



HAL
open science

Rôle des expositions environnementales aux rayons ultraviolets naturels et aux pesticides liés aux activités agricoles dans l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant

Astrid Coste

► **To cite this version:**

Astrid Coste. Rôle des expositions environnementales aux rayons ultraviolets naturels et aux pesticides liés aux activités agricoles dans l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2017. Français. NNT : 2017SACLS354 . tel-01967607

HAL Id: tel-01967607

<https://theses.hal.science/tel-01967607v1>

Submitted on 1 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

NNT : 2017SACLS354

UNIVERSITÉ PARIS SACLAY- UNIVERSITÉ PARIS SUD
ÉCOLE DOCTORALE N°570
EDSP SANTÉ PUBLIQUE

Année 2017

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ PARIS-SACLAY
Spécialité : Santé Publique-Epidémiologie

Présentée et soutenue publiquement

Le 20 octobre 2017

par

Astrid COSTE

**RÔLE DES EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES
AUX RAYONS ULTRAVIOLETS NATURELS ET
AUX PESTICIDES LIÉS AUX ACTIVITÉS AGRICOLES
DANS L'INCIDENCE DES HÉMOPATHIES MALIGNES
DE L'ENFANT**

Directeur de thèse : Monsieur Denis HÉMON
Co-directrice : Madame Stéphanie GOUJON

JURY

Monsieur Alexis ELBAZ	Directeur de Recherche, UVSQ, Inserm	Président
Madame Cécile CHEVRIER	Chargée de Recherche, Université de Rennes, Inserm	Rapporteuse
Monsieur Alain MONNEREAU	Praticien hospitalier, Université de Bordeaux, Inserm	Rapporteur
Madame Agnès LEFRANC	Directrice de l'évaluation des produits réglementés, ANSES	Examinatrice
Monsieur Ben D. SPYCHER	Privatdozent, Université de Berne, ISPM	Examineur
Monsieur Denis HÉMON	Directeur de Recherche émérite, Université Paris-Descartes, Inserm	Directeur de thèse
Madame Stéphanie GOUJON	Ingénieur de Recherche, Université Paris-Descartes, Inserm	Co-directrice de thèse

Financements

Cette thèse a été financée par :

- Un contrat doctoral du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche de 2013 à 2016
- Une allocation doctorale de 4^{ème} année par la Fondation pour la Recherche Médicale de 2016 à 2017

Laboratoire d'accueil

Cette thèse a été préparée au sein de l'unité INSERM 1153

Centre de Recherche Epidémiologie et Statistique Sorbonne Paris Cité (CRESS)

Equipe Epidémiologie des cancers de l'Enfant et de l'Adolescent (EPICEA)

Hôpital Paul Brousse, Bâtiment 15/16

16 Avenue Paul Vaillant Couturier

94807 VILLEJUIF CEDEX

I. Remerciements

J'adresse tout d'abord mes sincères remerciements à mes deux directeurs de thèse, Denis Hémon et Stéphanie Goujon. A leur côté, j'ai pu approfondir l'analyse passionnante des facteurs de risque environnementaux des hémopathies malignes de l'enfant, commencée en M2 de Santé Publique, dans un cadre à la fois stimulant et bienveillant. Plus particulièrement, je souhaite souligner leur grande pédagogie lorsqu'il s'agissait de m'expliquer certaines subtilités statistiques et épidémiologiques. Chacun à sa façon m'a guidée et inspirée tout au long de ces quatre années, sans perdre patience et intérêt, malgré les difficultés qui ont parfois surgi. Je remercie également Jacqueline Clavel de m'avoir chaleureusement accueillie dans son équipe où il fait bon travailler, et de m'avoir fait confiance dans la conduite de ce projet.

Je voudrais exprimer toute ma gratitude à Monsieur Alexis Elbaz de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, ainsi que de m'avoir aidée dans le recueil des données du recensement général agricole. Merci à mes deux rapporteurs, Madame Cécile Chevrier et Monsieur Alain Monnereau, pour leurs retours très pertinents et constructifs. Enfin je tiens à remercier Madame Agnès Lefranc et Monsieur Ben Spycher d'avoir accepté d'être examinateurs, malgré la distance ou encore un emploi du temps très chargé.

Je suis reconnaissante à Mathieu Boniol et Jean-François Doré de nous avoir transmis les données du projet EUROSUN sur les rayonnements ultraviolets, ainsi que de leur intérêt et leurs retours constructifs sur ce travail. Je remercie sincèrement Perrine De Crouy-Chanel et Joëlle Le Moal de Santé Publique France pour notre collaboration très riche sur les méthodes de mesure de la proximité aux cultures. J'espère pouvoir continuer à suivre ce projet de près par la suite.

Je voudrais également remercier Josiane Warszawski, responsable des enseignements du Master 1 de Santé Publique à l'université Paris Sud, de m'avoir donné la possibilité d'assurer des TD et des TP pendant trois ans au sein du Master, ainsi que de m'avoir conseillée avec beaucoup de bienveillance tout au long du monitorat. Cette expérience a été passionnante et très formatrice, elle m'a permis de collaborer dans la bonne humeur avec d'autres doctorants, comme Sophie, Fabienne, Catherine, Emmanuel, Wen Lun, Eve et Gaëlle, que je remercie pour tous les bons moments partagés et pour leur soutien.

Merci à Audrey Bourgeois, Evelyne Przybilski, et plus récemment à Fabienne Renoirt pour leur grande gentillesse et leur aide précieuse et essentielle dans les nombreuses et parfois nébuleuses démarches administratives.

Je remercie Jean Bouyer, directeur de l'Ecole Doctorale de Santé Publique, pour sa grande bienveillance et son intérêt lors de nos échanges. Je lui suis reconnaissante, ainsi qu'à Audrey, d'avoir encouragé et soutenu le développement de l'association des doctorants et la mise en place des journées de l'école doctorale. Ces projets m'ont permis de rencontrer Lucile, Fanny, Pauline, Manik, Lucie, Natalia, Jean et Nasser et bien d'autres, que je remercie pour les moments passés aux cafés biblios, aux cafés franglish, etc...

Je remercie sincèrement tous les membres de l'Equipe EPICEA, qui, chacun avec sa personnalité, ont contribué à rendre l'ambiance de travail chaleureuse et joyeuse. Je garde des souvenirs inoubliables de certaines conversations au déjeuner, passionnantes et passionnées, traitant tout aussi bien de politique, d'art, de sport que d'expériences culinaires ou culturelles « bizâarres ». Merci en particulier à Cloé, Sofiène, les deux Nicolas, Latifa, Emilie, Judith, Tim, Lucie, Camille, Céline, Paula, Laure, Justine, Claire pour tous les rires et débats sans fin. J'ai bien sûr une pensée pour mes anciennes collègues doctorantes qui m'ont montré la voie, comme Jennifer, Roula, Claire et Audrey. Je n'oublie pas Laurent Orsi pour son aide dans la prise en main des données d'ESCALE et d'ESTELLE et son soutien bienveillant, ainsi qu'Helen Bailey, qui m'a toujours encouragée et aidée dans mes recherches de post-docs et avec qui j'ai partagé de nombreux plaisirs auditifs et gustatifs lors de nos sorties à la Philharmonie de Paris. Enfin, je remercie Fabienne Marquant, ma colocataire de bureau, qui est devenue au cours de ces années une « grande sœur ». Merci encore pour toutes les découvertes littéraires, statistiques, sasistiques et philosophiques, le soutien sans faille et l'écoute attentive.

Merci aux amis qui m'ont soutenue tout au long de cette période, notamment Elie, Floréale, et Benoît, les géographes qui savent toujours se trouver au bon endroit au moment où il faut, Flore, Gauthier, et Emma, mes piliers, les amis du master de santé publique, Soumaya, Bobette, Marie-Michèle, Zhen, Jeanne et Rachid, les voisins de la résidence Vivaldi, en particulier Elizabeth, Manon, Najeeth, Nastia, Lorenzo, mais aussi Oualid, Valérie, Laurélie, Claire, Ophélie, Virag et Eloïse et plein d'autres, trop nombreux pour que je les cite tous.

Je remercie spécialement Flavien, dont la présence à mes côtés a adouci la dernière ligne droite de cet intense marathon.

Enfin je remercie ma famille, en particulier mes parents et ma sœur, qui m'ont soutenue pendant ces longues années d'études au chemin assez biscornu, et qui ont patiemment attendu que je trouve le domaine qui me permettait de m'épanouir.

II. Table des matières

I. Remerciements	5
II. Table des matières	7
III. Résumé	11
IV. Abstract	13
V. Productions scientifiques issues du travail de thèse	14
VI. Recueils de données utilisés et effectués par la doctorante dans le cadre de ce travail de thèse	15
VII. Liste des tableaux	17
VIII. Liste des figures	19
IX. Liste des abréviations	20
Première Partie :	23
Problématique scientifique générale et objectifs	23
I. <u>Épidémiologie descriptive des hémopathies malignes de l'enfant</u>	25
II. <u>Facteurs de risque établis des hémopathies malignes de l'enfant</u>	31
III. <u>Facteurs de risque suspectés des hémopathies malignes de l'enfant</u>	32
III.A Les facteurs infectieux	32
III.B Les facteurs génétiques	33
III.C Les facteurs environnementaux	33
IV. <u>Objectifs de la thèse et approche générale</u>	39
Deuxième Partie :	43
Exposition aux rayons ultraviolets résidentiels et incidence des hémopathies malignes de l'enfant	43
I. <u>Introduction</u>	45
I.A UV et santé	45
I.A.1 Effets au niveau moléculaire et cellulaire	45
I.A.2 Expériences animales	46
I.A.3 Effet sur la santé humaine	46
I.B UV et hémopathies malignes	47
I.B.1 Chez l'adulte	47

I.B.2 Chez l'enfant	50
II. <u>Matériel général</u>	51
<i>II.A Les cas d'hémopathies malignes</i>	51
II.B Les communes	51
<i>II.C L'exposition aux rayons ultraviolets</i>	52
III. <u>Etude écologique de l'association entre l'exposition aux ultraviolets résidentiels et l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant en France entre 1990 et 2009</u>	53
<i>III. A Objectif de l'étude</i>	53
III.B Matériel et Méthodes	53
III.B.1 Estimation des populations à échelle communale	53
III.B.2 Estimation du nombre attendu de cas par commune et SIR	54
III.B.3 Mesure de l'association entre l'exposition aux UV et le risque d'hémopathies malignes	55
III.B.4 Puissance de l'étude	57
III.B.5 Plan d'analyses	58
III.C Résultats	61
III.C.1 Variations spatio-temporelles des UV	61
III.C.2 Description des cas d'hémopathies malignes inclus dans l'étude	65
III.C.3 Association entre l'exposition aux UV et le risque d'hémopathies malignes de l'enfant	66
III.D Discussion	77
III.D.1 Rappel des principaux résultats	77
III.D.2 Forces et limites de l'étude	77
IV. <u>Rôle des facteurs de risque individuels des LAL dans l'association entre les ultraviolets naturels résidentiels et le risque de leucémies aiguës lymphoblastiques à précurseur B</u>	80
<i>IV.A Objectifs de l'étude</i>	80
IV.B. Matériel et Méthodes	81
IV.B.1 Sélection des cas et des témoins	81
IV.B.2 L'exposition aux UV	84
IV.B.3 Sélection des facteurs de confusion potentiels et définitions des expositions	84
IV.B.4 Plan d'analyses	85
IV.C Résultats	87
IV.C.1 Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude	87
IV.C.2 L'exposition aux UV des cas et des témoins	88
IV.C.3 Association brute entre l'exposition résidentielle aux UV et les LAL-Pré B au moment de la naissance et du diagnostic	88
IV.C.4 Prévalence des variables candidates et leur association avec les LAL-Pré B et avec les UV chez les témoins	90
IV.C.5 Association entre l'exposition résidentielle aux UV et le statut cas-témoins après prise en	

compte des variables candidates	93
IV.D Discussion	95
IV.D.1 Rappel des principaux résultats	95
IV.D.2 Forces et limites de l'étude	95
V. <u>Discussion générale</u>	97
V.A Comparaison aux données de la littérature	97
V.B Conclusions générales	99
Troisième Partie :	
Exposition aux pesticides liés aux activités agricoles et incidence des hémopathies malignes de l'enfant	101
I. <u>Introduction</u>	103
<i>I.A Les voies d'exposition de la population générale</i>	105
I.B Pesticides et effets sur la santé	106
I.C Pesticides et hémopathies malignes	108
I.C.1 Chez l'adulte	108
I.C.2 Chez l'enfant	109
I.C.3 Etudes utilisant des données issues des recensements agricoles	111
I.C.4 Etudes utilisant des données d'occupation des sols et des données géolocalisées dans un système d'information géographique (SIG)	114
I.C.5 Etudes californiennes fondées sur un registre de l'utilisation des pesticides	116
I.D Présentation du Programme GEOCAP-AGRI et objectifs de l'étude	118
II. <u>Matériel et Méthodes</u>	119
<i>II.A Les cas d'hémopathies malignes de l'enfant</i>	119
II.B Estimation des populations à échelle cantonale	119
II.C Estimation du nombre de cas attendus par canton et SIR	119
II.D Surface totale des cantons	119
<i>II.E Mesure de l'intensité agricole par les données de recensement agricole (RA)</i>	120
<i>II.F Puissance de l'étude</i>	122
II.G Plan d'analyses	123
III. <u>Résultats</u>	126
III.A Variations spatio-temporelles de la SAU totale et de la SAU par culture	126
III.A.1 Variations spatiales	126
III.A.2 Corrélation entre les cultures	132
III.A.3 Variations temporelles	133
III.B Description des cas d'hémopathies malignes inclus dans l'étude	135

