

# Expositions environnementales chroniques aux rayonnements ionisants et risques de leucémies

Période : février 2010 à août 2010

Olivier LAURENT\* et Margot TIRMARCHE\*\*

\* IRSN – Laboratoire d'épidémiologie – Fontenay aux Roses

\*\* IRSN – Direction scientifique – Fontenay aux Roses

**Mots clés : Contexte post-accidentel, Exposition chronique, Interactions, Leucémies, Radioactivité naturelle, Rayonnements ionisants**

Les rayonnements ionisants constituent un facteur de risque de cancer, et en particulier de leucémies, largement reconnu et étudié depuis plusieurs décennies. Toutefois, si les effets de doses délivrées à fort débit par des sources de rayonnements situées à l'extérieur de l'organisme humain sont aujourd'hui bien caractérisés, des incertitudes importantes subsistent quant aux effets d'expositions survenant selon d'autres modalités. En particulier, les effets d'expositions chroniques consécutives à l'incorporation de radionucléides demandent à être mieux documentés.

La présente note analyse deux études récentes s'étant intéressées aux relations entre exposition chronique aux rayonnements ionisants par incorporation de radionucléides et risques de leucémies, au travers de deux contextes d'exposition environnementale contrastés.

## Incidence des leucémies chez les riverains de la rivière Techa exposés de manière chronique aux rayonnements ionisants, 1953-2005

Krestinina L, Preston DL, Davis FG, Epifanova S, Ostroumova E, Ron E, Akleyev A. Leukemia incidence among people exposed to chronic radiation from the contaminated Techa River, 1953-2005. *Radiat Environ Biophys.* 2010; 49: 195-201.

### Analyse

L'usine de Mayak (Russie, sud Oural) a produit à partir de 1948 du plutonium à finalité militaire. Du fait de cette production, d'importantes quantités de déchets radioactifs ont été déversées dans la rivière Techa, notamment au début des années 1950. Les résidents riverains de cette rivière ont ainsi été exposés à des doses non négligeables de rayonnements ionisants par voie externe (fréquentation des berges et des terres inondables) et interne (incorporation notamment de césium-137, strontium-90 et 89 par ingestion d'aliments produits localement). Le strontium-90, une fois incorporé, se fixe préférentiellement dans les os. Il peut ainsi irradier les cellules de la moelle osseuse et induire des leucémies.

Une cohorte de résidents riverains de la rivière Techa a été constituée en 1967 par les médecins du centre médical de recherche sur les effets des radiations de l'Oural (URCRM) et son suivi est régulièrement mis à jour. Des analyses de mortalité précédemment réalisées au sein de cette cohorte ont permis d'observer une association significative entre exposition aux radiations et mortalité par leucémies. Le présent article présente des analyses portant cette fois sur l'incidence des leucémies, et capitalise sur un suivi prolongé de 6 ans (1953-2005 *versus*

1950-1999 pour l'analyse de mortalité).

La cohorte comprend 29 756 personnes nées avant 1950 et ayant vécu entre 1950 et 1960 dans l'un des 41 villages contaminés longeant la rivière Techa. Différentes sources de données ont été utilisées pour la recherche et la validation des cas de leucémies : enregistrements de l'URCRM, dispensaires d'oncologie, centres régionaux de santé et certificats de décès.

Les estimations dosimétriques individuelles utilisées différencient expositions par voies interne et externe. Elles comportent par ailleurs des informations sur les incertitudes associées, mais leur nature n'est pas précisée dans la présente publication. Ces estimations individuelles annuelles sont dérivées d'estimations collectives effectuées à l'échelle de villages. L'individualisation des doses a ensuite été effectuée en tenant compte du sexe, de l'âge et de l'historique résidentiel des sujets. La dose moyenne cumulée estimée à la moelle osseuse était de 0,3 Gray<sup>(1)</sup> (étendue : 0,01-2 Gray-19 % des individus avaient reçu une dose supérieure à 0,5 Gray) Quatre-vingt-douze pour cent de cette dose résultent de l'exposition interne.

