

Leucémies de l'enfant et expositions environnementales à divers composés chimiques : études épidémiologiques

Période : juillet 2009 à décembre 2009

Isabelle TORDJMAN, Nicole CERF et Gilles DIXSAUT

INCa – Boulogne-Billancourt

Mots clés : Benzène, Cancers de l'enfant, Exposition environnementale, Exposition parentale maternelle, Exposition prénatale, Hémopathies malignes, Leucémies, Pesticides

Les leucémies sont les cancers les plus fréquents chez les enfants. Leur étiologie reste encore mal connue. Différentes études cas-témoins ont observé une augmentation de risques d'hémopathies malignes associée à l'utilisation de certaines substances chimiques. Les deux articles analysés étudient les risques de leucémie chez l'enfant liés à des expositions environnementales à différentes classes de pesticides d'une part, puis à la proximité de stations-service et de garages de réparation automobile d'autre part.

Leucémie aigüe lymphoblastique de l'enfant et exposition aux pesticides organophosphorés

Analyse

Les leucémies⁽¹⁾ représentent 31 % des cancers survenant chez les enfants de moins de 15 ans. Parmi ces pathologies, la leucémie aigüe⁽²⁾ lymphoblastique LAL est la plus fréquente chez les jeunes enfants avec un pic de survenue entre 3 et 7 ans. Les facteurs de risque de ces cancers restent méconnus.

L'exposition aux pesticides a été suggérée par plusieurs études comme facteur de risque potentiel et responsable de l'augmentation de l'incidence de la LAL dans les pays développés. La plupart de ces études mesurent cette exposition de façon rétrospective par questionnaire.

Cette nouvelle étude (Soldin *et al.*, 2009) de type cas-témoins (41 cas et 41 témoins) recherche l'association entre l'exposition aux pesticides domestiques et le risque de LAL avec une mesure biologique et une évaluation par questionnaire de l'exposition des mères et de leurs enfants.

L'étude a concerné 41 cas de LAL diagnostiqués chez des enfants de 18 ans et moins pris en charge par l'hôpital de l'agglomération de Washington DC. Le groupe témoins est constitué de 41 enfants venus consulter pour vaccination, visite annuelle ou autre motif, dans les services de consultation externe de deux centres médicaux de l'agglomération de Washington DC. Les témoins ont été appariés aux cas sur l'âge au diagnostic, le sexe et le lieu de résidence.

Des interviews en face-à-face ou par téléphone ont été réalisés auprès de toutes les mères afin d'évaluer leur exposition professionnelle et domestique aux pesticides (type de pesticides, fréquence et contexte d'utilisation...) pendant la période antérieure à la grossesse (6 mois avant la conception), durant la grossesse et les comportements et expositions

habituels. D'autres items tels que les antécédents médicaux, les comportements vis-à-vis du tabac, de l'alcool, les habitudes alimentaires, les données sociodémographique étaient introduits dans le questionnaire.

L'étude était présentée aux participants comme portant sur divers facteurs environnementaux associés à la période de la grossesse (avant et pendant la grossesse) afin de minimiser les biais de mémorisation spécifiquement liés à l'exposition aux pesticides. L'exposition aux pesticides n'a jamais fait l'objet d'un focus particulier dans le questionnaire.

Des analyses biologiques urinaires ont été réalisées chez les mères et leurs enfants pour détecter 6 métabolites d'insecticides organophosphorés par chromatographie en phase gazeuse⁽³⁾, couplée à une spectrométrie de masse⁽⁴⁾. Les concentrations de créatinine urinaire ont été également mesurées.

La méthode d'analyse (régression logistique) a comporté un ajustement sur d'autres facteurs d'exposition de la mère tels que le tabagisme, la consommation d'alcool, la prise de médicaments, l'utilisation de produits chimiques.

Les auteurs de l'étude ont détecté la présence de pesticides dans 99 % des échantillons d'urine des couples mère-enfant, aussi bien chez les cas que chez les témoins. Cependant, les niveaux de pesticides étaient plus élevés chez les cas que chez les témoins ($p < 0,05$).

Les résultats mettent en évidence une différence de concentration urinaire pour certains métabolites de pesticides organophosphorés soufrés entre le groupe d'enfants atteints de LAL et les témoins. Ils montrent ainsi une différence significative entre les 2 groupes pour le DEDTP⁽⁵⁾ ($p < 0,05$) et le DETP⁽⁶⁾ ($p < 0,03$).

L'étude rapporte que les mères des enfants malades (33 %) ont davantage déclaré l'utilisation domestique d'insecticides que les témoins (14 % ; $p < 0,02$).

