

# Risque de leucémie chez l'enfant résidant à proximité des routes à fort trafic

Période : septembre 2015 à novembre 2015

**Andrea LASSERRE** | [alasserre@institutcancer.fr](mailto:alasserre@institutcancer.fr)

Institut national du cancer - Département prévention, Pôle santé publique et soins - Boulogne-Billancourt - France

**Mots clés : benzène, cancer pédiatrique, émission de véhicules, géolocalisation, leucémie, pollution de l'air, trafic automobile**

Les leucémies sont les cancers pédiatriques les plus fréquents en France, avec 470 nouveaux cas par an (1). Certains facteurs de risque sont établis (exposition prénatale aux rayons X, exposition à la radiothérapie et chimiothérapie, prédispositions génétiques), cependant, ils n'expliquent que peu de cas (2, 3). Différents facteurs environnementaux sont suspectés dans le développement de la leucémie : l'exposition aux pesticides, aux basses fréquences près des lignes à haute tension, à la consommation de tabac par le père pendant la grossesse et aux émissions du trafic routier. Les émissions des véhicules automobiles, contribuent à la pollution de l'air, dont différents composants sont des cancérigènes du groupe 1\* : gaz d'échappement des véhicules diesel, benzo(a)pyrène, benzène et 1,3-butadiène. Ces deux derniers sont connus pour leur lien causal avec la leucémie myéloblastique de l'adulte dans le cadre d'expositions professionnelles (4). Les concentrations en polluants des émissions du trafic automobile sont très importantes à proximité immédiate des routes, et diminuent graduellement en s'éloignant, pour se disperser au-delà de 500 mètres. En Europe, environ 10 % de la population réside à moins de 500 m d'une route à fort trafic (5). Une revue systématique de la littérature et méta-analyse récente regroupe des études évaluant le lien entre la proximité du domicile aux routes à fort trafic et la survenue de leucémies pédiatriques (6). Deux articles sont parus ce dernier trimestre, renforçant cette hypothèse. Le premier article rapporte les résultats d'une étude cas-témoin française sur l'incidence des leucémies chez les enfants résidant à proximité des routes à grande circulation. Le deuxième article analyse auprès d'une vaste cohorte suisse l'association entre l'incidence des leucémies et la proximité de la résidence au trafic automobile.

## Leucémie chez l'enfant vivant à proximité des routes à fort trafic : exposition au benzène.

### Etude GEOCAP, 2002-2007.

Houot J, Marquant F, Goujon S, Faure L, Honoré C, Roth MH, Hémon D, Clavel J. Residential Proximity to Heavy-Traffic Roads, Benzene Exposure, and Childhood Leukemia-The GEOCAP Study, 2002-2007. *Am J Epidemiol* 2015;182 (8):685-93.

### Résumé

L'étude cas-témoin française GEOCAP\* vise à analyser les causes environnementales des cancers pédiatriques et notamment le lien entre des facteurs environnementaux dont l'exposition résidentielle à la pollution automobile et le risque de leucémie chez l'enfant. Le recrutement des cas s'est fait à partir du registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE\*). Ainsi, la totalité des cas de leucémie infantile diagnostiqués en France métropolitaine entre 2002 et 2007 ont été inclus : 2275 cas de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL\*) et 418 cas de leucémie aiguë myéloïde (LAM\*). Les témoins, un échantillon représentatif de la population infantile française de 30 000 enfants a été constitué par l'Insee\* (7). Le lieu de résidence de chacun des enfants a été géo-localisé de façon anonyme et sans connaissance du statut cas ou témoin. Les expositions ont été évaluées par la proximité du domicile au trafic routier, et par la longueur cumulée des tronçons routiers autour du