<i>III.C Association entre l'intensité de l'activité agricole et l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant</i>	135
III.C.1 Association entre la part de SAU totale et les hémopathies malignes de l'enfant	135
III.C.2 Association entre la part de SAU en cultures permanentes (vigne et arboriculture) et les hémopathies malignes de l'enfant	138
III.C.3 Association entre la part de SAU en terres labourables (céréales, oléagineux, maraîchage, cultures industrielles et fourrages) et les hémopathies malignes de l'enfant	142
III.C.4 Stabilité de l'association trouvée avec les oléagineux et les céréales par grande période et après ajustement sur d'autres cultures	149
IV. <u>Discussion</u>	151
IV.A Premiers résultats	151
IV.B Forces, limites de l'étude et perspectives	151
IV.C Comparaisons aux données de la littérature	155
IV.D Conclusions	158
Quatrième Partie :	159
Conclusions générales et perspectives	159
I. <u>Conclusions</u>	161
II. <u>Perspectives</u>	162
Cinquième Partie :	165
Bibliographie	165
Sixième Partie :	179
Annexes	179
<u>Annexe A</u>	181
<u>Annexe B</u>	182
<u>Annexe C</u>	183
<u>Annexe D</u>	184
<u>Annexe E : Articles publiés et soumis relatifs à la thèse</u>	185

III. Résumé

La première partie de ce travail s'intéressait à l'association écologique entre l'exposition résidentielle aux UV et l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant (HME). Elle a été réalisée à partir des observations du Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) faites sur une longue période, 1990-2009, et sur l'ensemble de la France métropolitaine (9 082 cas de leucémies aiguës (LA) et 3 563 cas de lymphomes). Les données de l'exposition aux UV résidentiels étaient issues de la base EUROSUN et estimées à partir de données satellites. La moyenne quotidienne d'exposition aux UV résidentiels sur l'ensemble de la période 1988-2007 à l'échelle communale (36 326 unités), variant de 85,5 à 137,8 J/cm², a été choisie comme mesure de l'exposition. Un modèle de régression de Poisson a été considéré pour étudier l'association entre l'incidence des HME et l'exposition résidentielle aux UV. Une incidence plus élevée des leucémies aiguës lymphoblastiques à précurseurs B (LAL-Pré B) a été observée uniquement dans les trois déciles les plus exposés aux UV, et de manière plus marquée pour les moins de 5 ans. Même si la log-linéarité n'était pas rejetée, un modèle linéaire à seuil correspondant à une pente de 1,24 [1,14-1,36] pour une augmentation de 25 J/cm² au-delà de 100 J/cm², semblait plus adapté. Des analyses complémentaires ne montraient pas de modification de l'association après une stratification par période ; par tranche d'unité urbaine ; par grande région, et par un indicateur communal de disparité socio-économique.

Une deuxième étude sur les UV a été conduite pour prendre en compte le rôle de facteurs individuels soupçonnés d'être associés aux LAL dans l'association observée au niveau écologique. Cette étude a également permis de considérer l'exposition résidentielle aux UV au moment de la naissance. Les données individuelles sur les facteurs de risque de LAL provenaient de deux études cas-témoins en population générale, l'enquête ESCALE (2003-2004) et l'enquête ESTELLE (2010-2011). Ces enquêtes nationales fondées sur des interviews incluaient au total 1 511 cas de LA âgés de moins de 15 ans et 3 102 témoins. En poolant les deux études, l'OR entre les UV au diagnostic et les LAL-Pré B était de 1,27 [1,08-1,48] pour les 3 derniers déciles d'exposition aux UV (UV>105,5 J/cm²) comparés aux autres (UV≤105,5 J/cm²). En considérant l'exposition aux UV à la naissance, l'association n'était pas différente. Après prise en compte des facteurs de confusion et effets modificateurs potentiels, l'association entre les UV résidentiels et les LAL-Pré B n'était pas modifiée.

La dernière partie se penchait sur une exposition peu étudiée : l'exposition résidentielle aux pesticides liés aux activités agricoles. Cette étude écologique, réalisée à l'échelle des 3 660 cantons de France métropolitaine, s'appuyait sur 10 994 cas de LA et 4 301 cas de lymphomes sur la période 1990-2013 (RNHE). L'intensité de l'activité agricole dans le canton de résidence au moment du diagnostic a été choisie comme proxy de l'exposition aux pesticides d'origine agricole. Cette intensité a été mesurée à partir des données cantonales du Recensement général Agricole de 2000. Aucune association n'a été mise en évidence entre les HME et la part de Surface Agricole Utilisée (SAU) totale. Les analyses par culture montraient une association entre l'intensité de cultures en oléagineux et l'incidence des LAL (SIRR=1,06 [1,01-1,12] pour une augmentation de 10% de la part de SAU en oléagineux) et des lymphomes de Burkitt (SIRR=1,21 [1,05-1,39]). L'incidence des lymphomes de Hodgkin était plus élevée dans les cantons ayant une forte activité céréalière. Une association négative était suggérée entre les cultures maraîchères et industrielles et l'incidence des lymphomes non hodgkiniens, hors Burkitt.

IV. Abstract

The first part of the thesis addressed the ecological associations between residential UV exposure at diagnosis and the incidence of types and subtypes of childhood hematological malignancies (CHM) in France, over a long time period. The 9,082 cases of acute leukemia (AL) and 3,563 cases of lymphoma diagnosed before the age of 15 years from 1990 to 2009 were provided by the French national registry of childhood hematological malignancies (RNHE). UV data from 1988 to 2007 were extracted from the EUROSUN database and estimated from satellites data at the Commune level (36,326 units). The average of daily UV radiation was used as the metric for UV exposure and ranged from 85.5 to 137.8 J/cm² in the French Communes. Poisson regression model was considered to study the association between CHM incidence and residential exposure to UV. A significant higher incidence rate of the precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia (PBC-ALL) was observed only in the three deciles most exposed to UV. Further analysis of PBC-ALL in the young children suggested a better fit of a threshold model, with the risk increasing above 100 J/cm² (SIRR (slope) was 1.24 (95 % CI 1.14–1.36) for a 25 J/cm² increase in residential UV exposure). The results remained stable in analyses stratifying by deprivation index or degree of urbanization of the Communes.

In a second step, we investigated the influence of highly suspected individual risk factors for ALL on the association between UV and PBC-ALL. Residential UV exposure at the time of birth was also considered and its association with CHM was evaluated. Individual data collected by interviews in the ESCALE (2003-2004) and ESTELLE (2010-2011) nationwide case-control studies, which included 1,511 cases of leukemia aged less than 15 years and 3,102 population controls, were analyzed. In the pooled analysis, UV exposure at diagnosis was associated with PBC-ALL (OR=1.27 [1.08-1.48]) for the 3 deciles most exposed to UV (UV>105.5 J/cm²) compared to the other deciles (UV≤105.5 J/cm²). Considering UV exposure at the Commune of residence at birth rather than at diagnosis yielded almost identical results as both exposure variables were strongly correlated. Taking into account the suspected ALL risk factors did not modify the association between residential UV exposure and PBC-ALL in the pooled study.

The last part of this work focused on a not yet well studied exposure: the residential exposure to agricultural pesticides. The 10,994 cases of AL and the 4,301 cases of lymphomas diagnosed among children less than 15 years old by the RNHE over the period 1990-2013 were included in an ecological study conducted at the Canton level (3,660 units). Intensity of agricultural activities by Canton was used as a proxy of residential agricultural pesticides exposure. This proxy was estimated from the 2000 French agricultural census data. No associations were found between the part of total agricultural area and incidence of CHM. Analyses by types of crops showed a significant ecological association between oilseeds and ALL (SIRR=1.06 [1.01-1.12] for a 10% increase in the part of oilseeds area) and Burkitt lymphoma (SIRR=1.21 [1.05-1.39] for a 10% increase in the part of oilseeds area). The incidence of Hodgkin's lymphoma was higher in Cantons with a high intensity of cereals cultures. A negative association between the incidence of non-Hodgkin non-Burkitt lymphomas and the intensity of fruit/vegetable and industrial crops was also suggested.

V. Productions scientifiques issues du travail de thèse

Travaux relatifs à la thèse

Articles publiés

Coste A, Goujon S, Boniol M, Marquant F, Faure L, Doré JF, Hémon D, Clavel J. Residential exposure to solar ultraviolet radiation and incidence of childhood hematological malignancies in France. *Cancer Causes Control*. 2015 Sep; 26(9):1339-49.

Coste A, Hémon D, Orsi L, Boniol M, Doré JF, Faure L, Clavel J, Goujon S. Residential exposure to ultraviolet light and risk of precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia: assessing the role of individual risk factors, the ESCALE and ESTELLE studies. *Cancer Causes and Control* 2017 Aug. doi: 10.1007/s10552-017-0936-5.

Article en préparation

Proximity to agricultural crops and incidence of childhood hematological malignancies in France

Communications orales

International Society for Environmental Epidemiology, 2015 Sao Paulo:
Residential exposure to solar ultraviolet radiation and incidence of childhood hematological malignancies in France 1990-2009

Congrès Adelf-Epiter, Rennes 2016: Ultraviolets naturels et leucémies aiguës lymphoblastiques à précurseurs B chez l'enfant- France

Communication affichée

International Society for Environmental Epidemiology, 2016 Rome:
Residential exposure to UV and Risk of Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia: assessing the role of individual risk factors, ESCALE and ESTELLE studies

Travaux parallèles à la thèse

Demoury C, Marquant F, Ielsch G, Goujon S, Debayle C, Faure L, **Coste A**, Laurent O, Guillevic J, Laurier D, Hémon D, Clavel J. Residential Exposure to Natural Background Radiation and Risk of Childhood Acute Leukemia in France, 1990-2009. *Environ Health Perspect*. 2017 Apr;125(4):714-720.

VI. Recueils de données utilisés et effectués par la doctorante dans le cadre de ce travail de thèse

RNHE : Cette thèse a nécessité l'utilisation des données du Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) pour la première partie de ce travail qui portait sur les ultraviolets (UV), et qui prenait en compte tous les cas de leucémies aiguës (LA) et de lymphomes sur la période 1990-2009 (9 082 LA et 3 563 lymphomes) dans l'étude écologique et les cas de LA pour les enquêtes ESCALE (2003-2004) et ESTELLE (2010-2011) dans l'étude cas-témoins poolée. La deuxième partie sur les pesticides agricoles s'appuyait également sur les données du RNHE, cette fois sur la période 1990-2013, avec 10 994 cas de LA et 4 301 cas de lymphomes. De nombreux échanges avec la coordinatrice du registre Laure Faure et des mises à jour régulières des données ont été effectuées, afin d'avoir le maximum de cas pour nos périodes d'études et de bien identifier les différents types et sous-types d'hémopathies malignes à inclure.