Les personnes-années d'observation ont été comptabilisées dès la première présence des personnes dans les régions contaminées. Pour les migrants, ou perdus de vue, les personnes-années ne concernent que la période où ils ont effectivement vécu au sein de la zone dans laquelle le recueil de données d'incidence était possible. Les analyses ont été ajustées sur le sexe, le groupe ethnique, la période d'entrée dans la zone d'étude, l'âge et d'autres facteurs dépendant du temps. Un délai minimal de 2 ans entre exposition et estimation du risque a été considéré dans les analyses. Fin 2005, 15 % des sujets de la cohorte avaient migré hors de la zone d'étude et étaient donc considérés comme perdus de vue. Le statut vital restait par ailleurs inconnu pour

7,5 % d'autres individus. Toutefois le statut migratoire et la méconnaissance du statut vital n'étaient pas associés à la dose reçue. Les auteurs mentionnent qu'il en résulte une diminution de la puissance statistique des analyses, et non l'introduction de biais de sélection.

Au total, 93 cas de leucémies (42 aiguës ou subaiguës, 48 chroniques et 3 de type non identifié) ont été observés au sein de la cohorte entre 1953 et 2005.

Une association significative entre exposition aux radiations et leucémies (de tous types confondus sauf lymphoïdes chroniques) a été observée. L'excès de risque relatif (ERR<sup>(2)</sup>) par Gray correspondant est de 4,9 (intervalle de confiance à 95 % : 1,6-14). Aucune association n'a en revanche été observée avec les leucémies lymphoïdes chroniques. Sur la base de l'association mesurée, il a été estimé que 59 % (intervalle de confiance à 95 % : 32 % - 80 %) des cas de leucémies autres que lymphoïdes chroniques survenus au sein de la cohorte pourraient être attribuables à l'exposition aux rayonnements ionisants.

Les auteurs soulignent que la valeur centrale de leur estimateur d'excès de risque relatif pour une exposition de 1 Gray est d'un ordre de grandeur comparable à celui estimé pour les survivants d'Hiroshima et de Nagasaki - lesquels ont été exposés aux rayonnements ionisants selon des modalités très différentes, à savoir par voie externe durant quelques secondes. Si l'on compare les résultats de ces deux études pour une étendue de doses comparables, l'estimateur central de l'ERR est supérieur chez les résidents de la rivière Techa. Les auteurs attribuent ce contraste aux différences de modalités d'exposition aux rayonnements ionisants entre ces deux populations.

### Commentaire

Cette étude est basée sur l'une des rares cohortes en population générale susceptible d'apporter des informations quantitatives sur la relation dose-effets entre expositions chroniques par voie interne et risque de cancer. Sa limite principale consiste en un pourcentage de perdus de vue relativement important. Son importante durée de suivi (53 ans) constitue en revanche un atout dans l'étude de l'expression d'un risque étalé sur une longue période et pour différents groupes d'âges.

La reconstitution rétrospective de la dosimétrie au sein d'une population aussi large, en l'absence de mesures individuelles, implique nécessairement des incertitudes. Il est toutefois dommage que les informations relatives à ces incertitudes, auxquelles il est brièvement fait allusion dans l'article mais qui ne sont pas détaillées, n'aient pas été exploitées dans le cadre de la présente analyse. On peut également regretter, bien que l'essentiel de la dose reçue à la moelle osseuse par les membres de cette cohorte résulte de l'incorporation du strontium-90, que les contributions respectives des doses externes et internes au risque de leucémie n'aient pas été évaluées, alors que cela avait été le cas lors d'une précédente analyse (Ostroumova *et al.*, 2006). Les auteurs projettent cependant d'y remédier ultérieurement, les analyses devant être répliquées à l'avenir sur la base d'estimations dosimétriques remises à jour.

Les résultats issus de la présente publication doivent donc être

considérés comme préliminaires. Toutefois à ce stade, ils tendent à confirmer l'hypothèse d'un effet cancérigène des expositions chroniques résultant principalement de contaminations internes, et ce pour des expositions de la moelle osseuse majoritairement inférieures à 0,5 Gy.