domicile. Ces niveaux d'exposition ont été décidés à partir d'un modèle de dispersion de la pollution de l'air autour des routes (8). Les concentrations de dioxyde d'azote (NO<sub>2</sub>\*) ont été modélisées par l'Ademe\*. Pour l'Ile-de-France, les concentrations de benzène ont été fournies par AIRPARIF\*. Pour les habitations très proches du trafic, les concentrations de benzène ont été évaluées sur le réseau routier en utilisant les flux de circulation annuelle et des données de modélisation autour des routes. Les sujets ont été classés en fonction de leur exposition au benzène : <1,3 µg/m<sup>3</sup> (exposition médiane des témoins) ou ≥1,3 µg/m<sup>3</sup>. En Ile-de-France, l'exposition au NO<sub>2</sub> a été catégorisée en deux concentrations <35 µg/m<sup>3</sup> et ≥ 35 µg/m<sup>3</sup>. La fréquence des LAM\* est 30 % plus élevée chez les enfants habitant dans un rayon inférieur à 150 m des routes à fort trafic et lorsque la longueur cumulée des tronçons routiers dans ce rayon dépasse 256 m (OR\* 1,3 IC<sub>95%</sub>\* 1,0-1,8). En revanche, il n'y avait pas d'association entre les LAL et la distance et/ou la longueur cumulée des routes à fort trafic au voisinage des habitations. La survenue de LAM ou de LAL n'a pas été trouvée associée avec la concentration de NO<sub>2</sub>. En Ile-de-France, une concentration de benzène égale ou supérieure à 1,3 µg/m<sup>3</sup> est associée à la survenue de LAM (OR\* 1,6 IC<sub>95%</sub>\* 1,0-2,4), notamment chez les enfants dont l'habitat était le plus exposé au trafic, c'est à dire vivant avec au moins 260 m de routes à fort trafic à moins de 150 m du domicile, et dont la concentration moyenne annuelle en benzène au voisinage

de la résidence était supérieure à la valeur médiane observée en Ile-de-France (OR 2,2 IC<sub>95%</sub> 1,1-4,7).

### Commentaire

L'étude GEOCAP a mis en évidence une augmentation du risque de LAM chez les enfants avec la longueur des routes à fort trafic dans un rayon de 150 m de leur domicile, notamment chez ceux habitant en Ile-de-France, où il est montré que l'exposition au benzène liée au trafic automobile pourrait être l'une des explications de cette association. Cette association n'est pas observée pour les cas de LAL, qui est la leucémie la plus fréquente chez l'enfant (80 % des cas). Une de forces de GEOCAP est la disponibilité des données exhaustives de qualité à partir d'un registre national. Cette étude a été conçue pour éviter les biais de sélection par l'inclusion de tous les cas à partir du RNHE qui localise leurs adresses au moment du diagnostic, et en dérive l'exposition à la source environnementale soupçonnée d'induire une augmentation du risque de cancer. Une autre force de l'étude est l'inclusion d'un grand nombre de témoins, géocodés selon la même procédure que les cas pour prévenir les biais de sélection. La distance aux routes est mise à jour sans faire appel à la mémoire des parents, ce qui réduit le risque de recueil d'information déclarative, aussi bien pour les cas que pour les témoins. Cependant, la géolocalisation ne concerne que la résidence au moment du diagnostic. L'exposition prénatale et la résidence entre la naissance et le diagnostic ne sont pas recueillies, ce qui pourrait être source d'erreur pour un enfant fortement exposé par le passé. Une autre limite de l'étude est l'absence d'information sur les habitudes de vie, les expositions à l'intérieur des logements et le statut tabagique des parents. Mais les auteurs considèrent peu probable que la relation soit liée à d'autres facteurs de risque connus car les facteurs potentiels devraient être spécifiques à la LAM et plus prévalents dans les lieux à fort trafic. Il serait intéressant d'explorer si la distance et la longueur des tronçons routiers sont des marqueurs d'inégalités sociales. Les auteurs auraient pu ajuster les données sur un indicateur de déprivation sociale. Une étude cas-témoins précédente conduite par la même équipe avait trouvé une association entre le trafic automobile et la leucémie aigüe chez les enfants résidant à moins de 500 m des routes et en lien avec des fortes concentrations de NO<sub>2</sub> pour LAM et LAL (9). Il s'agissait d'une étude menée par des entretiens qui a donc pu comporter des biais de déclaration, et dont le nombre de cas et de témoins était moins important (763 cas et 1681 témoins). GEOCAP, avec une méthode plus robuste, apporte des nouvelles informations. Les enfants franciliens (les seuls pour lesquels l'exposition au benzène était disponible) exposés à un très important trafic routier et à une concentration de benzène supérieure à la médiane sont plus à risque de développer une LAM. Vu la complexité de la composition particulière des émissions automobiles, et de l'air en ville, il paraît difficile d'attribuer cet excès de risque au seul benzène.