ESCALE et ESTELLE : Pour la deuxième partie de l'étude sur les UV, nous avons utilisé les données de deux enquêtes cas-témoins réalisées antérieurement par l'équipe EPICEA, ESCALE (2003-2004) d'une part, et ESTELLE (2010-2011) d'autre part, avec des indicateurs de différentes expositions individuelles déjà construits et décrits dans les publications précédentes. Afin de pooler les deux études, un travail d'harmonisation de certaines variables a été effectué en concertation avec les investigateurs des études.

INSEE et DGI : Les données de population par commune, âge et sexe nécessaires dans nos études écologiques sur les UV ont été recueillies à partir des recensements de populations réalisés par l'Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE).

Nous avons également eu recours aux données du recensement de 1999 de l'INSEE et aux données de la Direction Générale des Impôts (DGI) de 2001 pour construire l'indicateur contextuel de disparité socio-économique français Fdep99, à partir des estimations du taux de chômage, de la part d'ouvriers, de la part de bacheliers et du revenu médian par unité de consommation, à échelle communale.

EUROSUN : Les données d'exposition aux rayons UV ont été obtenues à partir de la base EUROSUN. Le projet européen EUROSUN a été initié par Peter Boyle en 2007 et est coordonné par Mathieu Boniol. La base EUROSUN contient l'estimation du niveau de radiation UV pour chaque point d'une grille de 5x5 km. Pour les besoins de notre étude, Mathieu Boniol a ensuite attribué pour chaque commune française une valeur d'UV aux coordonnées de la mairie en prenant le point de la grille EUROSUN le plus proche de la mairie. Finalement, nous disposons d'une moyenne des rayonnements UV quotidiens par commune pour quatre grandes périodes de cinq ans (1988-1992, 1993-1997, 1998-2002 et 2003-2007).

RA : La dernière partie de ce travail est consacrée à l'exposition résidentielle aux

pesticides liés aux activités agricoles. Cette exposition a été estimée à partir d'un proxy qui mesurait l'intensité de l'activité agricole proche du lieu de résidence. De nombreuses réflexions ont été menées sur la construction de cet indicateur au sein d'un groupe de travail entre l'équipe EPICEA de l'INSERM et le Département Santé Environnement (DSE) de Santé Publique France (anciennement InVS). Ce groupe de travail a abouti à la mise en place d'une collaboration dans le cadre du programme GEOCAP-AGRI qui se déroule en plusieurs étapes. La thèse présente la première partie de cette collaboration avec l'utilisation des données du Recensement général Agricole (RA) pour mesurer l'intensité de l'activité agricole dans le canton de résidence. Cette collaboration a permis la levée du secret statistique sur ces données, mais malheureusement l'accès aux données détaillées et complètes pour les trois recensements agricoles de notre période d'étude (1988, 2000, 2010) n'a pas été possible avant le rendu du manuscrit de thèse. Nous avons donc travaillé uniquement sur les données cantonales complètes pour des catégories agrégées de cultures en 1988 et 2000. Ces données cantonales ont été homogénéisées sur les données de population de l'INSEE de la période 1990-2013.

En dehors de cette première étude écologique utilisant les données du RA, j'ai participé à la mise en place de la méthodologie de la deuxième partie individuelle du programme GEOCAP-AGRI, qui s'appuiera sur des indicateurs de proximité à une activité agricole plus précis que le RA et construit par le DSE. L'indicateur combine des données du RA, de la base Corine Land Cover et du Registre Parcellaire Graphique. Ces données d'exposition permettront d'estimer la vraisemblance de la proximité d'une activité agricole au voisinage de la résidence des sujets du programme GEOCAP pour la période 2002-2013 (cas du Registre National des Cancers de l'Enfant et d'un échantillon de 5000 témoins par an). Cette étude consiste à étudier l'association d'expositions environnementales sur l'incidence des cancers de l'enfant en s'appuyant sur la géolocalisation des résidences des cas au moment du diagnostic et de témoins contemporains, représentatifs de la population française des sujets de moins de 15ans.

VII. Liste des tableaux

TABLEAU 1 : INCIDENCE DES LEUCEMIES DE L'ENFANT ENTRE 2006 ET 2010 EN FRANCE METROPOLITAINE.....	26
TABLEAU 2 : INCIDENCE DES LYMPHOMES DE L'ENFANT ENTRE 2006 ET 2010 EN FRANCE METROPOLITAINE.....	29
TABLEAU 3 : EXPOSITION JOURNALIERE MOYENNE AUX UV DANS LES 36 326 COMMUNES FRANÇAISES SUR LA PERIODE 1988-2007.....	61
TABLEAU 4: NOMBRE DE CAS D'HEMOPATHIES ENTRE 1990 ET 2009 D'APRES LE RNHE	65
TABLEAU 5 : INCIDENCE DES LEUCEMIES AIGUËS DE L'ENFANT (AGES 0-14) PAR DECILE D'EXPOSITION AUX RADIATIONS D'UV (FRANCE, 1990-2009)	68
TABLEAU 6 : ASSOCIATION ENTRE EXPOSITION AUX RADIATIONS D'UV ET INCIDENCE DES LAL-PRE B PAR GROUPE D'AGE AU DIAGNOSTIC (FRANCE, 1990-2009).....	69
TABLEAU 7: INCIDENCE DES LYMPHOMES DE L'ENFANT (AGES 0-14) PAR DECILE D'EXPOSITION AUX RADIATIONS D'UV (FRANCE, 1990-2009)	72
TABLEAU 8 : ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX UV ET L'INCIDENCE DES LAL-PRE B DIAGNOSTIQUEES AVANT L'AGE DE 5 ANS EN FRANCE SUR 1990-2009 PAR SOUS- PERIODE ET DANS 5 GRANDES REGIONS	74
TABLEAU 9 : INCIDENCE DES LAL-PRE B DE MOINS DE 5 ANS DANS LES DIFFERENTES TRANCHES D'UNITES URBAINES ET ASSOCIATION AVEC L'EXPOSITION AUX UV (1990- 2009).....	75
TABLEAU 10 : INCIDENCE DES LAL-PRE B DE MOINS DE 5 ANS DANS LES DIFFERENTES CATEGORIES D'UN INDICATEUR SOCIO-ECONOMIQUE ET ASSOCIATION AVEC L'EXPOSITION AUX UV (1990-2009)	76
TABLEAU 11: COMPARABILITE DES CAS ET DES TEMOINS EN CONSIDERANT DES FACTEURS SOCIO-DEMOGRAPHIQUES (ETUDE POOLEE ESCALE+ESTELLE)	87
TABLEAU 12: ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX UV AU DIAGNOSTIC ET A LA NAISSANCE ET LE RISQUE DE LAL-PRE B (ETUDE POOLEE ESCALE+ESTELLE)	89
TABLEAU 13: CONCORDANCE ENTRE LES UV AU DIAGNOSTIC ET LES UV A LA NAISSANCE CHEZ LES CAS ET LES TEMOINS.....	90
TABLEAU 14: ASSOCIATION ENTRE LES VARIABLES CANDIDATES ET LES LAL-PRE B	91
TABLEAU 15 : ASSOCIATION ENTRE LES VARIABLES CANDIDATES ET L'EXPOSITION AUX UV RESIDENTIELS DANS L'ECHANTILLON DES TEMOINS	92
TABLEAU 16: ASSOCIATION ENTRE L'EXPOSITION AUX UV RESIDENTIELS ET LES LAL-PRE B APRES AJUSTEMENT SUR LES VARIABLES CANDIDATES.....	94
TABLEAU 17 : GRANDES FAMILLES CHIMIQUES DES PESTICIDES ET LEUR CIBLE PRINCIPALE (SOURCE : SYNTHÈSE DE L'EXPERTISE COLLECTIVE DE L'INSERM, 2013)	104
TABLEAU 18 : ETUDES UTILISANT DES DONNEES DE RECENSEMENT AGRICOLE COMME PROXY DE L'EXPOSITION AUX PESTICIDES AGRICOLES - ASSOCIATION AVEC LES HME	113
TABLEAU 19: ETUDES UTILISANT DES DONNEES D'OCCUPATION DES SOLS DANS UN SIG - ASSOCIATION AVEC LES HME	115
TABLEAU 20 : ETUDES CALIFORNIENNES FONDEES SUR UN REGISTRE DE L'UTILISATION DES	

PESTICIDES - ASSOCIATION AVEC LES HME	117
TABLEAU 21 : CATEGORIES DE CULTURES CONSIDEREES DANS L'ETUDE D'INCIDENCE (DONNEES DU RA 2000)	122
TABLEAU 22 : DISTRIBUTION TOTALE ET PAR CULTURE DE LA SAU (EN HA) ET DE LA PART DE LA SAU (%) DANS LE CANTON, D'APRES LE RA 2000 (3 660 CANTONS)	126
TABLEAU 23 : DEFINITION DES CATEGORIES D'EXPOSITION POUR LES VARIABLES ETUDIEES (CF. PARAGRAPHE II.G)	130
TABLEAU 24 : CORRELATION DE SPEARMAN ENTRE LES PARTS DE SAU TOTALE ET PAR CULTURE.....	132
TABLEAU 25 : EFFECTIF DES CAS DU RNHE POUR LA PERIODE 1990-2013	135
TABLEAU 26 : INCIDENCE DES LEUCEMIES AIGUËS DE L'ENFANT (AGES 0-14) PAR CATEGORIE D'EXPOSITION A L'ACTIVITE AGRICOLE A ECHELLE CANTONALE (FRANCE, 1990-2013).....	136
TABLEAU 27 : INCIDENCE DES LYMPHOMES DE L'ENFANT (AGES 0-14) PAR CATEGORIE D'EXPOSITION A L'ACTIVITE AGRICOLE A ECHELLE CANTONALE (FRANCE, 1990-2013)...	137
TABLEAU 28 : INCIDENCE DES HME DE L'ENFANT (AGES 0-14) PAR CATEGORIE D'EXPOSITION A L'ACTIVITE VITICOLE A ECHELLE CANTONALE (FRANCE, 1990-2013)	140
TABLEAU 29 : INCIDENCE DES HME (AGES 0-14) PAR CATEGORIE D'EXPOSITION A L'ACTIVITE ARBORICOLE A ECHELLE CANTONALE (FRANCE, 1990-2013).....	141
TABLEAU 30 : INCIDENCE DES HME (AGES 0-14) PAR CATEGORIE D'EXPOSITION A L'ACTIVITE CEREALIERE A ECHELLE CANTONALE (FRANCE, 1990-2013).....	143
TABLEAU 31 : INCIDENCE DES HME (AGES 0-14) PAR CATEGORIE D'EXPOSITION AUX OLEAGINEUX A ECHELLE CANTONALE (FRANCE, 1990-2013)	144
TABLEAU 32 : INCIDENCE DES HME (AGES 0-14) PAR CATEGORIE D'EXPOSITION A L'ACTIVITE MARAICHERE A ECHELLE CANTONALE (FRANCE, 1990-2013)	146
TABLEAU 33 : INCIDENCE DES HME (AGES 0-14) PAR CATEGORIE D'EXPOSITION AUX CULTURES INDUSTRIELLES A ECHELLE CANTONALE (FRANCE, 1990-2013)	147
TABLEAU 34 : INCIDENCE DES HME (AGES 0-14) PAR CATEGORIE D'EXPOSITION AUX FOURRAGES A ECHELLE CANTONALE (FRANCE, 1990-2013).....	148
TABLEAU 35 : INCIDENCE DES LAL ET LNH-BU PAR CATEGORIE D'EXPOSITION AUX OLEAGINEUX STRATIFIEE SUR DEUX GRANDES PERIODES	150

