



ACADÉMIE ROYALE DE MÉDECINE DE BELGIQUE

Établissement public fondé en 1841
Sous le Haut Patronage de Sa Majesté le Roi

Académie royale de Médecine de Belgique

Rapport de la Commission « Exposition aux pesticides et leucémies de l'enfant »

AVANT-PROPOS

Epidémiologie descriptive - Les cancers constituent la deuxième cause de mortalité chez les enfants de plus d'un an. Les leucémies sont les cancers les plus fréquents chez l'enfant (29%, principalement la leucémie lymphoblastique aiguë) et l'âge médian d'apparition est d'environ 5 ans. Si le nombre de cas de leucémies de l'enfant a augmenté durant la dernière décennie du 20^{ième} siècle, la tendance semble à présent moins marquée voire inversée. Au cours des dernières années, le taux d'incidence annuel se situait aux environs de 80 nouveaux cas en Belgique et de 140 aux Pays-Bas.

Etiologie – Les leucémies aiguës de l'enfant constituent un groupe hétérogène de proliférations néoplasiques de cellules de la moelle osseuse, et il est probable que ces pathologies ont des étiologies différentes. Elles sont provoquées par l'interaction complexe de facteurs génétiques et environnementaux naturels et artificiels (produits par l'homme). En raison de la complexité de cette interaction, il n'est pas facile de déterminer clairement le rôle des différents facteurs. Peu de facteurs de risque ont été identifiés ; ils incluent des facteurs génétiques, les radiations ionisantes, des altérations du système immunitaire et divers agents infectieux. D'autres facteurs ont été étudiés sans que leur contribution ne puisse être considérée comme établie. Les pesticides constituent un de ceux-ci avec, entre autres, l'exposition aux radiations ionisantes d'origine médicale, aux rayonnements non-ionisants, à la fumée de tabac, au benzène et aux composés alimentaires N-nitrosés.

Exposition – Il existe plusieurs fenêtres d'exposition potentielle aux pesticides : avant la conception (cellules germinales), in utero, et en post-natal. Les enfants peuvent être exposés aux pesticides de façon indirecte via l'exposition professionnelle et para-professionnelle des parents (« take-home exposure »), ou de façon directe suite à l'utilisation de pesticides à l'intérieur (domicile, école, autres) ou à l'extérieur (jardin, parc public, plaine de jeux, dérive suite au traitement de surfaces agricoles, etc.) des habitations, ou encore par la consommation d'aliments ou de boissons contaminées ainsi que par d'autres contacts (traitement d'animaux de compagnie, shampoing insecticide anti-poux, par exemple).

Pesticides – « Les pesticides regroupent des substances très hétérogènes, tant au niveau des caractéristiques physico-chimiques et du devenir dans l'environnement que des mécanismes d'action toxique et des nuisibles visés. La caractérisation des expositions professionnelles et environnementales à ces produits est donc un exercice intrinsèquement difficile tant au niveau qualitatif que quantitatif, en raison de l'évolution permanente du nombre de substances depuis les années 1950, mais aussi de leur nature (mise sur le marché de nombreuses nouvelles molécules et

interdictions d'autres [INSERM, 2013])». Certaines de ces substances persistent longtemps dans l'environnement et/ou dans l'organisme.

Combinaison des résultats d'études épidémiologiques - Les données épidémiologiques (études cas-témoins et études de cohortes) concernant une problématique bien spécifique peuvent être revues de façon systématique et les résultats des études indépendantes peuvent être combinés par l'application des techniques statistiques de méta-analyses (MA). Ces revues systématiques (RS) ont le grand intérêt de suivre une démarche rigoureuse d'analyse critique de la littérature, consistant à rassembler et à synthétiser toutes les études pertinentes (et parfois contradictoires) qui abordent un même problème afin de tirer une conclusion commune la plus complète possible. Les RS et MA offrent des synthèses de données scientifiques aussi objectives que possible et aident à comprendre les controverses de la littérature.

PESTICIDES ET LEUCEMIES DE L'ENFANT – SYNTHÈSE

La synthèse présentée ci-dessous porte essentiellement sur les résultats des MA publiées sur la relation entre une exposition des enfants aux pesticides (exposition domestique et via la profession des parents) et les leucémies de l'enfant, mais également sur les conclusions de travaux d'expertises française (INSERM) et européenne (European Science Advisory Network for Health [EuSANH], un réseau d'organismes scientifiques consultatifs en Europe).

