations et à leur suivi
- Notion de danger, notion de risque
- Favoriser la capacité d'interpréter les informations sur les études faites et / ou à prévoir
- Pas de communication minimaliste et réductrice

Notion de « risque », de « risque maîtrisé », de « risque acceptable »

■ **La formation = Education**

Concevoir, transmettre des informations claires (individuelle collective)

Pédagogie / compétence / humanité

5- Information, Communication et Formation

Le GT recommande :

1. Mener une réflexion sur les modalités d'une information compréhensible et honnête, répondant aux attentes de la société civile, à titre individuel et collectif en lien avec les structures de soutien publique
2. Prendre en compte la dimension éthique soulevée par la transmission d'informations sensibles, incertaines, parcellaires
3. Sensibiliser les professionnels de santé aux méthodes de communication du risque, s'appuyant sur des compétences complémentaires (sciences humaines et sociales)
4. Éviter les groupes de travail redondants, bâtir sur l'existant et assurer le rapprochement et la complémentarité des groupes de réflexion déjà fonctionnels

Limiter le champ de l'incertitude

6- Favoriser la mise en place d'une structure de veille scientifique et la coopération internationale - *Rappel*

Veille IRSN depuis de nombreuses années - Rapport début 2008 [IRSN DRPH/SRBE 2008-01] disponible sur www.irsn.fr

Autres organismes en France (INSERM, Wise, Acro, InVS) et à l'étranger (BfS en Allemagne, COMARE en Grande-Bretagne, NRC aux Etats-Unis)



6-a- Veille scientifique sur les leucémies et les installations nucléaires - *Rappel*

Nombreuses études récentes – en cours

■ Etude Finlandaise publiée en 2009 (Cancer Causes & Control 2009)
Leucémie infantile et CNPE, faible taille

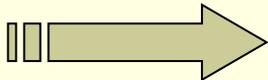
■ Etude Espagnole publiée en 2009 (Rapport CSN 2009)
Tous cancers, toute population, CNPE+production+stockage

■ Etude Suisse (CANUPIIS) publiée en 2011
Cohorte, cancers infantiles et CNPE + CEM, faible taille

■ Etude Belge (ISP) - Résultats attendus 2012
Proximité des CNPE+autres sites – cancers, enfants et adultes

■ Etude Française (Inserm GEOCAP) publiée en 2012
Leucémie infantile et CNPE - CEM + autoroutes (à paraître)

■ Etude Américaine (Nuclear Regulatory Commission)
Protocole publié en 2012



Méthodologies diverses

Difficulté de comparaison et d'interprétation des résultats 23

6-a-Veille scientifique sur les leucémies et les installations nucléaires

Le GT recommande une meilleure structuration de la veille scientifique au niveau international

2 objectifs

- Une meilleure qualité de la mise à jour des connaissances scientifiques ;
- Une meilleure réactivité de la réponse aux questionnements des médias et du public en cas d'alerte due à la diffusion de nouveaux résultats.

Pistes de mise en place

- Réseau de correspondants européens ;
- Organisation de séminaires scientifiques.

6-b- Renforcement des efforts de recherche au niveau international - *Rappel*

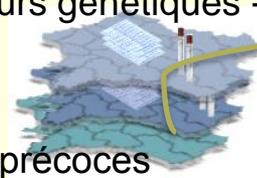


Childhood Leukemia International Consortium

Analyse conjointes sur les caractéristiques périnatales, les infections, la consommation de tabac maternelle, les expositions aux pesticides, les facteurs génétiques - Effectifs importants : puissance élevée - 15aine pays

En France : étude Inserm + J Clavel

responsable de l'analyse sur les infections banales précoces



I4C International Childhood Cancer Cohorts Consortium

Cohortes de naissances – Description détaillée de la période périnatale – Effectifs importants : 1 million d'enfants - 20aine de pays -

En France, cohorte ELFE (Inserm-INED)



Epi-CT Cohortes européennes sur les expositions aux scanners durant l'enfance

19 équipes issues de 11 pays - plus de 1 million d'enfants

En France : Cohorte Enfant Scanner (IRSN) – 90000 enfants en cours d'inclusion

6-b- Renforcement des efforts de recherche au niveau international

Le GT recommande un meilleur soutien des recherches contribuant aux efforts de coopération internationale

Objectifs

- Apporter de nouvelles connaissances sur les causes des leucémies
- Faciliter la participation à des projets demandant un investissement lourd et de longue durée des équipes de recherche
- Valoriser les travaux de recherche conduits en France

Pistes de mise en place

- Incitation à la participation aux consortiums et projets de recherche internationaux
- Support financier des études conduites en France et contribuant à ces efforts de coopération internationale