VIII. Liste des figures

FIGURE 1 : INCIDENCE DES LEUCEMIES AIGUËS SELON L'AGE, D'APRES LES DONNEES DU RNHE	27
FIGURE 2 : INCIDENCE DES LYMPHOMES SELON L'AGE, D'APRES LES DONNEES DU RNHE..	30
FIGURE 3 : FORESTPLOT (OR ET INTERVALLES DE CONFIANCE A 95%) RESUMANT LES PRINCIPALES ENQUETES CAS-TEMOINS SUR LNH ET UV CHEZ L'ADULTE.....	48
FIGURE 4 : ZONES GEOGRAPHIQUES CORRESPONDANT AUX INDICATIFS TELEPHONIQUES DES LIGNES FIXES FRANÇAISES	58
FIGURE 5: DISTRIBUTION DES COMMUNES DE FRANCE SELON LEUR MOYENNE D'UV (A ET B) (1988-2007)	62
FIGURE 6 : VARIATIONS SPATIALES DES VALEURS MOYENNES 1988-2007 DES UVA ET UVB DANS LES COMMUNES FRANÇAISES	62
FIGURE 7 : REPRESENTATION PAR BOXPLOT DE LA DISTRIBUTION DES UV DANS LES 36 326 COMMUNES FRANÇAISES, PAR PERIODE DE 5 ANS (MOYENNE JOURNALIERE)	63
FIGURE 8 : VARIATIONS SPATIALES DES VALEURS JOURNALIERES MOYENNES DES UV (A ET B) DANS LES COMMUNES FRANÇAISES (1988-2007)	64
FIGURE 9 : VALEUR DU CRITERE D'AKAIKE SELON LA VALEUR DU SEUIL (EN UV) CHOISIE POUR LE MODELE LOG-LINEAIRE A SEUIL	70
FIGURE 10 : SIR DES CAS DE LAL-PRE B DIAGNOSTIQUES AVANT L'AGE DE 5 ANS EN FRANCE ENTRE 1990 ET 2009 EN FONCTION DE L'EXPOSITION AUX UV DE LA COMMUNE DE RESIDENCE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC.....	70
FIGURE 11: SELECTION DES CAS DE LA DANS LES ETUDES CAS-TEMOINS ESCALE (2003-2004) ET ESTELLE (2010-2011).....	82
FIGURE 12 : EVOLUTION DES PRODUITS DEPUIS LES ANNEES 1900.....	105
FIGURE 13 : VARIATIONS SPATIALES DE LA PART DE LA SAU TOTALE DANS LE CANTON, D'APRES LE RA 2000, SUR LES 3 660 CANTONS FRANÇAIS.....	127
FIGURE 14 : VARIATIONS SPATIALES DE LA PART DE LA SAU PAR CULTURE DANS LE CANTON, D'APRES LE RA 2000, SUR LES 3 660 CANTONS	128
FIGURE 15 : VARIATIONS SPATIALES DE LA PART DE LA SAU PAR CULTURE DANS LE CANTON, D'APRES LE DECOUPAGE DE L'EXPOSITION CHOISI POUR CETTE ETUDE (CF. PARAGRAPHE II.G)	131
FIGURE 16 : EVOLUTION EN SURFACE BRUTE DE LA VIGNE A L'ECHELLE CANTONALE ENTRE 1988 ET 2000.....	134

IX. Liste des abréviations

ARMINES : structure de recherche contractuelle créée par MINES Paris Tech

CEM-EBF : Champs électromagnétiques à extrêmement basse fréquence

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer

CLIC : Childhood Leukemia International Consortium

DDT : Dichlorodiphényltrichloroéthane, pesticide organochloré

EPICEA : équipe INSERM « Epidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent » dirigée par J. Clavel

Fdep99 : Indice de défaveur français estimé à partir du recensement de 1999 de l'INSEE

GEOCAP : GEOlocalisation des Cancers Pédiatriques (programme de recherche de l'équipe EPICEA)

HME : Hémopathies malignes de l'enfant

INSEE : Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques

INSERM : Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale

InVS, maintenant Santé Publique France : Institut National de Veille Sanitaire

iPRI : International Prevention Research Institute

LA : leucémie aiguë

LA-Bu : leucémie de Burkitt

LAL : leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : leucémie aiguë myéloïde

LAL-Pré B : leucémie aiguë lymphoblastique à précurseurs B

LAL-T : leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T

LH : lymphome de Hodgkin

LNH : lymphome non hodgkinien

LNH-sans Bu : lymphome non hodgkinien sans Burkitt

LNH-Bu : lymphome de Burkitt

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odds-ratio

RA : Recensement général Agricole

RNHE : Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant

RNTSE : Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant

SAU : Surface Agricole Utilisée (ou Utile)

SIG : Système d'information géographique

SIR : Ratio standardisé d'incidence

SIRR : Rapport de Ratios standardisés d'incidence

TUU : Tranche d'Unité Urbaine

UV : rayons ultraviolets

Première Partie :
Problématique scientifique générale et objectifs

I. Épidémiologie descriptive des hémopathies malignes de l'enfant

En France, environ 1 700 cancers sont diagnostiqués chaque année parmi la population des enfants de 0 à 14 ans et environ 1 enfant sur 440 sera atteint d'un cancer avant l'âge de 15 ans. Ces chiffres sont similaires à ceux d'autres pays industrialisés. Ces cancers sont des évènements rares. Ils représentent 0,5% des nouveaux cas de cancers diagnostiqués chaque année sur l'ensemble de la population française. Les progrès majeurs réalisés dans leur prise en charge au cours des trente dernières années ont permis d'obtenir un taux de survie à 5 ans de 80 % pour l'ensemble des cancers pédiatriques. Mais ils restent la deuxième cause de mortalité chez les 1 à 14 ans après les accidents, avec 20% des décès (Lacour B & Clavel J, 2014 ; Sommelet D, Clavel J, Lacour B, 2009).

Des registres de cancers pédiatriques régionaux et départementaux existent depuis le début des années 1980, et par la suite deux registres nationaux ont été établis pour relever les cas de cancers de l'enfant en France : le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) et le Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant (RNTSE), afin de répondre à un objectif de veille sanitaire et de recherche épidémiologique à grande échelle.

Entre 2006 et 2010, les deux registres pédiatriques ont recensé 8 865 nouveaux cas de cancers de l'enfant de moins de 15 ans, ce qui représente une incidence annuelle brute de 152 cas par million d'enfants par an (Lacour B & Clavel J, 2014). Les principaux types de cancers chez l'enfant sont : les leucémies (29%), les tumeurs du système nerveux central (23%), les lymphomes (12%).

Cette thèse porte sur les hémopathies malignes de l'enfant en France, plus particulièrement sur les leucémies aiguës et les lymphomes, les deux types d'hémopathies les plus fréquents.

Les leucémies aiguës de l'enfant (LA) résultent d'un blocage de l'hématopoïèse à un stade précoce. La transformation maligne d'un progéniteur engendre un clone de cellules qui ne se différencient plus et n'arrivent pas à maturation. Les cellules malignes qui prolifèrent sont alors des cellules immatures, les blastes. Les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL), qui représentent 85% des cas de LA chez les enfants, se développent à partir des précurseurs des lymphocytes B, T ou NK. Les leucémies aiguës

myéloblastiques (LAM), qui, contrairement à ce qu'on observe à l'âge d'adulte, sont minoritaires chez les enfants (15% des LA), impliquent les précurseurs des monocytes, des polynucléaires, des globules rouges ou des plaquettes. Ces cellules leucémiques envahissent la moelle osseuse, puis le sang, voire certains organes (Goubin-Guyot A, 2008).

Sur la période 2006-2010, l'incidence standardisée des LAL était d'environ 35,5 cas/million/an et celle des LAM était estimée à environ 6,1 cas/million/an (Lacour B & Clavel J, 2014, Tableau 1). Les syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques sont inclus dans le groupe des leucémies, mais sont beaucoup plus rares chez l'enfant et ne seront pas traités spécifiquement dans ce travail.

Le taux d'incidence des LAL présente un pic marqué à l'âge de 2 ans (Figure 1). Ce pic est spécifique au sous-type des LAL à précurseurs B (LAL-Pré B), majoritaire dans ce groupe diagnostique. L'incidence des LAL-Pré B est un peu plus élevée chez les garçons que chez les filles (sex-ratio=1,2). Les taux d'incidence des autres types de LAL (T et B matures) varient peu avec l'âge, ils présentent une prédominance masculine plus importante que pour les LAL-Pré B (Sommelet D, Clavel J, Lacour B, 2009).

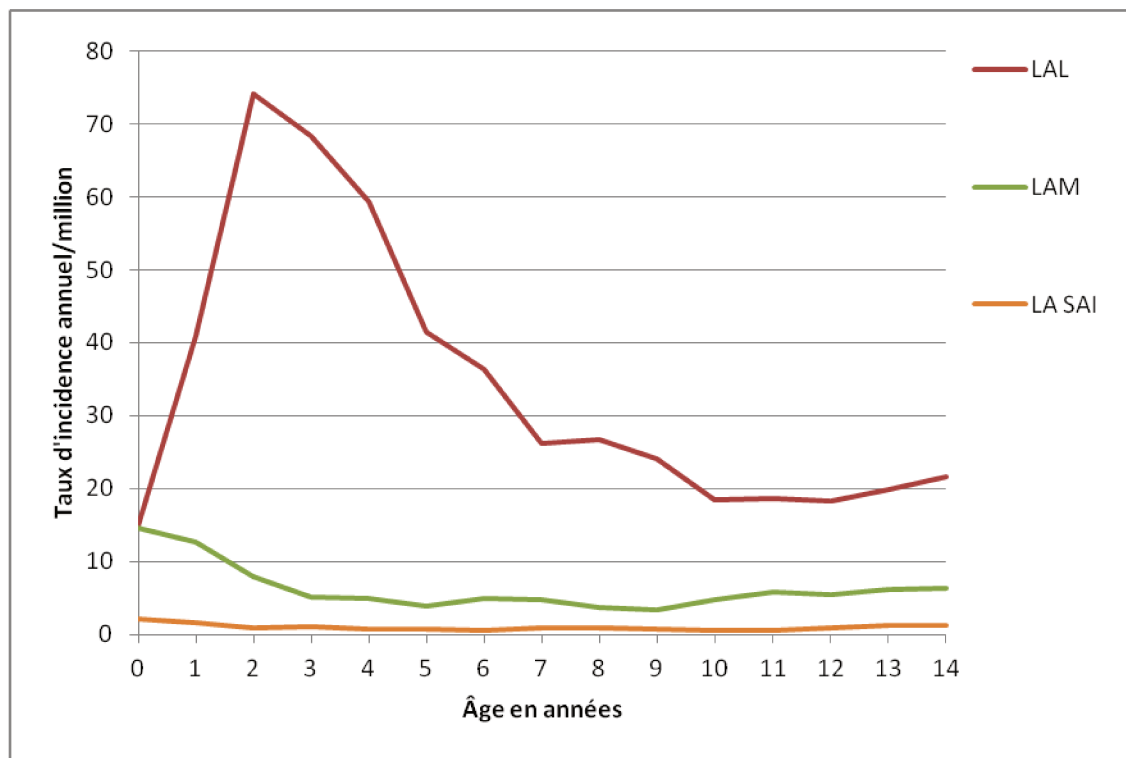
Tableau 1 : Incidence des leucémies de l'enfant entre 2006 et 2010 en France métropolitaine, d'après Lacour B et Clavel J, 2014

Groupes et sous groupes diagnostiques selon l'ICCC3	N	Taux incidence million/âge/an				0-14 ans taux standardisé	Sex- ratio
		< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans		
<u>Leucémies aiguës, syndromes myéloprolifératifs et myélodysplasiques</u>	2 473	42,0	69,5	37,8	28,2	45,2	1,3
Leucémies lymphoïdes	1 934	17,8	58,7	31,5	19,8	35,5	1,3
Leucémies aiguës myéloïdes	338	14,4	7,0	3,9	5,3	6,1	1,2
Syndromes myéloprolifératifs chroniques	54	0,3	0,6	0,7	1,6	0,9	1,0
Syndromes myélodysplasiques chroniques et autres syndromes	73	5,4	2,0	0,7	0,5	1,4	1,4
Leucémies sans autres indications	72	4,1	1,1	1,0	1,1	1,3	1,6

Le taux d'incidence des LAM est plus élevé chez les enfants de moins d'un an, puis il diminue nettement et varie peu à partir de 5 ans (Figure 1).

Hormis ces variations d'incidence par sous-type, âge et sexe, les études américaines ayant des données sur l'origine « ethnique » trouvaient que le groupe « hispanique » a la plus grande incidence de LA tandis que le groupe « afro-américain » présente la plus faible (Schüz J & Erdmann F, 2016).