### Existe-t-il une interaction entre l'exposition domestique au radon et la pollution atmosphérique due au trafic routier, dans le risque de leucémie chez l'enfant ?

Bräuner EV, Andersen CE, Andersen HP, Gravesen P, Lind M, Ulbak K, Hertel O, Schüz J, Raaschou-Nielsen O. Is there any interaction between domestic radon exposure and air pollution from traffic in relation to childhood leukemia risk? *Cancer Causes Control*. 2010; 21: 1961-1964.

#### Analyse

En 2008, une équipe danoise publiait une étude cas-témoins rapportant une association significative entre concentration de radon domestique et risque de leucémies chez des enfants de moins de 15 ans (Raaschou-Nielsen *et al.*, 2008). Cette même équipe, s'appuyant sur ses précédents travaux, a exploré dans la présente publication l'hypothèse selon laquelle l'exposition à la pollution atmosphérique issue du trafic routier pourrait exercer une influence sur l'association préalablement observée entre radon domestique et risque de leucémie.

L'étude emploie une approche cas-témoins. Neuf cent quatre-vingt-cinq enfants âgés de moins de 15 ans et atteints de leucémies, enregistrés dans le registre de cancers du Danemark entre 1968 et 1994, ont été inclus dans les analyses. Deux témoins (choisis dans le registre national de la population danoise), appariés sur le sexe et la date de naissance ont été sélectionnés pour chaque cas.

Les concentrations de radon prévalant dans l'ensemble des domiciles successivement habités par les cas et les témoins ont été estimées rétrospectivement par modélisation. Cette modélisation a pris en compte la nature des sols sur lesquels les domiciles étaient bâtis, ainsi que plusieurs caractéristiques de ces domiciles : type de logement (appartement ou maison individuelle), étage, superficie du sous-sol et principal matériau de construction. L'exposition cumulée au cours du temps a été estimée pour chaque enfant, par le produit du temps passé dans chaque habitation et de la concentration de radon estimée au sein de chacun d'entre elles.

Pour déterminer de manière approximative l'exposition des enfants au trafic routier, les auteurs ont estimé par modélisation les concentrations ambiantes d'oxydes d'azote<sup>(3)</sup> (NOx) prévalant à la porte d'entrée de chacun de leurs domiciles. Les auteurs soulignent qu'au sein des villes danoises, les concentrations de NOx sont fortement corrélées avec celles de particules issues du trafic routier. La modélisation a pris en compte de nombreux paramètres, parmi lesquels la configuration de la rue, la densité du trafic routier au sein de celle-ci, la hauteur des habitations, la météorologie et le niveau de pollution régional (mesuré). Alternativement, un indice de densité du trafic routier de

composition plus simple (nombre de passages de véhicules par jour) a été utilisé.

L'association entre exposition au radon et risque de leucémies lymphoïdes aiguës rapportée dans la publication de 2008 est retrouvée. Une association avec les leucémies de tous types confondus est également mise en évidence.

L'association entre radon et leucémies a ensuite été estimée séparément au sein de deux catégories de concentrations ambiantes de NOx (< ou  $\geq 8,71$  ppb, valeur correspondant à la médiane des concentrations de NOx estimées). Des associations significatives sont observées uniquement dans la catégorie «  $\geq 8,71$  ppb ». Par ailleurs les estimateurs centraux des risques relatifs sont plus élevés dans la catégorie «  $\geq 8,71$  ppb ». Ces résultats sont observés pour l'ensemble des leucémies, pour les leucémies lymphoïdes aiguës et pour des sous-types inconnus (dont il est présumé que la majorité sont des leucémies lymphoïdes aiguës), mais pas pour les leucémies aiguës non lymphoïdes. Le test d'interaction réalisé n'est significatif ( $p = 0,04$ ) que dans la catégorie « sous-types inconnus ». Les résultats observés pour les 4 catégories de densité de trafic sont globalement cohérents avec ceux observés pour les NOx, quoi que plus difficilement interprétables en raison d'effectifs limités dans certaines catégories. Aucune interaction statistiquement significative en fonction de la densité de trafic n'est observée.