### Cancer chez l'enfant vivant à proximité des tronçons autoroutiers : étude de cohorte suisse à échelle nationale

Spycher BD, Feller M, Rössli M, Ammann RA, Diezi M, Egger M, Kuehni CK. Childhood cancer and residential exposure to highways: a nationwide cohort study. *Eur J Epidemiol* 2015;23(3):203-21.

### Résumé

L'objectif de cette étude était d'évaluer le lien entre l'exposition au trafic automobile autoroutier à proximité du domicile et le cancer pédiatrique. Une vaste cohorte de tous les enfants de moins de 16 ans a été constituée à partir de deux recensements de la population suisse (1990 et 2000) constituant la base de la cohorte nationale suisse (CNS<sup>12</sup>). Les enfants ont été suivis depuis leur naissance jusqu'à fin 2008. Les cas incidents de tous les cancers -leucémies, LAL, lymphomes, tumeurs du système nerveux central (SNC\* et tous autres cancers)- ont été identifiés dans le registre suisse de cancers de l'enfant (RSCE<sup>13</sup>). Les deux bases des données, CNS et RSCE, ont été croisées pour identifier les cas incidents. L'exposition aux émissions des véhicules a été estimée en termes de distance entre la résidence (au moment du recensement et du diagnostic) et l'autoroute la plus proche, et par le nombre de voitures et camions circulants (volume du trafic). Le volume moyen de trafic d'un jour de semaine de 2005 a été utilisé comme référence d'exposition. L'incidence de cancer a été étudiée en analysant l'exposition au moment du recensement (modèle de Cox\*) et au moment du diagnostic (densité d'incidence\*). Pour le modèle de Cox, le suivi a commencé en 1990 et s'est arrêté si l'enfant avait un diagnostic de cancer, atteignait l'âge de 16 ans, émigrerait, décédait ou à la fin du suivi administratif en 2008. Ce modèle a inclus 2 096 402 enfants, dont 1783 cas de cancers (dont 532 leucémies, 326 lymphomes et 420 tumeurs du SNC<sup>14</sup>). Cette analyse a montré une association non-significative avec la leucémie (RR 1,43 IC<sub>95%</sub> 0,79-2,61). L'analyse de densité d'incidence par régression de Poisson a inclus tous les cas de cancer diagnostiqués entre 1985 et 2008 (dont 1367 leucémies, 574 lymphomes et 890 tumeurs du SNC). Les analyses ont été ajustées sur le sexe, l'âge et l'année au diagnostic. Les enfants habitant à moins de 100 m de l'autoroute avaient plus de risque (RR 1,57 IC<sub>95%</sub> 1,09-2,25) de développer une leucémie, notamment une LAL (1,64 IC<sub>95%</sub> 1,10-2,43) que ceux à 500 m ou plus. Ce risque était accru chez les moins de 5 ans (RR 1,92 IC<sub>95%</sub> 1,22-3,04 pour leucémie, et, 1,94 IC<sub>95%</sub> 1,18-3,20 pour LAL). Le risque de survenue de cancer (tous types confondus) était plus important chez les enfants de moins de 5 ans vivants à moins de 100m d'une autoroute (RR 1,54 IC<sub>95%</sub> 1,13-2,11). Aucune association significative n'est trouvée chez les plus âgés. Parmi les enfants vivant à moins de 500 m d'une route, le risque de survenue de lymphomes (RR 1,14 IC<sub>95%</sub> 1,04-1,25) augmente de façon significative avec le nombre de voitures (pour 10 000 véhicules additionnels/jour). La leucémie et les tumeurs du SNC n'ont pas montré de lien avec le volume du trafic. L'interaction entre le volume du trafic et la distance à la route la plus proche n'a pas montré de lien avec le développement du cancer.