Figure 1 : Incidence des leucémies aiguës selon l'âge, d'après les données du RNHE



Les différents travaux portant sur les évolutions temporelles et spatiales des leucémies aiguës, ont retrouvé le pic d'incidence de LAL entre 2 et 4 ans plus marqué dans les pays les plus industrialisés. Par ailleurs, la plupart des pays industrialisés ont observé une augmentation de l'incidence des leucémies de l'enfant, entre 0,5 et 1,5% par an depuis les années 1970 (Eden T, 2010). L'origine de cette augmentation, aussi observée pour les autres types de cancers, n'est pas clairement identifiée, et pourrait être due à des changements dans le mode de vie et l'environnement général, mais ces tendances peuvent aussi refléter l'amélioration du fonctionnement des registres, des changements de classification et, dans certains cas, l'amélioration des techniques diagnostiques et de l'accès aux soins médicaux (Lacour B & Clavel J, 2014). En France, aucune variation temporelle significative de l'incidence des LA n'a été observée globalement sur la période 1990-1999 (Clavel J et al., 2004), ni plus récemment sur la période 2000-2014 (Goujon S et al., 2017).

Outre ces études de tendances temporelles, de nombreuses études ont été conduites sur les variations spatiales des leucémies de l'enfant. Ces études ont fait l'objet d'une revue de littérature par Little en 1999 complétée par McNally et Eden en 2004. Une hétérogénéité spatiale globale des LA a été suggérée, le plus souvent sous la forme d'une légère variation extra-poissonienne (de l'ordre de 1-5%), mais les résultats ne sont pas très concordants. En France, des travaux menés dans l'équipe EPICEA, à différentes échelles géographiques, ne montraient pas de variations spatiales importantes des LA. En effet, une hétérogénéité spatiale de la distribution des cas de LA dans les communes a été observée sur la période 1990-1994, mais pas sur 1995-1999 (Bellec et al. 2006), ni plus récemment à l'échelle des bassins de vie (Demoury C et al., 2012, Goujon S et al., 2017) ou des départements (Goujon S et al., 2017). De plus, les travaux de cartographie réalisés à l'échelle des départements ne montraient pas de structure spatiale particulière (Faure, et al. 2009).

En France, à partir des données du RNHE, le taux de survie à 5 ans pour la période 2000-2008 a été estimé à 90% pour les LAL et à 64% pour les LAM (Lacour B & Clavel J, 2014).

Les lymphomes résultent de la prolifération monoclonale ganglionnaire ou extra-ganglionnaire de cellules lymphoïdes de la lignée B ou de la lignée T. La morphologie des cellules lymphomateuses et l'architecture de la prolifération définissent le type histologique du lymphome. Le lymphome de Hodgkin (LH) est caractérisé par la présence de cellules de Reed-Sternberg, qui n'existent pas dans l'hématopoïèse normale mais qui dérivent néanmoins de cellules de la lignée lymphoïde B. Les autres lymphomes, ou lymphomes non hodgkiniens (LNH), peuvent avoir une grande variété de types cellulaires (Goubin-Guyot A, 2008). La classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC) distingue les lymphomes non hodgkiniens de Burkitt (LNH-Bu), qui impliquent des cellules B matures, des autres lymphomes non hodgkiniens (LNH-sans Bu).

Chez les enfants, les lymphomes sont moins fréquents que les leucémies : sur la période 2006-2010, leur taux d'incidence était d'environ 15,5 cas/million/an, sans compter les néoplasmes réticulo-endothéliaux. Le taux d'incidence des lymphomes varie selon le sous-type : 6,6 cas/million/an pour les LH, 4,7 cas/million/an pour les LNH-non Bu et 4,1 cas/million/an pour les LNH-Bu (Tableau 2). Les néoplasmes réticulo-

endothéliaux sont également inclus dans le groupe des lymphomes mais sont beaucoup plus rares et ne seront pas traités spécifiquement dans ce travail.

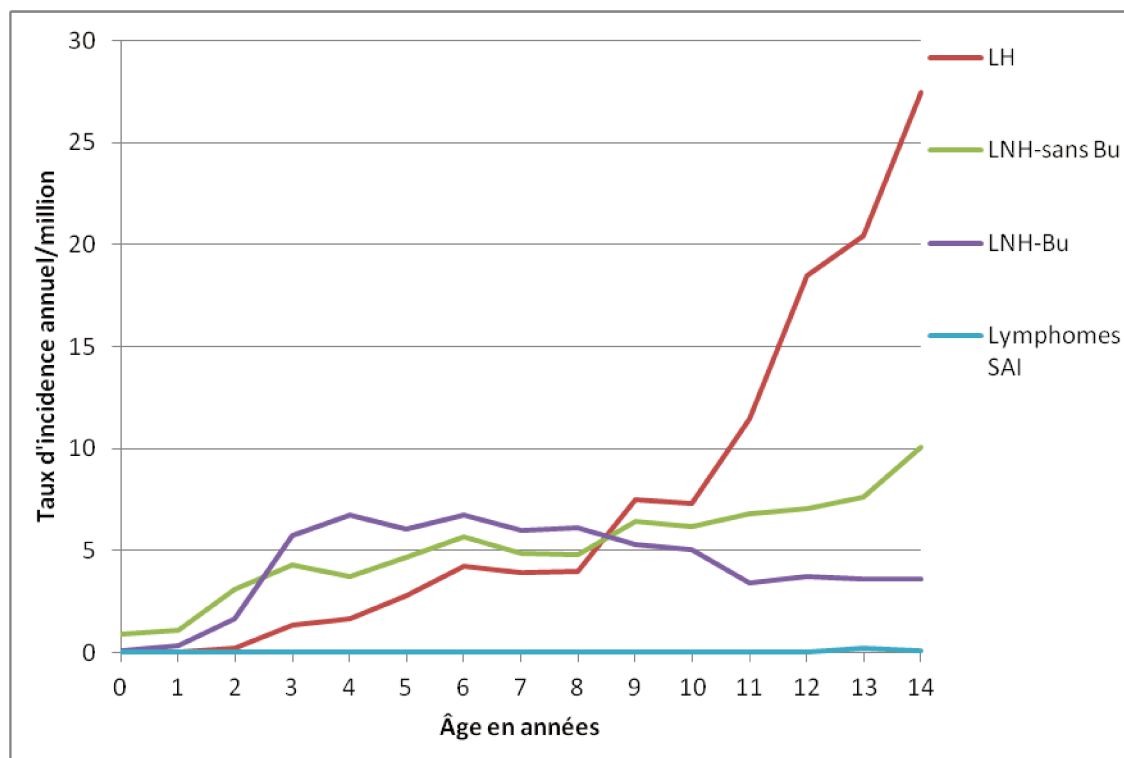
Pour les LH, moins de 3% des cas surviennent avant l'âge de 5 ans et l'incidence augmente fortement avec l'âge (Figure 2). Il y a une prédominance masculine très forte avant 10 ans, mais à 15 ans le sex-ratio devient proche de 1.

Parmi les LNH, le lymphome de Burkitt est le type histologique le plus fréquent entre 3 et 8 ans, mais son incidence diminue chez les enfants les plus âgés, alors que celle des autres LNH continue de croître avec l'âge (Figure 2). Tous les LNH prédominent chez les garçons, en particulier pour les LNH-Bu (Sommelet D, Clavel J, Lacour B, 2009, tableau 2).

Tableau 2 : Incidence des lymphomes de l'enfant entre 2006 et 2010 en France métropolitaine, d'après Lacour B & Clavel J, 2014

Groupes et sous groupes diagnostiques selon l'ICCC3	N	Taux incidence million/âge/an				0-14 ans taux standardisé	Sex-ratio
		< 1 an	1-4 ans	5-9 ans	10-14 ans		
<u>Lymphomes et néoplasmes réticulo-endothéliaux</u>	<u>978</u>	<u>4,4</u>	<u>9,0</u>	<u>15,2</u>	<u>28,0</u>	<u>16,2</u>	<u>2,0</u>
Lymphomes de Hodgkin	419	0	0,9	4,3	16,9	6,6	1,5
Lymphomes non hodgkiniens (sauf Burkitt)	280	0,8	3,3	4,9	7,0	4,7	1,9
Lymphomes de Burkitt	237	0	3,5	5,9	3,8	4,1	4,6
Néoplasmes réticulo-endothéliaux	36	3,6	1,2	0,1	0,1	0,7	1,0
Lymphomes sans autres indications	2	0	0	0	0,1	0	1,0

Figure 2 : Incidence des lymphomes selon l'âge, d'après les données du RNHE



Comme pour les leucémies, une augmentation de l'incidence des lymphomes de l'enfant depuis les années 60-70 a été plusieurs fois soulignée. Toutefois, les résultats des études plus récentes sont hétérogènes (Goujon S et al., 2017). En France, l'incidence des lymphomes non hodgkiniens semblait stable sur la période 1990-1999. Les résultats plus récents, sur 2000-2014, suggéraient une diminution de l'incidence des lymphomes de Burkitt, qui pourrait être due à un taux d'incidence un peu plus faible sur les 2-3 dernières années (Goujon S et al., 2017), plutôt qu'une diminution constante depuis 2000.

Il existe de réelles variations spatiales de l'incidence du lymphome de Burkitt, liées notamment au virus d'Epstein Barr, plus fréquent dans les pays d'Afrique équatoriale. Très peu d'études ont porté sur les variations spatiales de l'incidence des lymphomes de l'enfant. Pour la France (Goujon S et al., 2017), une hétérogénéité spatiale globale a été observée à l'échelle des départements, sous forme d'une autocorrélation spatiale pour les lymphomes de Hodgkin, d'une surdispersion pour les lymphomes non hodgkiniens. Toutefois, aucune hétérogénéité spatiale n'a été mise en évidence à l'échelle des bassins de vie (1 916 bassins de vie en 2003).

La survie à 5 ans pour les lymphomes a été estimée à 93% sur la période 2000-

2008. Par sous-type diagnostique, elle est un peu meilleure pour les lymphomes de Hodgkin (96%) par rapport aux lymphomes non hodgkiniens sans Burkitt (88%) et aux lymphomes de Burkitt (93%) (Lacour B & Clavel J, 2014).

II. Facteurs de risque établis des hémopathies malignes de l'enfant

Les facteurs de risque considérés comme établis des leucémies de l'enfant sont les anomalies de la réparation de l'ADN, le syndrome de Li-Fraumeni, les neurofibromatoses de type 1, la Trisomie 21, les radiations ionisantes à forte dose et certaines chimiothérapie (alkylants/ inhibiteurs des topo-isomérases 2) (Sommelet D., Clavel J., Lacour B., 2009). Des polymorphismes des gènes IKZF1 et ARID5B, impliqués dans la différenciation des lymphocytes B, sont également reconnus comme associés aux LAL (Papaemmanuil E et al., 2009, Trevino LR et al., 2009, Orsi L et al., 2012). Plus récemment, d'autres polymorphismes des gènes CEBPE, CDKN2A, PIP4K2A, GATA3, TP63 ont été retrouvés associés au risque de LAL (Moriyama T et al., 2015). Au contraire des syndromes génétiques qui sont rares mais associés à un risque relatif important de LA, ces polymorphismes, dont les variants sont très fréquents dans la population générale, sont associés à des augmentations de risque de LAL entre environ 1,3 et 2.

Les facteurs de risque reconnus des lymphomes sont le virus Epstein-Barr, pour le lymphome de Burkitt et le lymphome de Hodgkin uniquement, la mononucléose, les déficits immunitaires acquis/congénitaux, les anomalies de la réparation de l'ADN, le syndrome de Li-Fraumeni, les immunosuppresseurs, ainsi que les radiations ionisantes à forte dose (Sommelet D, Clavel J, Lacour B, 2009).

Ainsi, peu de facteurs de risque sont actuellement considérés comme établis dans l'étiologie des LA et des lymphomes et ils n'expliquent qu'un petit nombre de cas. L'émergence d'excès de cas localisés dans l'espace a porté les soupçons sur une origine environnementale ou infectieuse de ces cancers. Les différences d'incidence par groupe « ethnique » dans certaines études ont également appuyé l'hypothèse que des facteurs génétiques pourraient jouer un rôle dans l'apparition de ces maladies. C'est pourquoi un certain nombre de facteurs sont suspectés aujourd'hui et les recherches se poursuivent dans le domaine de l'épidémiologie génétique, mais également environnementale.