Résultats des méta-analyses - Les études épidémiologiques concernant le lien entre l'exposition aux pesticides et les leucémies de l'enfant sont nombreuses et leurs résultats parfois discordants. Trois MA publiées entre 2009 et 2011 ont synthétisé les données épidémiologiques sur les leucémies de l'enfant en relation avec une *exposition professionnelle* des parents (Wigle et al., 2009 ; Van Maele-Fabry et al., 2010 ; Vinson et al., 2011). Les deux premières sont les plus complètes et ont analysé toutes les études (entre 25 et 31 études) portant sur la profession d'agriculteur ou toute autre profession impliquant une exposition potentielle à des pesticides. Différents paramètres ont été étudiés, parmi lesquels, le parent exposé (père, mère, les deux), la qualité des études épidémiologiques sélectionnées, les fenêtres d'exposition (bien ou mal définies ; avant, pendant, après la grossesse), le type de leucémie (non spécifié, lymphoïde, myéloïde), le type d'exposition (agricole, non-agricole), le type d'étude épidémiologique (cas-témoins, cohorte), le type de pesticide (insecticide, herbicide, fongicide). Les auteurs concluent à l'existence d'une association entre les leucémies de l'enfant et une exposition professionnelle maternelle prénatale dans les analyses combinant toutes les études ainsi que dans plusieurs analyses en sous-groupes. Les leucémies aiguës de type myéloïde seraient particulièrement concernées, mais cette dernière observation n'est basée que sur un petit nombre d'études. Les associations avec les expositions professionnelles paternelles sont plus faibles et moins cohérentes. Les résultats d'une MA récente confortent ces observations (Bailey et al., 2014). Après regroupement des données individuelles de 13 études cas-témoins, ces auteurs ont également rapporté un risque accru de leucémie lymphoïde aiguë après exposition paternelle en période de conception.

Les données épidémiologiques sur les leucémies de l'enfant en relation avec une *exposition domestique* ont également fait l'objet de trois MA (Turner et al., 2010 ; Van Maele-Fabry et al., 2011 ; Vinson et al., 2011). Différents paramètres ont été analysés dans les deux premières (portant sur 13 à 15 études), incluant, entre autres, la fenêtre critique d'exposition (avant la conception, durant la grossesse, durant l'enfance), la qualité des études épidémiologiques sélectionnées, le type de leucémie (non spécifié, lymphoïde, myéloïde), le lieu de l'exposition (intérieure, extérieure), le type de pesticide (insecticide, herbicide, fongicide). Les auteurs ont observé une augmentation significative du risque de leucémie (tous types confondus) en relation avec une exposition durant la grossesse ainsi que durant l'enfance. Cette augmentation de risque concernerait davantage l'exposition à l'intérieur, les insecticides, et la leucémie lymphoblastique aiguë. Une mise en garde s'impose toutefois concernant ces dernières observations, vu le faible nombre d'études disponibles.

Enfin des auteurs ont combiné les résultats d'études analysant le développement d'une leucémie chez des enfants dont le *domicile* avait été *traité par des professionnels de la lutte contre les parasites* et ce durant la grossesse de la mère. Une légère augmentation du risque de leucémie a été rapportée (Bailey et al., 2011).

Limitations et interprétation des études – Si toutes les MA basées sur une exposition professionnelle des parents ou sur une exposition domestique rapportent une augmentation du risque de leucémie tous types confondus, il convient de les interpréter avec prudence en raison des limitations inhérentes à la conception et à la mise en œuvre des études primaires qu'elles incluent. Ainsi, les travaux portant sur les expositions professionnelles des parents proviennent principalement d'études épidémiologiques menées chez des agriculteurs. De plus, elles sont rendues difficiles par la complexité des expositions (diversité des pesticides utilisés souvent en mélanges, ou variabilité selon les périodes de l'année et les cultures). L'absence de quantification « objective » des expositions est un autre point délicat. En effet, les données sur l'exposition sont presque toujours obtenues par questionnaire (souvent a posteriori), et non par une analyse de l'air ou d'un prélèvement biologique sur le sujet. Cette façon de procéder peut entraîner une sous-estimation ou une surestimation de l'exposition réelle et mettre à mal l'interprétation des résultats. De la même façon, cette limitation porte aussi sur les pesticides (substances actives) concernés. En effet, nombre d'études épidémiologiques se contentent de distinguer les individus « exposés » et « non exposés » aux pesticides de façon globale, sans précision de la famille de composés ou de la nature exacte de la substance active. Cette restriction est importante car, si certaines substances actives sont considérées comme cancérogènes, d'autres ne le sont pas ou n'ont pas encore fait l'objet d'une mise en évidence d'un effet dangereux pour la santé. La diversité des expositions au sein d'un même groupe, notamment en termes de fréquence, de durée ou d'intensité de l'exposition, de même que l'exposition à plusieurs substances entrant dans la formulation d'un pesticide voire à plusieurs pesticides différents de façon simultanée ou séquentielle, ainsi que l'absence de prise en compte d'autres facteurs de risque génétiques ou environnementaux (et/ou leur interaction) potentiellement confondants comme les radiations ionisantes, les polluants de l'air intérieur, les solvants, les particules fines ou les rayonnements solaires, sont autant de considérations qui limitent l'interprétation des résultats des études. Il faut aussi éviter de tirer des conclusions trop hâtives en termes de causalité. La question fondamentale de savoir s'il existe une relation causale entre l'exposition (des parents et/ou de l'enfant) aux pesticides et la leucémie de l'enfant reste controversée et matière à débat. Causalité ne signifie pas qu'une exposition aux pesticides entraîne nécessairement la leucémie ni que l'absence d'exposition éliminerait totalement le risque de cancer. On ne peut que se reposer sur l'évidence épidémiologique apportée par les études de cohortes ou « cas-témoins ». Les études de cohortes sont peu nombreuses à l'inverse des études cas-témoins. Celles-ci sont souvent affectées de biais divers tendant à surestimer le risque réel entre exposition et maladie. Enfin, l'interprétation des résultats des études doit tenir compte de la grande diversité des types de leucémie de l'enfant.