## Commentaire

Cette étude menée sur une vaste cohorte suisse a montré une association entre la proximité de la résidence des routes à grande vitesse et le développement de leucémie et de LAL chez des enfants, notamment ceux de moins de cinq ans résidant à 100 m ou moins. Cette étude utilise des données existantes dans différentes bases de données nationales exhaustives, mises à jour de façon systématique et continue, ce qui permet de réduire le biais de sélection. Les registres de cancers sont exhaustifs, cependant, pour tenir compte des éventuelles différences dans l'enregistrement entre les cantons suisses, les analyses d'incidence ont été répétées en ajustant sur les cantons sans trouver de différence. Aussi, la géolocalisation des résidences était complète pour 98,5 % des enfants. Un autre avantage de la cohorte a été la possibilité de tenir compte de la modernisation du réseau routier en modifiant le statut d'exposition de l'enfant au cours du suivi. Pour les enfants enregistrés dans les deux recensements (1990 et 2000) avec deux adresses différentes, la dernière résidence a été prise en compte s'il y avait résidé pour plus de cinq ans. Pour réduire le risque d'erreur de classification dû aux changements d'adresse, les chercheurs ont analysé un sous-groupe d'enfants qui ont eu une résidence identique au moins les cinq années avant leur entrée dans la cohorte, qui montre des résultats similaires. Cette étude a été ajustée sur plusieurs facteurs de confusion (niveau d'urbanisation, niveau socio-économique du quartier, niveau d'études du chef de famille, nombre de personnes par foyer, nationalité, radiations ionisantes environnementales, distance aux lignes de haute tension les plus proches et force de champs électromagnétiques). Certaines limites méritent néanmoins d'être discutées. Dans cette étude, la proximité de la résidence à des tronçons routiers autres qu'autoroutiers n'a pas été analysée. Cependant, les données ont été ajustées au degré d'urbanisation ce qui pourrait corriger les émissions liées aux grandes villes. L'analyse réalisée en tenant compte de la résidence au moment du recensement est une force car elle est antérieure au diagnostic ce qui accroît le risque de ne pas mettre en évidence une relation et pourrait expliquer la relation plus marquée chez les enfants de moins de 5 ans (moins de déménagement, estimation plus précise). Cependant, et même si l'association n'est pas statistiquement significative pour cette analyse, elle a la même tendance que dans l'analyse de densité. Une limite est que l'année de référence d'exposition au trafic en termes de volume (2005) ne correspond pas à la durée totale du suivi (1985-2008) et suppose que le volume du trafic est constant dans le temps. La distance domicile-route, comme proxy de l'exposition, ne permet pas de distinguer entre les polluants individuels (monoxyde de carbone, dioxyde d'azote, particules ultrafines, benzène, hydrocarbures aromatiques polycycliques). Une augmentation du risque chez les plus petits enfants, pourrait indiquer qu'ils sont plus vulnérables aux expositions environnementales. Cette relation a été décrite dans quelques études, mais elle ne fait pas l'unanimité. Les auteurs décrivent une relation dose-réponse avec la distance aux routes prise comme variable linéaire, avec des RR\* supérieurs à 1 à moins de 100 m, et une diminution du risque entre 300-500 m qui peut s'expliquer

par les dispositifs muraux anti-bruit qui modifient les courants aériens des polluants.

## CONCLUSION GÉNÉRALE

Les leucémies sont les cancers les plus fréquents chez l'enfant. Différents facteurs environnementaux sont suspectés dans leur développement. Les deux articles analysés, décrivent une association positive entre la proximité à des routes à fort trafic et la survenue de leucémie pédiatrique. Le premier article, met en évidence un lien significatif de survenue de LAM chez les enfants vivants à moins de 150 m des tronçons à fort trafic, avec un sur-risque chez les enfants franciliens. Le deuxième article, mené sur une vaste cohorte suisse a montré une association entre la proximité à des routes à grande vitesse et le développement de leucémie et de LAL chez des enfants, notamment ceux de moins de cinq ans et vivant à moins de 100 m des routes à fort trafic.