III. Facteurs de risque suspectés des hémopathies malignes de l'enfant

Les facteurs de risque « suspectés » concernent trois grands domaines :

III.A Les facteurs infectieux

Si le virus d'Epstein-Barr est impliqué dans le lymphome de Burkitt et le lymphome de Hodgkin de façon certaine, la possibilité d'une origine infectieuse des leucémies de l'enfant est envisagée depuis plusieurs dizaines d'années, comme chez l'animal où des virus leucémogènes de type rétrovirus et herpès virus ont été bien identifiés. L'existence d'un certain nombre d'agrégats spatio-temporels très marqués de cas de leucémies de l'enfant a également renforcé cette hypothèse (Kinlen L, 1988). Jusqu'à présent, aucun virus spécifique n'a été mis en cause dans les leucémies de l'enfant.

Plusieurs hypothèses ont été proposées. Les LA pourraient être une séquelle rare d'une infection fréquente et spécifique pendant la petite enfance, émergeant sous forme de micro-épidémies à l'occasion de mouvements extrêmes de population, en particulier en zone rurale (Kinlen L, 1988, 1995). Des excès de cas de leucémies ont en effet été observés dans des zones rurales soumises à des mouvements de population extrêmes, dans des conditions bien particulières et identifiées (construction de sites industriels, évacuation de zones urbaines anglaises pendant la guerre, émergence de villes nouvelles ...) (Kinlen L). Deux études menées dans l'équipe EPICEA montraient que l'incidence des leucémies était plus élevée dans les communes isolées ayant connu les afflux de population les plus importants (Rudant J et al., 2006, Bellec S et al., 2008). Une méta-analyse récente de Kinlen, avec un nombre limité d'études allait dans le même sens (Kinlen L, 2012). D'autres ont émis la possibilité que cette infection intervienne in utero (Smith MA et al., 1998). Un agent infectieux pourrait également jouer un rôle indirect, en permettant une transformation maligne de précurseurs des cellules B ayant déjà subi une mutation in utero, lors d'une réponse anormale à une infection banale à l'âge de 2-3 ans, chez des enfants au système immunitaire insuffisamment stimulé par des infections banales antérieures (Greaves M, 2006). En effet, les infections banales des premiers mois de la vie semblent jouer un rôle majeur dans la maturation du système immunitaire. Une association négative a été retrouvée dans plusieurs études entre l'incidence des LA et un nombre élevé d'infections banales avant 1 an, le rang de naissance de l'enfant,

l'allaitement ou la mise en collectivité précoce, proxies d'une stimulation précoce du système immunitaire, ce qui venait corroborer cette dernière hypothèse (Urayama K et al., 2011 ; Rudant J et al., 2015).

III.B Les facteurs génétiques

Même si la littérature est encore très limitée sur les antécédents familiaux d'hémopathies malignes, et les études peu puissantes, les résultats disponibles ainsi que l'existence d'associations considérées comme établies entre certaines caractéristiques génétiques héritables et les LA étaient compatibles avec l'existence de facteurs de risque familiaux (Sommelet D, Clavel J, Lacour B, 2009). Il existe également très peu d'études sur les antécédents familiaux de lymphomes, dont certaines trouvaient une association positive et significative (Sommelet D, Clavel J, Lacour B, 2009).

III.C Les facteurs environnementaux

Par « facteurs environnementaux », nous ne désignons pas seulement des expositions environnementales que l'enfant (ou la mère pendant la grossesse) rencontrerait en dehors de son domicile, mais également les expositions domestiques, les expositions de l'enfant à des modes de vie de ses parents, à leur consommation de tabac et d'alcool.

Les principaux facteurs suspectés sont :

III.C.1. Les caractéristiques périnatales et la consommation parentale

Certaines caractéristiques périnatales, telles que le poids de naissance, l'allaitement, ainsi que certaines consommations parentales, telle que la consommation de tabac par le père, présentent une association avec le risque de leucémies et de lymphomes chez l'enfant. Le poids de naissance a été le facteur périnatal le plus souvent étudié depuis la fin des années 1970 (Gold E et al., 1979). Un fort poids de naissance a été associé à la fois au risque de leucémies et de lymphomes. L'allaitement maternel prolongé a également révélé un rôle protecteur dans de nombreuses études, notamment celle du consortium international CLIC, pour les leucémies, mais aussi les lymphomes de Hodgkin (Martin RM et al., 2005 ; Rudant J et al., 2010 ; Ajrouche R et al., 2015 ; Rudant J et al., 2015).

Au contraire une association positive entre la consommation de tabac par le père, en particulier autour de la naissance, et le risque de LAL et de LAM a été retrouvée dans un certain nombre d'études (Orsi L et al., 2015, Metayer C et al., 2016).

La prise d'acide folique pendant la grossesse par la mère a été retrouvée associée négativement au risque de LAL dans plusieurs études, ce qui a été confirmée récemment dans une méta-analyse du CLIC (Metayer C et al., 2014).

III.C.2. L'exposition au benzène

Le benzène est un solvant appartenant à la famille des hydrocarbures aromatiques monocycliques. Il avait fait l'objet d'un premier groupe de travail par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) en 1982, et a été intégré dans la liste des « Cancérogènes certains » (Groupe 1) en 1987. Ses cibles principales chez l'Homme sont les systèmes hématopoïétique et immunitaire ; sa génotoxicité a été démontrée chez la souris dans des études expérimentales (Cronkite EP et al., 1984 ; Cronkite EP et al., 1985). L'effet leucémogène d'une forte exposition professionnelle au benzène est avéré chez l'adulte, de nombreuses atteintes hématologiques ont été observées dans des cohortes de travailleurs de différentes usines (Baan R et al., 2009 ; IARC 2012).

Les enfants peuvent être également exposés au benzène, mais à des doses plus modérées, provenant principalement de sources anthropiques, comme le trafic routier ou les stations-services et garages. Un certain nombre d'études a été publié portant sur l'association entre trafic routier et risque de leucémies chez l'enfant, la plupart prenant des métriques de proximité résidentielle au réseau ou au trafic routier, d'autres ayant recours à des métriques d'exposition fondées sur des données de concentration en polluants. Ces études trouvaient pour la plupart des associations positives avec le risque de leucémie, avec pour certaines un effet plus marqué pour les LAM que pour les LAL. L'étude la plus récente menée dans notre équipe sur ce sujet, s'appuyait sur les premières données du programme GEOCAP : entre 2002 et 2007, les résidences au moment du diagnostic des cas enregistrés par le RNHE ont été géocodées. Un échantillon de 30 000 témoins représentatif de la population générale des enfants de moins de 15 ans a été constitué par l'INSEE à partir des données de la Direction Générale des Impôts (DGI) sur la même période que les cas et les résidences de ces témoins ont été géocodées selon la même procédure. Cette étude montrait une association positive entre le risque de LAM et

la présence de 300 mètres ou plus de longueur de routes majeures dans un cercle de 150 mètres centré sur la résidence (OR=1,2 [1,0-1,4]), et pas d'association avec les LAL (Houot J et al., 2015). Cette association était renforcée quand elle était combinée à des estimations de benzène, disponibles pour la région Île-de-France. Deux méta-analyses récentes confirmaient que l'exposition au trafic routier pouvait être associée à une augmentation du risque de leucémie chez l'enfant, l'exposition en période post-natale étant particulièrement mise en cause (Filipini T et al., 2015 ; Carlos-Wallace FM et al., 2015). Peu d'études portaient sur le lien entre la proximité de stations-service et de garages et le risque de leucémies, mais toutes semblaient suggérer une association positive (Brosselin P et al., 2009).

III.C.3 Les expositions aux radiations ionisantes à faible dose

Les cohortes des survivants des bombes atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki (Hsu WL et al., 2013; Preston DL et al., 1994), des études de populations exposées à des radiations thérapeutiques (Pearce MS et al., 2012; UNSCEAR, 2000) ainsi que des études de populations exposées in utero (Doll R & Wakeford R, 1997; Wakeford R & Little MP, 2003) ont montré que les radiations ionisantes à forte dose sont des facteurs de risque des leucémies aiguës et des lymphomes, avec des mécanismes biologiques connus. Les radiations ionisantes peuvent provoquer des dommages importants de la molécule d'ADN, et conduire à des mutations irréversibles, puis des années après, à un cancer, notamment à une leucémie ou un lymphome. Si l'exposition à forte dose aux radiations ionisantes est considérée comme un facteur établi des leucémies et des lymphomes, d'autres sources d'exposition aux radiations ionisantes que celles citées précédemment existent, mais à de faibles doses, comme la proximité de sites nucléaires et les radiations d'origine naturelle.

Depuis 1983, avec le cluster de cas de leucémies détecté près de Sellafield (Angleterre) puis celui observé à proximité de la centrale nucléaire de Dounreay (Ecosse), des études (pour la plupart des études locales) ont montré une augmentation d'incidence des leucémies près de certains sites nucléaires, mais des excès de cas étaient parfois observés à distance des sites et la plupart des études multicentriques concluait à une absence d'association (Laurier D & Bard D, 1999). Quant aux études portant sur la cause de ces excès, aucune hypothèse n'a pu être proposée pour expliquer ces associations, si ce n'est de forts mouvements de populations autour de ces sites (Laurier & Bard, 1999). En

France, l'étude GEOCAP fondée sur les 2 779 cas de LA chez l'enfant entre 2002 et 2007 enregistrés par le RNHE et 30 000 témoins sélectionnés par l'INSEE trouvait un excès de cas de leucémies aiguës pour les enfants vivant à moins de 5 Km d'une centrale nucléaire avec un OR de 1,9 [1,0-3,3]. Mais la même étude ne mettait pas d'association en évidence en utilisant le zonage géographique fondé sur l'estimation de la dose à la moelle liée aux rejets gazeux des centrales. Cela renforçait l'hypothèse selon laquelle l'excès d'incidence des LA détecté n'était pas expliqué par une exposition aux radiations ionisantes liées à l'activité des centrales nucléaires (Sermage-Faure C et al., 2012), mais à d'autres facteurs restant à identifier.

Depuis la fin des années 1980, des études écologiques ont relié les variations spatiales de l'incidence des LA aux variations de l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle (rayonnements gamma et gaz radon), la plupart trouvant des corrélations positives pour l'exposition au radon, alors que pour les gamma, il n'y avait pas d'évidence d'associations (Laurier D et al., 2001 ; Tong et al., 2012). Des études cas-témoins fondées sur des interviews ou des mesures à domicile montraient des résultats discordants, la plupart statistiquement non-significatifs, mais l'interprétation de ces études était délicate, car elles étaient limitées par de faibles taux de participation et des biais de sélection potentiels importants. Les études publiées récemment étaient de larges études en population générale, à une échelle nationale, fondées sur des enregistrements, utilisant des estimations d'exposition aux radiations ionisantes obtenues par modélisation et la géolocalisation des domiciles des cas et des témoins. Parmi elles, une étude danoise trouvait une association positive avec l'exposition cumulée au radon tout au long de la vie (Raaschou-Nielsen O et al., 2008), tandis que deux cohortes, l'une norvégienne (Del Risco Kollerud R et al., 2014), l'autre suisse (Hauri D et al., 2013), ne montraient pas d'associations avec l'exposition au radon. Au Royaume-Uni, une large étude cas-témoins observait une association entre les LA et l'exposition aux gamma à la naissance, mais pas avec le radon (Kendall GM et al.; 2013). La cohorte suisse trouvait une association entre l'incidence des LA et l'exposition cumulée aux gamma (Spycher B et al., 2015). Enfin, une large étude française menée dans notre équipe, avec tous les cas de LA diagnostiqués en France entre 1990 et 2009, et des estimations de radiations naturelles fondées sur des campagnes de mesures et des données géologiques à l'échelle des communes n'a pas mis en évidence d'association, que ce soit avec le radon ou avec les gamma (Demoury C et al., 2016).