Commentaire

L'originalité de cette étude (Soldin *et al.*, 2009) réside dans la méthodologie d'évaluation des expositions. En effet, l'exposition des mères avant et pendant la grossesse estimée par le biais d'un questionnaire est ensuite complétée par un dosage urinaire effectué à la fois chez la mère et l'enfant.

Cependant, les dosages sont faits dans certains cas après un délai pouvant être long après la naissance puisque les enfants sont âgés de 18 ans ou moins. Ainsi les biomarqueurs urinaires dosés peuvent être le témoin d'une exposition qui s'est produite il y a plusieurs années, d'autant qu'aucune information ne précise le temps de demi-vie de ces biomarqueurs dans les urines. Ces éléments constituent une limite à l'analyse des résultats.

En outre, cette étude comporte un certain nombre de limites, notamment le faible effectif des cas recrutés (41), comme des témoins et l'absence de précision des critères de sélection des témoins.

Par ailleurs, l'absence de corrélation entre l'usage déclaré de pesticides par la mère et les concentrations urinaires de pesticides mesurées à la fois chez les enfants et leurs mères peut s'expliquer soit par un biais de mémorisation soit par des expositions non directement liées à l'usage de pesticides au domicile et dont l'origine pourrait provenir de la chaîne alimentaire ou serait liée à des différences de métabolisme.

Lors des mesures urinaires, lorsque le taux détecté de la substance recherchée était en dessous de la limite de détection analytique (LD), les auteurs ont attribué une valeur arbitraire égale à LD/2 (la moitié de la limite de détection). Ceci est une hypothèse de travail parfois posée, mais peut générer un biais pour l'interprétation des résultats.

Enfin, il existe des différences (non significatives), sur plusieurs points entre le groupe patients et le groupe témoins : des différences ethniques sont constatées (davantage d'hispaniques et de blancs chez les cas), les cas ont en moyenne un poids de naissance plus élevé, l'âge de la mère à la conception est plus faible de 3 ans chez les cas et le niveau d'éducation maternelle est plus élevé chez les témoins que chez les cas. Par ailleurs, le niveau de revenus est significativement moins élevé chez les cas que chez les témoins ($p < 0,01$). Sur ces deux derniers aspects, les résultats de l'étude sont en contradiction avec le fait que, dans les pays développés, les taux de LAL survenant chez des enfants en âge préscolaire (1 à 4 ans) sont positivement corrélés au niveau socio-économique de la famille.

Dans leur discussion, les auteurs rappellent l'hypothèse communément avancée du rôle étiologique des pesticides dans le développement des leucémies chez les enfants. Toutefois, les études se heurtent à des difficultés méthodologiques inhérentes aux types d'études mises en œuvre (tailles de l'échantillonnage des études cas-témoins, études écologiques évaluant le potentiel d'exposition d'après des données d'exposition géographiques plutôt que selon des niveaux d'exposition individuels, biais de mémorisation liés à l'utilisation de questionnaires, absence de mesures biologiques).

Les auteurs préconisent, en conclusion, la réalisation d'études complémentaires plus larges pour confirmer l'association

observée. Les axes proposés s'orientent notamment vers la recherche d'interactions gènes-environnement, l'identification de biomarqueurs, l'évaluation plus précise des expositions et de leur intensité ainsi que leurs effets selon les fenêtres d'exposition.

Leucémie aigüe de l'enfant et résidence près de stations-service et de garages de réparation automobile : étude ESCALE⁽⁷⁾ (SFCE)**Analyse**

L'étude ESCALE (Étude épidémiologique Sur les Cancers et les Leucémies de l'Enfant) est une enquête cas témoins réalisée en 2003 et 2004 afin d'étudier le rôle des facteurs infectieux, environnementaux et génétiques dans la survenue de leucémies, de lymphomes⁽⁸⁾, de neuroblastomes⁽⁹⁾ ou de tumeurs cérébrales chez l'enfant.

Dans le cadre de cette enquête, les auteurs (Brosselin *et al.*, 2009), ont recherché si le fait de résider près d'une station-service ou d'un garage de réparation automobile peut être associé à la leucémie aigüe de l'enfant. En effet, ces lieux sont des sources potentielles d'exposition au benzène (classé cancérigène pour l'homme du groupe 1 par le CIRC (Centre international de Recherche sur le Cancer) en 1982, responsable à des concentrations élevées de leucémies aigües non lymphoïdes chez l'adulte.