RESULTATS DE TRAVAUX D'EXPERTISES

La problématique des leucémies de l'enfant a été brièvement abordée dans le cadre du rapport de l'*expertise collective INSERM* sur « Pesticides et effets sur la santé ». Ce rapport d'expertise a conclu à l'existence d'une présomption forte d'un lien entre exposition aux pesticides et leucémie de l'enfant (INSERM, 2013).

La relation entre l'exposition aux pesticides et les leucémies de l'enfant a également été étudiée dans le cadre de l'EuSANH. Un avis élaboré conjointement par le *Conseil Supérieur de la Santé* de Belgique et le *Gezondheidsraad* des Pays-Bas a été émis au sujet du rôle des facteurs environnementaux (dont les pesticides) dans l'apparition et le développement de la leucémie de l'enfant. Cet avis, basé exclusivement sur les données méta-analytiques, aborde, entre autres, la

problématique de la causalité de la relation entre l'exposition professionnelle aux pesticides et les leucémies de l'enfant. A cet effet, le Comité a suivi explicitement les critères (force, cohérence, spécificité, temporalité, gradient biologique, plausibilité biologique) établis par Bradford Hill (1965) afin d'évaluer le plus objectivement possible l'évidence scientifique d'une causalité entre l'exposition aux pesticides et les leucémies de l'enfant. L'évaluation finale de ce Comité est que l'existence d'un lien entre l'exposition aux pesticides et les leucémies de l'enfant est jugée « possible à vraisemblable ».

RECOMMANDATIONS

Si l'existence d'un lien de causalité entre exposition aux pesticides et leucémies de l'enfant ne peut être formellement établie, l'ensemble des résultats présentés justifie un réel appel à la prudence et à la mise en application de méthodes adéquates de prévention. Dès lors, informer, prévenir voire éduquer les femmes en âge de procréer afin qu'elles prennent conscience du risque des pesticides, parmi d'autres facteurs environnementaux et comportementaux, est hautement souhaitable. Pour limiter au maximum le risque de leucémie de l'enfant, il est recommandé que l'exposition humaine aux pesticides soit aussi faible que possible non seulement pour les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes mais aussi pour leurs partenaires et leurs enfants. La bonne information de la population cible par les pouvoirs publics se révèle dès lors indispensable. Il convient de noter que la classification, l'emballage et l'étiquetage des pesticides résultent de décisions prises au niveau européen et que l'Académie royale de médecine n'a pas autorité en la matière.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Bailey HD, Armstrong BK, de Klerk NH, Fritschi L, Attia J, Scott RJ, Smibert E, Milne E; Aus-ALL Consortium (2011). [Exposure to professional pest control treatments and the risk of childhood acute lymphoblastic leukemia](#). *Int J Cancer* 129(7):1678-88.
- Bailey HD, Fritschi L, Infante-Rivard C, Glass DC, Miligi L, Dockerty JD, Lightfoot T, Clavel J, Roman E, Spector LG, Kaatsch P, Metayer C, Magnani C, Milne E, Polychronopoulou S, Simpson J, Rudant J, Sidi V, Rondelli R, Orsi L, Kang AY, 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(9):2157-72.
- Bradford Hill A (1965). The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 58: 295-300.
- European Science Advisory Network for Health [EuSANH] (2012). Childhood leukemia and environmental factors. Advisory report of the Superior Health Council of Belgium (report no.8548. Legal deposit no.:D/2012/7795/5. ISBN: 978-94-9054-230-6) and the Health Council of the Netherlands (publication no. 2012/33. ISBN: 978-90-5549-926-7) pp 71-77.
- Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale [INSERM] (2013). Pesticides – effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris.
- Turner MC, Wigle DT, Krewski D (2010). Residential pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 118(1): 33-41.
- Van Maele-Fabry G, Lantin A-C, Hoet P, Lison D (2010). Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Controls* 21(6):787-809.
- Van Maele-Fabry G, Lantin A-C, Hoet P, Lison D (2011). Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 37(1): 280-291.

Vinson F, Merhi M, Baldi I, Raynal H, Gamet-Payrastre L (2011). Exposure to pesticides and risk of childhood cancer: a meta-analysis of recent epidemiological studies. *Occup Environ Med* 68: 694-702.

Wigle DT, Turner MC, Krewski D (2009). A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect* 117(10): 1505-13.

Membres de la Commission : Geneviève Van Maele-Fabry (UCL), Corinne Charlier (ULg), Adelin Albert (ULg), Christiane Vermeylen (UCL), Jean-Pierre Bourguignon (ULg), Dominique Lison (UCL)