La possibilité que l'exposition résidentielle à la circulation des enfants en bas âge soit associée à un risque de leucémie infantile, est une information à inclure dans les messages de prévention destinés au grand public, mais surtout aux professionnels responsables des services d'urbanisme et de planification des villes et des transports. Ces données confortent la nécessité de mesures visant à réduire l'exposition de la population aux émissions de véhicules. L'exposition résidentielle à la circulation pourrait être réduite en minimisant le développement de bâtiments à forte densité près des autoroutes et des artères d'agglomérations très fréquentées. Aussi, pour harmoniser les différents objectifs de santé publique, la promotion des moyens de transport alternatif, et l'accroissement du réseau de transport en commun non polluant devraient être intensifiés.

## GENERAL CONCLUSION

*Leukemia is the most common cancer in children. Several environmental factors are suspected to induce its development. Both articles show an increased risk of childhood leukemia associated with high road traffic exposure. The first article shows an increased incidence of acute myeloblastic leukemia in children living at 150 m from a high road, and the association was reinforced with children living in Ile-de-France. The second article found an association with acute lymphoblastic leukemia, in children living close to highways, especially those aged less than 5 years old.*

*The possibility that residential exposure to traffic is associated with an increased risk of childhood leukemia can inform precautionary health messages targeted to the general population and professionals responsible for community and public transport design. The professionals of Public health need to include public health goals when promoting alternative transport and non-polluting public transit network.*

## Lexique

**Ademe** : Agence de l'environnement et de la Maitrise de l'Energie

**Airparif** : Association indépendante créée en 1979, et agréée par le ministère Ministère de l'Environnement pour la surveillance de la qualité de l'air sur l'ensemble de l'Ile-de-France.

**Cancérogène pour l'homme** est une des classifications du CIRC. Groupe 1 : cancérogène pour l'homme ; Groupe 2A : probablement cancérogène pour l'homme ; Groupe 2B : peut-être cancérogène pour l'homme ; Groupe 3 : inclassable quant à sa dangerosité pour l'homme ; Groupe 4 : probablement non cancérogène pour l'homme. Etablie par des experts internationaux, cette classification n'a pas de caractère réglementaire mais apporte des informations utiles à l'évaluation pour de nombreux agents, en particulier ceux non répertoriés par la classification européenne.

**CNS** : cohorte nationale suisse : plateforme qui regroupe des données de naissance, socio-économiques, géo localisation du domicile, migration et mortalité

**Densité d'incidence** : nombre de nouveaux cas de cancer pour une période (t) divisé par la somme de personne-temps à risque pendant la période t. Cela suppose de connaître la population à risque et le nombre de cas survenus pour chaque période de temps.

**GEOCAP** : Etude cas-témoins basée sur la Géolocalisation des Cancers Pédiatriques, qui s'inscrit dans un programme de recherche sur les causes environnementales chez l'enfant de moins de 15 ans en France métropolitaine.

**IC95%** : L'intervalle de confiance (IC) à 95 % est un intervalle de valeurs qui ont une probabilité de 95 % de contenir la vraie valeur du paramètre estimé.

**Insee** : Institut national de la statistique et des études économiques

**LAL** : leucémie aiguë lymphoblastique

**LAM** : leucémie aiguë myéloïde

**Modèle de Cox** : méthode de régression multivariée au même titre que les modèles de régression logistique ou de régression linéaire, qui consiste à modéliser le phénomène que l'on étudie, c'est-à-dire la variable Y (variable dépendante) caractérisant l'événement par une fonction de plusieurs autres variables X (variables indépendantes) caractérisant les facteurs de risque et de confusion potentiels. Ce modèle permet la prise en compte simultanée de plusieurs variables pour expliquer la survenue d'un événement en tout ou rien.

**NO<sub>2</sub>** : dioxyde d'azote

**NO<sub>x</sub>** : oxydes d'azote

**OR** : Odds ratio, ou rapport de chances : correspond à la mesure statistique permettant d'évaluer l'association entre une exposition (ici le trafic automobile) et un effet (ici la leucémie).

**RNHE** : Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE)

**RR** : Risque relatif : Mesure le risque de survenue d'un événement (ici la leucémie) chez les enfants exposés par rapport à ceux non exposés au facteur d'intérêt (ici le trafic automobile).