Les auteurs concluent à l'indication d'une possible interaction entre exposition à la pollution atmosphérique issue du trafic routier et exposition au radon sur le risque de leucémies infantiles. Ils reconnaissent toutefois le caractère globalement non significatif des tendances observées et n'excluent pas une influence possible du hasard sur leurs observations.

#### Commentaire

Les effets de l'exposition au radon sur le risque de leucémies en population générale constituent à ce jour un sujet de recherche. De nombreuses études écologiques ont rapporté des associations, à l'échelle de diverses unités géographiques, entre concentrations moyennes de radon estimées au sein de logements et taux de leucémies (Laurier, Valenty, Tirmarche, 2001). Les résultats des études individuelles réalisées à ce jour sont en revanche plus contrastés, possiblement en raison d'un manque de puissance statistique (Raaschou-Nielsen, 2008). Dans ce contexte, la recherche d'une interaction entre expositions au radon et à la pollution atmosphérique due au trafic routier apparaît donc clairement exploratoire vis-à-vis du risque de leucémie.

Le mécanisme principal proposé comme origine possible d'une telle interaction serait l'attachement de descendants radioactifs à vie courte du radon-222 (éléments solides : Polonium-218 et -214, Plomb-214) aux particules issues du trafic routier. Cet attachement favoriserait ainsi le dépôt de ces descendants dans l'épithélium bronchique. L'étape suivante du raisonnement des auteurs s'appuie sur une hypothèse formulée récemment (Harley and Robbins, 2009), stipulant que l'irradiation de lymphocytes circulant dans l'épithélium bronchique pourrait contribuer à l'induction de leucémies. Il convient toutefois de préciser que

l'importance potentielle de cette contribution reste débattue, précisément en raison de la faible durée du passage des lymphocytes dans l'épithélium bronchique (Little, Wakeford, Kendall, 2009).

La voie classiquement envisagée pour l'induction de leucémies par les rayonnements ionisants est l'irradiation de la moelle osseuse. Dans ce cas de figure, il est considéré que les descendants radioactifs à vie courte du radon atteignant l'épithélium bronchique apportent une contribution nettement plus faible à la dose à la moelle osseuse que le gaz radon lui-même - à l'inverse de ce qui est considéré pour la dose au poumon (Kendall and Smith, 2002). En effet le radon-222 présente une solubilité plus importante au sein de la moelle osseuse que ses descendants à vie courte. De plus, sa demi-vie de 3,8 jours lui permet plus facilement d'atteindre celle-ci *via* la circulation sanguine que la demi-vie de moins d'une heure de ces mêmes descendants. Le radon-222 est un gaz inerte, qui n'a pas de propension particulière à se fixer aux particules atmosphériques. Les concentrations de ces particules, qu'elles soient issues du trafic routier ou non, n'ont donc pas de raison de faciliter son transfert et *in fine* d'augmenter la dose qu'il délivre à la moelle osseuse.

La plausibilité de l'hypothèse avancée par la présente étude demande donc à être confirmée pour le risque de leucémie. En revanche, pour les raisons évoquées ci-dessus, sa pertinence apparaît plus justifiée si l'on considère le cas du cancer du poumon. En ce sens, cette publication de Brauner *et al.* pourrait indirectement inspirer de nouveaux efforts de recherche visant à étudier l'influence des particules atmosphériques auxquelles est exposée la population générale (ex : trafic routier, fumée de tabac environnementale) sur la relation entre exposition au radon et risque de cancer du poumon.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces deux études illustrent à la fois les difficultés et opportunités relatives aux études épidémiologiques en population générale sur les risques liés à des expositions chroniques. La reconstitution rétrospective des expositions subies par ces populations comporte nécessairement des incertitudes. Néanmoins, de telles études s'avèrent essentielles pour pouvoir situer l'ordre de grandeur de risques consécutifs à des expositions chroniques, qu'elles surviennent par voie externe ou interne.