L'étude analysée complète les travaux publiés par la même équipe en 2004 sur le sujet, montrant une association positive significative entre la survenue de leucémie aigüe chez l'enfant et le fait de résider près d'une station-service ou d'un garage automobile pendant l'enfance. Cette tendance était également observée pour la durée de l'exposition.

Dans cet article, les auteurs ont exploré de nouveau cette hypothèse en améliorant la méthodologie : parce que les auteurs n'avaient pas fait de distinction, lors de la précédente étude, entre les garages et les stations-service et que ces entreprises sont fréquemment combinées, les variables suivantes ont été considérées : exposition combinée aux garages et aux stations-service et exposition séparée. Cette nouvelle étude, basée sur les registres nationaux de cancer de l'enfant, a été menée au niveau national en population générale entre 2003 et 2004, alors que l'étude précédente avait été réalisée en milieu hospitalier dans 4 villes françaises entre 1995 et 1999.

De plus, l'analyse de l'exposition aux garages et stations-service a porté sur différentes périodes du développement de l'enfant : période intra-utérine, enfance. Le temps d'exposition durant l'enfance ainsi que la durée depuis la fin de l'exposition ont également été analysés.

765 cas de leucémie aigüe et 1681 témoins ont été inclus dans l'étude. Les témoins étaient appariés aux cas sur l'âge et le sexe. Des interviews téléphoniques des mères des cas et des témoins étaient réalisées à l'aide d'un questionnaire standardisé. Il leur était demandé de rapporter la proximité de leur habitation avec les stations-service, les garages automobiles et autres entreprises depuis la conception de l'enfant jusqu'au diagnostic (pour les cas)

ou la date de l'entretien téléphonique (pour les témoins).

Les odds ratios (OR⁽¹⁰⁾) ont été estimés en utilisant des modèles de régression non conditionnelle ajustés sur l'âge, le sexe et le nombre d'enfants de moins de 15 ans dans la fratrie, le degré d'urbanisation et le type d'habitation et la catégorie socio-économique des parents.

Des ajustements ont été également réalisés sur certains facteurs décrits dans la littérature et dans l'étude ESCALE comme étant associés aux leucémies de l'enfant (à savoir les infections de la petite enfance, le tabagisme des parents, l'utilisation maternelle de pesticides domestiques pendant la grossesse).

La distribution des LAL a montré, comme attendu, une prédominance masculine des cas avec un pic d'incidence entre 2 et 5 ans.

Les auteurs ont observé, pour les expositions combinées (proximité d'un garage de réparation automobile et d'une station-service), un risque significativement accru de leucémie aigüe (OR = 1,6 [IC⁽¹¹⁾ 95 % = 1,2-2,2]). Toujours pour la leucémie aigüe, l'association apparaît plus forte en cas de résidence à proximité immédiate d'une station-service seule (OR = 2,1 [IC 95 % = 1,1-4,0]) qu'à proximité d'un garage seul (OR = 1,4 [IC 95 % = 0,9-2,1]). Dans ce dernier cas, le risque observé n'est pas significatif.

Ces résultats sont retrouvés lors de l'analyse des variables séparées, qui montre un excès de risque significatif associé à un lieu de résidence situé près d'une station-service (OR = 1,9 [IC 95 % = 1,2-3,0]). Les résultats n'étaient pas modifiés après ajustement aux potentiels facteurs de confusion, tels que le type de zone (rurale ou urbaine) et le type d'habitation.

L'association semble plus forte en cas d'exposition commençant *in utero* (mais sur un petit nombre de cas) qu'en cas d'exposition durant l'enfance uniquement.

Pour la plupart des enfants exposés, l'exposition avait commencé avant l'âge de 1 an. Le risque était plus élevé lorsque l'exposition avait débuté après l'âge de 1 an (correspondant à 1,6 % des cas : (OR = 2,3 [IC 95 % = 1 à 5,2]), mais l'intervalle de confiance est non significatif. Par ailleurs, les auteurs ne relèvent pas de tendance à la diminution des associations observées pour les expositions subies après la date de mise en œuvre de la réglementation sur les stations-service en 2001 transposant la directive 94/63/CE relative à la lutte contre les émissions de composés organiques volatils (COV) résultant du stockage de l'essence et de sa distribution des terminaux aux stations-service.

Commentaires

Selon les auteurs (Brosselin *et al.*, 2009), compte tenu de la taille de l'échantillon, la puissance statistique est suffisante pour l'étude de la plupart des associations. Cependant, elle est trop faible pour l'analyse de certains critères comme la période ou la durée d'exposition ou l'analyse des sous-types de leucémies. Les auteurs se sont assurés de minimiser les différents biais (sélection, interview, validation des adresses des stations-service...) et d'exclure l'influence de facteurs de confusion potentiels (degré d'urbanisation, type d'habitation, utilisation de pesticides, tabagisme, etc.).