**RSCE** : registre suisse des cancers de l'enfant

**SNC** : système nerveux central

## Publications de référence

1 **Institut national du cancer**. 2015. Les cancers en France, édition 2014. Collection Etat des lieux et des connaissances. Boulogne-Billancourt. <http://www.lesdonnees.e-cancer.fr/>

2 **Spector LG**. Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer. *Pediatr Clin North Am* 2015; **62**(1):11-25.

3. **Wiemels J**. New insights into childhood leukemia etiology. *Eur J Epidemiol* 2015;**30**(12):1225-7.

4 **IARC**. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Human. Vol. 100 F: chemicals agents and related occupations; 2012; 628 pages. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/PDFs/index.php>

5 **Entec**. Development of a methodology to assess population exposed to high levels of noise and air pollution close to major transport infrastructure. Final report for the European Commission; 2006: 131 pages. [http://ec.europa.eu/environment/air/transport/pdf/final\\_report\\_main.pdf](http://ec.europa.eu/environment/air/transport/pdf/final_report_main.pdf).

6 **Boothe V, Boehmer T, Wendel A et al**. Residential Traffic Exposure and Childhood Leukemia. *Am J Prev Med* 2014; **46**(4): 413-22.

**7 Semarge-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S et al.** Childhood leukemia around French nuclear power plants—the GEOCAP study, 2002-2007. *Int J Cancer* 2012;**131**(5):E769-E780.

**8 Fisher P, Hoek G, Van Reeuwijk H, et al.** Traffic-related differences in outdoor and indoor concentrations of particles and volatile organic compounds in Amsterdam. *Atmos Environ* 2000; **34**(22): 3713-3722.

**9 Amigou A, Semarge-faure C, Orsi L, et al.** Road traffic and childhood leukemia: the ESCALE study. *Environ Health Perspect* 2011; **119**(4):566-572.

*Une vaste étude danoise, cas-témoins, met en évidence une association statistiquement significative entre l'exposition à long terme à la pollution de l'air liée à la circulation automobile (NO<sub>x</sub> et NO<sub>2</sub>) à proximité du domicile et le risque de leucémie myéloïde aiguë chez l'adulte.*

#### Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt

#### Autres publications identifiées dans la période de veille :

**1 Filippini T, Heck JE, Malagoli C, et al.** A review and meta-analysis of outdoor air pollution and risk of childhood leukemia. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 2015;**33**(1):36-66.

*Les chercheurs ont fait une revue de la littérature et conduit une méta-analyse sur l'évaluation de l'association entre la pollution atmosphérique liée au trafic (NO<sub>2</sub> et benzène) et le risque de leucémie infantile. Le lien est confirmé, aussi bien pour la LAL (NO<sub>2</sub>) que la LAM (benzène) et est plus important pour cette dernière.*

**2 Carlos-Wallace FM, Zhang L, Smith MT, et al.** Parental, In Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 2016;**183**(1):1-14.

*Les auteurs ont fait une méta-analyse d'études épidémiologiques ayant trait à l'exposition des parents au benzène et autres solvants en milieu professionnel/domestique et la leucémie chez l'enfant. La survenue de leucémie infantile serait en association avec l'exposition au trafic routier et plusieurs indicateurs d'exposition au benzène surtout chez la mère. Le risque existe aussi bien pour la LAL que la LAM et est plus marqué pour cette dernière.*

**3 Malagoli C, Malavolti M, Costanzini S, et al.** Increased incidence of childhood leukemia in urban areas: a population-based case-control study. *Epidemiol Prev* 2015;**39**(4 Suppl 1):102-107.

*Il s'agit d'une étude cas-témoins basée sur la population pour évaluer la possibilité d'un excès de risque de leucémie infantile dans les zones urbaines, indépendamment de la pollution du trafic routier. Après ajustement pour le benzène et les particules, un risque est retrouvé pour l'urbanisation et l'habitat à proximité de décharges et sites de construction.*

**4 Raaschou-Nielsen O, Ketznel M, Harbo Poulsen A, et al.** Traffic-related air pollution and risk for leukaemia of an adult population. *Int J Cancer* 2016;**138**(5) :111-7.