Les résultats du suivi des résidents de la rivière Techa, bien que non définitifs, tendent à confirmer une tendance déjà observée dans le cadre de précédents suivis. Ils suggèrent que des expositions chroniques aux rayonnements ionisants, résultant principalement de contaminations internes, peuvent induire un risque de leucémie du même ordre de grandeur que des expositions aiguës par voie externe.

Compte tenu des résultats contrastés rapportés par l'ensemble de la littérature, l'article de Brauner *et al.* (2010) ne constitue pas en soi un élément suffisant pour

conclure à une relation entre exposition au radon et risque de leucémies. Il l'est *a fortiori* encore moins pour conclure à une influence de l'exposition au trafic routier sur une telle relation. Toutefois, cet article a le mérite de soulever une nouvelle hypothèse sur une possible interaction entre expositions au radon et à la pollution atmosphérique liée au trafic routier, laquelle pourraient s'avérer particulièrement intéressante à explorer dans le cas du cancer du poumon.

## Lexique

- (1) Gray : un Gray est la dose d'énergie absorbée par un milieu homogène d'une masse d'un kilogramme lorsqu'il est exposé à un rayonnement ionisant apportant une énergie d'un joule.
- (2) ERR : excès de Risque Relatif.
- (3) NOx : oxydes d'azote. Bien que ce terme puisse également désigner d'autres molécules, ce terme fait référence dans l'article analysé à la somme du monoxyde et du dioxyde d'azote (NO + NO<sub>2</sub>).

## Publications de référence

**Évrard AS, Hémon D, Billon S et al.** Childhood leukemia incidence and exposure to indoor radon, terrestrial and cosmic gamma radiation. *Health Phys.* 2006; 90: 569-579.

**Harley NH, Robbins ES.** Radon and leukemia in the Danish study: another source of dose. *Health physics.* 2009; 97: 343-347

**Hendry JH, Simon SL, Wojcik A et al.** Human exposure to high natural background radiation: what can it teach us about radiation risks? *J Radiol Prot.* 2009; 29: A29-A42

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

**Little MP, Wakeford R, Kendall GM.** Updated estimates of the proportion of childhood leukaemia incidence in Great Britain that may be caused by natural background ionising radiation. *J Radiol Prot.* 2009; 29: 467-482.

**Ostroumova E, Gagnière B, Laurier D et al.** Risk analysis of leukaemia incidence among people living along the Techa River: a nested case-control study. *J Radiol Prot.* 2006; 26: 17-32.

**Raaschou-Nielsen O, Andersen CE, Andersen HP et al.** Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology.* 2008; 19: 536-543.

**United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation.** Effects of ionizing radiation. UNSCEAR 2008. Report to the General Assembly, with scientific annexes. Vol. 1. United Nations, New York. 2008.

## Revue de la littérature

**Laurier D, Valenty M, Tirmarche M.** Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. *Health Phys.* 2001; 81: 272-288.

**Raaschou-Nielsen O.** Indoor radon and childhood leukaemia. *Radiat Prot Dosimetry.* 2008; 132: 175-181.

## Autres publications identifiées

**Alexanin SS, Slozina NM, Neronova EG et al.** Chromosomal aberrations and sickness rates in Chernobyl clean-up workers in the years following the accident. *Health Phys.* 2010; 98: 258-260.

**Hsieh WA, Lin IF, Chang WP et al.** Lens opacities in young individuals long after exposure to protracted low-dose-rate gamma radiation in <sup>60</sup>Co-contaminated buildings in Taiwan. *Radiat Res.* 2010; 173: 197-204.

**Noshchenko AG, Bondar OY, Drozdova VD.** Radiation-induced leukemia among children aged 0-5 years at the time of the Chernobyl accident. *Int J Cancer.* 2010; 127: 412-426.

**Pérez-Ríos M, Barros-Dios JM, Montes-Martínez A et al.** Attributable mortality to radon exposure in Galicia, Spain. Is it necessary to act in the face of this health problem? *BMC Public Health.* 2010; 10: 256.

## Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Cancer, Epidemiology, Leukemia, Radiation, ionizing, Radioactivity, Radon.