Néanmoins, des biais peuvent subsister dont les biais de mémorisation qui pourraient être réduits par la réalisation de mesures météorologiques permettant d'objectiver de façon plus précise les expositions.

Les auteurs soulignent également que d'autres facteurs environnementaux non mesurés dans l'étude peuvent également avoir entraîné des biais (lignes à haute tension, trafic routier élevé près des habitations...). Toutefois, ces facteurs ne sont actuellement pas considérés comme des facteurs de risques de cancer reconnus. D'autres études portant sur ces facteurs sont en cours.

Les résultats présentés sont toutefois en faveur d'un rôle de l'exposition infantile et *in utero* aux gaz d'échappement des voitures et à de faibles doses de benzène dans la survenue de la LA infantile.

Ils viennent confirmer ceux observés lors de la précédente étude. Cependant, les résultats présentés par les auteurs dans cette étude montrent, pour les expositions combinées (résidence près d'un garage ou une station-service), un risque inférieur (OR = 2,2 [IC 95 % = 1,1-4,2]) à celui de l'étude précédente (OR = 4,0 [IC 95 % = 1,5-10,3]), mais avec un intervalle de confiance plus étroit.

Contrairement à l'étude précédente, les auteurs ont observé une association significative, sur un petit nombre de cas, entre la survenue d'une leucémie chez l'enfant et l'exposition à proximité d'un garage ou d'une station-service pendant la période intra-utérine (OR = 6,1 [IC 95 % = 1,9-19,7]).

Enfin, aucune tendance concernant la durée de l'exposition n'a été observée dans cette étude, alors que les auteurs avaient trouvé une association positive dans l'étude précédente.

En conclusion, ces résultats confirment ceux obtenus lors d'une précédente étude réalisée sur la même cohorte ainsi que d'autres études sur le trafic routier et la leucémie aigüe de l'enfant.

Ils suggèrent que le fait de vivre près d'une station-service pourrait être associé à un risque accru de leucémie aigüe infantile. Sur la base de ces résultats, les auteurs concluent que le rôle de l'exposition à de faibles doses de benzène mériterait des investigations complémentaires avec une estimation plus précise des expositions durant l'enfance.



CONCLUSION GÉNÉRALE

Ces études récentes renforcent l'hypothèse d'un lien entre l'exposition à certains facteurs environnementaux en relation avec les lieux de résidence (exposition aux pesticides à usage domestique, risques liés à la proximité des stations-service ou des garages de réparation automobile) et un excès de risques pour les leucémies aiguës de l'enfant, qui constituent un des cancers pédiatriques les plus fréquents.

Les fenêtres d'exposition étudiées concernent des périodes particulièrement sensibles dans le développement de l'enfant (exposition intra-utérine, durant l'enfance).

Dans ce contexte, des études complémentaires mériteraient d'être mises en œuvre, pour l'évaluation de l'exposition, en particulier, les conditions d'utilisation, l'identification des substances chimiques impliquées dans ces excès de risques et la recherche de biomarqueurs d'exposition et/ou d'effet correspondant à ces classes de produits. Plus globalement, des axes complémentaires pourraient être orientés vers la recherche d'interactions gènes – environnement, la réalisation d'études suffisamment larges avec une puissance statistique suffisante pour permettre d'identifier des risques émergents et une évaluation plus précise des expositions selon les périodes d'exposition étudiées.

Lexique

- (1) Leucémie: cancer des cellules de la moelle osseuse. Les leucémies sont à distinguer des lymphomes qui sont des tumeurs dérivées des cellules lymphoïdes et qui se développent, le plus souvent, à partir des ganglions.
- (2) Leucémie aiguë: cancer qui se manifeste par une prolifération anormale et excessive de précurseurs polynucléaires, bloqués à un stade de différenciation, qui finissent par envahir complètement la moelle osseuse puis le sang. On distingue les leucémies aiguës de la lignée myéloïde (LAM) des leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL).
- (3) Chromatographie en phase gazeuse: la chromatographie en phase gazeuse (CPG) est, comme toutes les techniques de chromatographie, une technique qui permet de séparer des molécules d'un mélange éventuellement très complexe. Elle s'applique principalement aux composés gazeux ou susceptibles d'être vaporisés par chauffage sans décomposition (halogénés).
- (4) Spectrométrie de masse: technique physique d'analyse permettant de détecter et d'identifier des molécules d'intérêt par mesure de leur masse, et de caractériser leur structure chimique. Son principe réside dans la séparation en phase gazeuse de molécules chargées (ions) en fonction de leur rapport masse/charge. La spectrométrie de masse est

utilisée dans pratiquement tous les domaines scientifiques: physique, astrophysique, chimie en phase gazeuse, chimie organique, biologie, médecine...