III.C.4 Les expositions aux radiations non ionisantes

En l'absence d'hypothèses biologiques mais devant un certain nombre d'études épidémiologiques observant une association entre la leucémie chez l'enfant et l'exposition à des champs électromagnétiques à extrêmement basses fréquences (CEM-EBF), le CIRC a classé cette exposition dans le groupe carcinogène possible pour l'homme (2B) en 2002. Plusieurs méta-analyses conduites dans les dernières décennies montraient des associations positives significatives avec les LA, le risque relatif variant de 1,7 [1,2-2,3] pour une exposition $\geq 0,3 \mu\text{T}$ dans une étude de Greenland S et al. (2000), à 2,0 [1,3-3,1] pour une exposition $\geq 0,4 \mu\text{T}$ dans une étude d'Alhbm A et al. (2000). Une étude plus récente (Kheifets L et al, 2010) observait une association plus faible (OR=1,4 [0,9-2,4] pour une exposition $\geq 0,3 \mu\text{T}$). Une étude britannique de Draper et al. (2005) montrait une association entre LA et proximité d'une ligne à haute tension (LHT) à moins de 200 m de la résidence de l'enfant à la naissance (OR=1,7 [1,1-2,5]). Cependant, entre 200 et 600 m, c'est-à-dire à une distance où il est admis que l'exposition aux CEM-EBF redescend à une exposition de fond négligeable, l'association demeurait positive et significative (OR=1,2 [1,0-1,5]), ce qui compliquait l'interprétation de ces résultats. À partir de l'étude GEOCAP, déjà présentée dans le paragraphe III.C.2, une augmentation du risque de leucémie a été observée sur 2002-2007 chez les enfants de moins de 15 ans résidant à moins de 50 m d'une ligne à très haute tension (225-400 kV) (Sermage-Faure C et al, 2013). Cette augmentation semblait toutefois limitée aux enfants de moins de 5 ans et n'a pas été observée au-delà de 50 m ou pour les lignes à haute tension de plus faible voltage (63, 90, 150 kV).

Les études sur l'exposition aux radiofréquences et le risque de cancers chez l'enfant sont peu nombreuses avec des résultats non concordants et l'estimation des niveaux d'exposition aux radiofréquences constitue une difficulté majeure (Alhbm A et al. 2004). Par ailleurs, aucune hypothèse radiobiologique connue ne suggère un effet cancérigène.

Autre exposition à des radiations non ionisantes, le rayonnement ultraviolet (UV), principalement issu de l'exposition au soleil. Il est bien connu qu'une forte exposition aux UV pendant l'enfance et l'âge adulte augmente le risque 1) des cancers de la peau, dont notamment celui du mélanome, le plus grave d'entre eux, 2) des cancers de l'œil, ce qui a eu pour conséquence leur classement en cancérigène certain pour l'homme par le CIRC

(Groupe 1). Cependant, les études s'intéressant à l'effet des UV sur l'incidence d'autres cancers (sein, prostate et côlon principalement) montraient pour la majorité d'entre elles une association négative. L'hypothèse principale retenue pour expliquer ce résultat serait le rôle bénéfique de la vitamine D, photosynthétisée grâce aux UVB. Par ailleurs, dans les années 90, l'augmentation de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens chez l'adulte, parallèle à celle des cancers de la peau, a fait surgir l'hypothèse d'un lien positif entre les UV et ces cancers, par le biais de leur effet immunosuppresseur (Zheng T et al., 1992 ; Cartwright R et al., 1994). Cependant, la plupart des études épidémiologiques conduites dans les années 2000 trouvaient une association négative (Krickler A et al., 2008, Boffeta P et al., 2008). Très peu d'études ont été menées sur l'incidence des autres lymphomes et des leucémies chez l'adulte, et trouvaient des résultats discordants. Les données de la littérature portant sur l'association entre UV et hémopathies malignes de l'enfant seront développées dans la deuxième partie du manuscrit.

III.C.5 L'exposition aux pesticides

Les pesticides sont des substances chimiques visant à éviter, détruire, ou contrôler des organismes "nuisibles" et incluent les herbicides, les insecticides, les fongicides, les rodenticides et les pesticides fumigants.

D'après les études animales et épidémiologiques chez les populations humaines les plus exposées, le CIRC a classé certains pesticides en "cancérogènes certains" (Groupe 1), comme l'arsenic (IARC Monographs, Vol. 23, 1980) ou plus récemment le lindane (IARC Monographs, Vol 113, 2017), en "cancérogènes probables", comme le captafol, le dibromure d'éthylène, et plus récemment, le DDT, le glyphosate, le malathion et le diazinon (Groupe 2A) (IARC Monographs : Vol. 112, 2015 ; Vol.113, 2017), et une vingtaine de molécules en "cancérogènes possibles" (Groupe 2B).

Les expositions humaines à forte dose concernent essentiellement les professionnels mais la population générale, dont les jeunes enfants, peut également être exposée à des doses plus faibles de pesticides, par inhalation ou ingestion (consommation d'eaux et d'aliments contaminés). Les effets cancérogènes de cette exposition à faible dose, ainsi que l'identification des substances responsables sont moins connus que ceux observés chez les professionnels.

Des études épidémiologiques ont montré un lien entre les cancers de l'enfant et

l'exposition aux pesticides, notamment pour la leucémie, les tumeurs cérébrales, les neuroblastomes, les lymphomes non hodgkiniens, les tumeurs de Wilms, et les sarcomes d'Ewing (Infante Rivard C, 2007).

Trois méta-analyses ont rapporté des associations positives entre le risque de LA et l'exposition aux pesticides domestiques, en particulier pendant la grossesse pour les deux premières (Turner MC et al., 2010 ; Bailey HD et al., 2015 ; Chen M et al., 2015). De même, l'exposition professionnelle aux pesticides des parents autour de la naissance semblait être associée positivement au risque de LA. Les études portant sur les lymphomes sont moins nombreuses, néanmoins une méta-analyse trouvait une association significative avec les pesticides utilisés dans les logements (Chen M et al., 2015). L'association avec l'exposition professionnelle des parents aux pesticides est plus discutée et les études encore moins nombreuses que pour l'exposition domestique.

Les données de la littérature portant sur l'association entre l'exposition résidentielle aux pesticides d'origine agricole et les hémopathies malignes de l'enfant seront développées dans la troisième partie du manuscrit.

IV. Objectifs de la thèse et approche générale

Dans notre revue des principaux facteurs impliqués dans la survenue des hémopathies malignes de l'enfant, il apparaît que certains facteurs soupçonnés sont déjà bien documentés, même si leurs effets ne sont pas toujours bien compris et/ou identifiés ou sont encore discutés, comme l'exposition aux radiations ionisantes d'origine naturelle ou l'exposition aux CEM-EBF. D'autres, au contraire, ont été très peu étudiés jusqu'à présent, ce qui est le cas des deux expositions qui font l'objet de cette thèse : les expositions aux ultraviolets (UV) naturels et aux pesticides liés aux activités agricoles.

Etant donnée la nouveauté des expositions étudiées dans le champ de l'épidémiologie des cancers de l'enfant, ce travail se caractérise par son approche descriptive.

Dans un premier temps, une étude du lien écologique entre l'exposition résidentielle aux rayons ultraviolets naturels et l'incidence des hémopathies malignes a été conduite, sur l'ensemble du territoire de France métropolitaine, entre 1990 et 2009. L'estimation de l'exposition aux UV provenait des données de la base EUROSUN, qui

donnait une estimation moyenne du rayonnement ultraviolet quotidien dans les communes françaises entre 1988 et 2007. Cette étude d'incidence s'appuyait sur les données du Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant, qui enregistre tous les cas d'hémopathies malignes depuis 1990 en France. Une deuxième partie s'intéressait au rôle éventuel des facteurs de risque individuels soupçonnés des hémopathies malignes de l'enfant dans les associations avec l'exposition résidentielle aux UV, mises en évidence au niveau communal dans la première étude. Ce travail s'appuyait sur une étude poolée de deux études cas-témoins nationales réalisées en population générale et fondées sur des interviews investiguant un grand nombre de facteurs de risque établis ou soupçonnés des cancers de l'enfant.

Le dernier volet de la thèse s'intéressait à l'exposition résidentielle aux pesticides d'origine agricole en lien avec l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant. Dans le cadre d'un projet collaboratif (GEOCAP-AGRI) entre l'équipe EPICEA et le département Santé-Environnement de Santé Publique France, deux études ont été envisagées. Dans la première étude, menée sur la période 1990-2013, le "proxy" de l'exposition aux pesticides d'origine agricole utilisé était le pourcentage de surface agricole utilisée consacré aux cultures dans les cantons de France métropolitaine (environ 3700 cantons). Cet indicateur de densité de l'activité agricole, globale et par culture, a été estimé à partir des données du recensement agricole français de l'année 2000. Nous restituerons les résultats préliminaires de cette première étude dans ce manuscrit (troisième partie).

Une seconde étude, individuelle, sera réalisée à partir de l'étude cas-témoins GEOCAP (2002-2013), qui présente un géocodage précis des adresses des cas et témoins. Un proxy plus précis de l'exposition aux pesticides d'origine agricole sera alors utilisé en considérant une combinaison de différentes bases d'occupation des sols dans un système d'informations géographiques, ce qui permettra d'estimer précisément les distances entre les cultures et les domiciles.

Les deux expositions étudiées (UV, intensité des activités agricoles) ont été estimées à un niveau écologique. Ces approches descriptives permettaient d'étudier une très large population, dans notre cas la population pédiatrique française dans son ensemble, en ayant une exhaustivité des cas et une longue période d'étude. Grâce à l'ampleur de la période et du territoire étudiés, les études présentaient d'importantes variations géographiques pour les deux expositions et un grand nombre attendu de cas, ce

qui garantissait une bonne puissance pour détecter de petites associations.

Deuxième Partie :
Exposition aux rayons ultraviolets résidentiels
et incidence des hémopathies malignes de l'enfant

Cette partie regroupe les deux études portant sur l'exposition aux UV. La première est une étude écologique sur la période 1990-2009 (20 années), la deuxième est une étude poolée de deux enquêtes cas-témoins. Cette grande partie se divise en parties communes aux deux études (Introduction, Matériel et Méthodes communs, Comparaison avec la littérature, Conclusion) et parties spécifiques.

I. Introduction

Le rayonnement ultraviolet (UV) fait partie du spectre électromagnétique émis par le soleil. Il est invisible à l'œil nu. Alors que les UVC (longueurs d'onde comprises entre 100 et 280 nm) sont absorbés par l'ozone atmosphérique, la plupart des UVA (315-400 nm) et près de 10 % des UVB (280-315 nm) atteignent la surface de la terre (OMS, programme INTERSUN¹). L'exposition aux rayonnements UV est déterminée par de nombreux facteurs : la latitude, la hauteur du soleil, l'altitude, l'ozone, la nébulosité, la réverbération du sol.

I.A UV et santé

Une exposition modérée aux UV est indispensable à la synthèse de la vitamine D. En effet, la vitamine D est synthétisée à partir d'un dérivé du cholestérol sous l'action des UVB. Mais une surexposition peut entraîner des réactions aiguës et chroniques au niveau cutané, oculaire et immunitaire.

I.A.1 Effets au niveau moléculaire et cellulaire

La molécule d'ADN peut être altérée par les UV. Les UV provoquent notamment une formation de dimères de pyrimidines (Ellison MJ & Childs JD, 1981) et agressent les bases azotées en les oxydant. De nombreuses études ont été faites sur l'interaction entre UV et acide nucléique, mais il existe encore des controverses sur la lésion qui constitue le plus important type de dommage pré-mutagène (INCHEM, 1994).

La mort cellulaire, des changements chromosomiques, des mutations et transformations morphologiques sont observés après une exposition aux UV sur des cellules procaryotes et eucaryotes.

¹<http://www.who.int/uv/fr/>

Les gènes activés par les UVB sont différents de ceux activés par les UVA. Par exemple, les gènes p53 et p16 seraient endommagés par les rayons UVB. Des études ont nettement montré le lien entre les dommages de l'ADN induits par les UV et les cancers de la peau, notamment par la mutation des gènes p53 et p16 (Hussein MR, 2005).

I.A.2 Expériences animales

Des expériences animales ont mis en évidence que les UV sont responsables de certains cancers. Parmi eux, les carcinomes spinocellulaires sont les plus communs, les mélanomes moins fréquents et les carcinomes basocellulaires très rares (Dorn RC et al., 1971 ; Madewell BR et al., 1981 ; IARC, 1992).

Les UV ont par ailleurs un effet immunosuppresseur systématique. Il a été montré qu'une forte exposition aux UV exacerbe une grande variété d'infections chez les rongeurs. Les UV auraient un effet sur les activités des cellules T, avec une suppression d'une réponse immunitaire, l'hypersensibilité retardée (Fischer MS & Kripke ML, 1977 ; Giannini MS, 1986). De nombreuses études ont également observé que les UV étaient à l'origine d'effets aigus et retardés comme la cataracte, la photokératite, des dommages sur l'épithélium cornéen et des effets rétinaux divers (INCHEM, 1994).