- (5) DEDTP: diéthylthiophosphate.
- (6) DETP: diéthylthiophosphate.
- (7) ESCALE: Étude épidémiologique Sur les Cancers et les Leucémies de l'Enfant.
- (8) Lymphome: les lymphomes sont caractérisés par des proliférations cellulaires malignes dans les organes lymphoïdes secondaires.
- (9) Neuroblastome: tumeur cérébrale non gliale. Touchant le jeune enfant, c'est la plus fréquente des tumeurs solides de l'enfant.
- (10) OR: odds ratio ou rapport de cote.
- (11) IC: intervalle de confiance.

Publications analysées

Brosselin P, Rudant J, Orsi L et al. Acute childhood leukaemia and residence next to petrol stations and automotive repair garages: the ESCALE study (SFCE). *Occup. Environ. Med.* 2009; 66(9):598-606.

Soldin OP, Nsouli-Maktabi H, Nsouly-Maktabi H et al. Pediatric acute lymphoblastic leukemia and exposure to pesticides. *Ther. Drug Monit.* 2009; 31(4):495-501.

Publications de référence

Centers for disease Control and Prevention and National Cancer Institute. U.S. cancer statistics working group. United States cancer statistics: 2000 incidence. Atlanta, GA: department of health and human services. 2003.

Clavel J, Goubin A, Auclerc MF et al. Incidence of childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma in France: National Registry of Childhood Leukaemia and Lymphoma, 1990-1999. *Eur. J. Cancer Prev.* 2004; 13(2):97-103.

Infante-Rivard C, Labuda D, Krajcinovic M et al. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology.* 1999; 10(5):481-7.

Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 2007; 10(1-2):81-99.

Menegaux F, Baruchel A, Bertrand Y et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup. Environ. Med.* 2006; 63(2):131-4.

Merhi M, Raynal H, Cahuzac E et al. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control.* 2007; 18(10):1209-26.

Ries L, Smith MA, Gurney JG et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. National Cancer Institute, SEER Program. 1999; 17-34.

Rudant J, Menegaux F, Leverger G et al. Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: the ESCALE study (SFCE). *Environ. Health Perspect.* 2007; 115(12):1787-93.

Cet article a fait l'objet d'une analyse publiée dans le bulletin de veille n° 8 de l'Afsset en juin 2009.

Rull RP, Gunier R, Von Behren J et al. Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ. Res.* 2009; 109(7):891-9.

Steffen C, Auclerc MF, Auvrignon A et al. Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Occup. Environ. Med.* 2004; 61(9):773-8.

Ward MH, Colt JS, Metayer C et al. Residential exposure to polychlorinated biphenyls and organochlorine pesticides and risk of childhood leukemia. *Environ. Health Perspect.* 2009; 117(6):1007-13.

Publications non sélectionnées

Chang JS, Buffler PA, Metayer C et al. Maternal immunoglobulin E and childhood leukemia. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18(8):2221-7.

Hors sujet: pas de lien direct avec l'environnement.

Kaatsch P, Spix C, Schulze-Rath R et al. Leukaemia in young children living in the vicinity of German nuclear power plants. *Int. J. Cancer.* 2008; 122(4):721-6.

Article non sélectionné (hors période de veille), ayant fait l'objet de différents articles de commentaires.

Little J, McLaughlin J, Miller A. Leukaemia in young children living in the vicinity of nuclear power plants. *Int. J. Cancer.* 2008; 122(4):x-xi.

Sujet non sélectionné (hors période veille)

Nussbaum RH. Childhood leukemia and cancers near German nuclear reactors: significance, context, and ramifications of recent studies. *Int. J. Occup. Environ. Health* 2009; 15(3):318-23.

Sujet non sélectionné (commentaires d'un article publié en 2008).

Spix C, Schmiedel S, Kaatsch P et al. Case-control study on childhood cancer in the vicinity of nuclear power plants in Germany 1980-2003. *Eur. J. Cancer.* 2008; 44(2):275-84.

Sujet non sélectionné (étude trop limitée).

Mots clés utilisés pour la recherche bibliographique

Childhood cancer, Environment, Environmental exposure, Parental exposure, Pediatric tumors, Prenatal exposure, Prenatal exposure delayed effects.