Plus récemment, deux études sur des souris avec une haplo-insuffisance du gène p53 observaient qu'après une forte exposition chronique à des rayons UV, les sujets développaient des tumeurs lymphoïdes (Jiang W et al., 2001 ; Puebla-Osorio N et al., 2011). Ces études suggéraient que des souris génétiquement prédisposées pouvaient développer des tumeurs lymphoïdes après une exposition aux UV, peut-être à cause de l'effet immunosuppresseur des radiations ultraviolettes.

I.A.3 Effet sur la santé humaine

Les effets aigus

Les UV ont des effets aigus sur la peau, c'est ce que nous appelons « les coups de soleil », ainsi que sur l'œil, comme les photokératites et les photoconjonctivites. Les effets sur le système immunitaire qui auraient pour conséquence de diminuer l'immunité face à des virus pourraient être les mêmes que chez les rongeurs, mais il faudrait plus d'études pour confirmer cette hypothèse (INCHEM, 1994).

Les effets chroniques

Une exposition forte et cumulée aux UV peut avoir de nombreux effets chroniques. Le vieillissement cutané est le résultat de lésions chroniques des kératinocytes, des vaisseaux sanguins et des tissus conjonctifs par une forte et longue exposition aux UV.

Les autres principaux effets chroniques sont le développement de certains cancers. Le rayonnement UV a été classé cancérigène certain pour l'homme (Groupe 1) en 2009 par le CIRC. L'exposition aux UV est aujourd'hui considérée comme un facteur de risque majeur des cancers de la peau (mélanomes, carcinomes basocellulaires et spinocellulaires) mais également des cancers oculaires (INCHEM, 1994 ; IARC, 1992).

Cependant, des études ont montré que les UV pouvaient avoir un rôle bénéfique dans l'étiologie de certains cancers. Les preuves d'une association négative entre l'incidence des cancers du sein et du côlon et les UV sont de plus en plus nombreuses (Van der Rhee H et al., 2013). Des associations négatives ont également été observées pour le cancer de la prostate et le lymphome non hodgkinien. Les chercheurs ont d'abord fait l'hypothèse d'un effet positif des UVB, qui permettent la synthèse de la vitamine D. Le rôle protecteur de l'apport nutritionnel en vitamine D a été mis en évidence dans certains cancers (sein, côlon), mais pas de manière concluante dans le lymphome non hodgkinien et le cancer de la prostate (Van der Rhee H et al., 2013). D'autres effets positifs sont évoqués, comme un effet sur le rythme circadien, sur le système immunitaire et sur la dégradation de l'acide folique (Van der Rhee H et al., 2013).

Ainsi la relation entre les UV et la santé est complexe, positive pour certains effets ou processus et négative pour d'autres.

I.B UV et hémopathies malignes

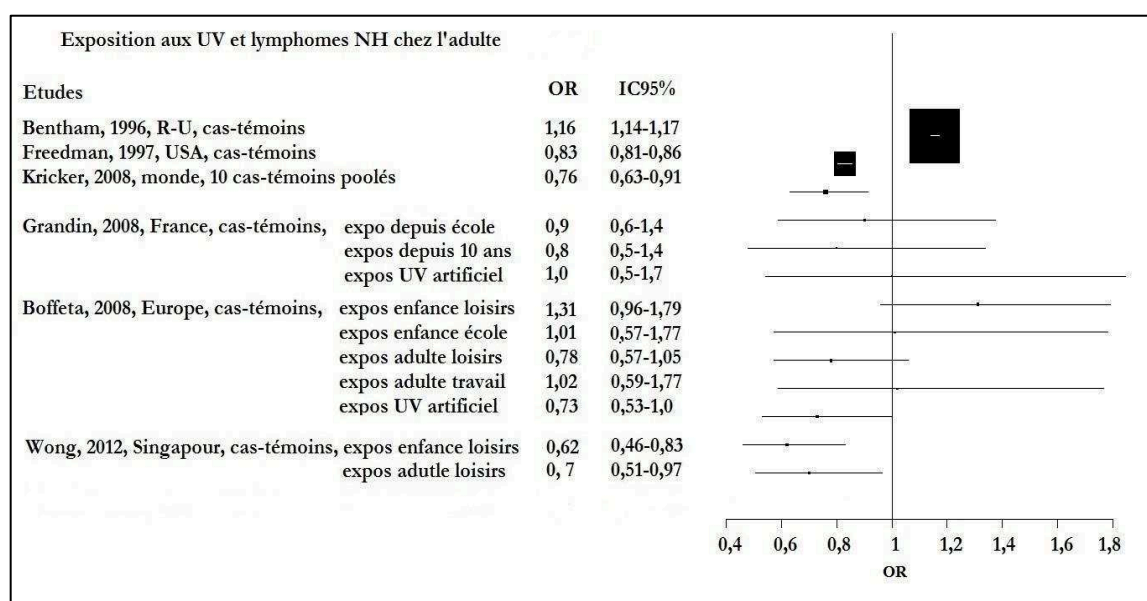
I.B.1 Chez l'adulte

La relation entre le risque de lymphome non hodgkinien et l'exposition aux rayons ultraviolets a été bien étudiée chez l'adulte. En effet, dans les années 90, Zheng et al. (1992) ainsi que Cartwright et al. (1994) ont mis en évidence une augmentation des LNH lors des dernières décennies dans le monde. Les auteurs mettaient en parallèle cette augmentation avec celles des cancers cutanés et faisaient l'hypothèse que l'effet

immunosuppresseur des UV jouait un rôle dans l'apparition des lymphomes.

Cependant cette hypothèse n'a pas été confirmée par les études menées à la fin des années 90 et dans les années 2000, puisque la majorité des études cas-témoins (Figure 3) et écologiques (Boscoe FP & Schymura MJ, 2006 ; Grant WB & Garland CF, 2006 ; Cahoon EK et al., 2014) trouvait une relation négative entre UV et LNH, notamment une étude poolant 10 études cas-témoins (Kricke A et al, 2008). Les résultats des études de cohorte étaient moins concordants (Adami J et al., 1999 ; Veierød MB et al., 2010 ; Freedman DM et al., 2010).

Figure 3 : Forestplot (OR et intervalles de confiance à 95%) résumant les principales enquêtes cas-témoins sur LNH et UV chez l'adulte



Ces études utilisaient différentes mesures d'UV : certaines prenaient des mesures individuelles d'exposition aux UV par le biais de questionnaires sur le temps passé dehors, au travail ou pendant les loisirs, la sensibilité de la peau et sa pigmentation (Kricke A et al., 2008 ; Grandin L et al., 2008 ; Boffetta P et al., 2008 ; Freedman DM et al., 2010 ; Veierød MB et al., 2010 ; Wong KY et al., 2012), ou sur le temps passé dans des cabines d'UV (Boffetta P et al., 2008). D'autres s'appuyaient sur des données objectives, fondées sur la latitude, l'altitude et le couvert nuageux des résidences des sujets (Bentham G, 1996 ; Adami J et al., 1999) ou sur des estimations obtenues par images satellites ou modèles géostatistiques (Freedman DM et al., 1997 ; Boscoe FP & Schymura MJ, 2006 ; Grant WB & Garland CF, 2006 ; Freedman DM et al. 2010). Cependant, les résultats des associations ne semblaient pas liés au type de mesures

adopté, puisque, par exemple, l'étude britannique de Bentham, utilisant une mesure objective et écologique des UV, trouvait une association positive, alors que l'étude américaine de Freedman, s'appuyant également sur des données objectives, montrait une association négative.

Pour expliquer les associations négatives trouvées dans la majorité des études, l'hypothèse que la vitamine D joue un rôle positif à différents niveaux sur les cellules cancéreuses, de manière similaire à ce qui a déjà été observé pour le cancer du sein et du côlon, a été avancée. Cependant, deux études s'intéressant spécifiquement au lien entre la vitamine D et l'incidence des LNH ne trouvaient pas de résultats consistants. La première s'appuyait sur une très large cohorte d'infirmières vivant dans 11 états américains et recrutées en 1976, la "Nurses' Health study" (Bertrand et al. 2011). En utilisant la latitude, l'altitude et le couvert nuageux des adresses de résidence des sujets tout au long du suivi, une estimation moyenne d'exposition aux UVB, principale source de vitamine D, a été calculée. L'estimation de la vitamine D provenant des aliments et des suppléments a été possible grâce aux questionnaires de fréquence alimentaire. Finalement l'étude trouvait un risque plus important de LNH dans le groupe le plus exposé aux UVB et aucune association entre un niveau de vitamine D élevé et le risque de LNH. La deuxième étude était une revue systématique de la littérature qui indiquait que pour le lymphome non hodgkinien, 4 études, une cas-témoins et 3 études de cohortes, ne contenant pas celle citée précédemment, trouvaient des résultats discordants sur le lien entre le niveau de vitamine D et l'incidence ou la mortalité par LNH (Van der Rhee H et al., 2013).

Afin d'expliquer les résultats discordants des études de cohorte, Grant (2012) fait également l'observation que dans les lieux où le ratio UVA/UVB est le plus fort et où la latitude est plus élevée, la relation entre UV et LNH semblerait positive et qu'au contraire, dans les lieux à latitude plus faible avec plus d'UVB, la relation serait négative. Une autre explication possible à ces discordances pourrait être la différence de niveau d'exposition aux UV dans les pays étudiés.

Les autres lymphomes ont été moins bien étudiés que les LNH. Quelques études dans les années 2000 s'intéressaient aussi aux lymphomes de Hodgkin (LH) (Smedby KE et al., 2005 ; Grant WB et Garland CF, 2006 ; Boscoe FP et Schymura MJ, 2006 ; Grandin L et al., 2008 ; Monnereau A et al., 2013) et trouvaient pour la plupart une

association négative comme pour les lymphomes non hodgkiniens.

Les études sur les leucémies chez l'adulte et les UV sont encore plus rares. A notre connaissance, seuls Boscoe et Schymura trouvaient une petite association inverse (2006) et une étude écologique japonaise montrait une association positive entre le niveau d'UVB et la mortalité pour deux sous-types spécifiques de leucémies, les leucémies lymphoïdes et les néoplasmes malins des tissus lymphoïdes et histiocytaires (Uehara M et al., 2003).

I.B.2 Chez l'enfant

Par analogie à ce qui a été déjà réalisé chez l'adulte, les épidémiologistes ont commencé à s'intéresser à l'association entre UV et hémopathies malignes chez l'enfant, dans l'hypothèse d'un effet bénéfique de la vitamine D dans la prévention des cancers de l'enfant.

Chez l'enfant, quatre études ont été publiées sur les leucémies et lymphomes. Deux d'entre elles, utilisant comme mesure d'exposition aux UV la latitude et/ou une estimation du niveau annuel moyen de radiations solaires reçues au niveau du sol (Musselman JR & Spektor LG, 2011 ; Lombardi C et al. 2013), ont mis en évidence une association négative avec le risque de leucémie, avec une diminution du risque de l'ordre de 10-15% entre les catégories extrêmes d'exposition. Au contraire, une étude finlandaise antérieure (Timonen T et al., 2007) a observé un excès de risque de leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) chez les 2-4 ans pendant la saison avril-septembre, la plus ensoleillée, par rapport à la saison octobre-mars, la moins ensoleillée. Concernant les lymphomes, l'étude Californienne (Lombardi C et al., 2013) a montré une diminution du risque de LNH avant 6 ans pour les enfants résidant à la naissance dans les régions de plus forts niveaux d'UV (RR=0.71 [0,50-1,02]) tandis que l'étude internationale (Musselman JR & Spektor LG,2011), qui considérait l'exposition au moment du diagnostic pour des enfants de 0-14 ans, a mis en évidence une association positive qui disparaissait après ajustement sur des indicateurs socio-économiques. Enfin, la dernière étude (Petridou ET et al., 2007) était une étude cas-témoins qui a mis en évidence une relation log-linéaire négative entre le risque de LNH et le nombre de jours passés annuellement au soleil (OR=0,60 [0,43-0,83] par quinzaine de jours) tandis qu'aucun lien statistiquement significatif n'a été mis en évidence avec le risque de LH.

II. Matériel général

II.A Les cas d'hémopathies malignes

Les cas de LA et lymphomes de l'enfant ont été recueillis par le RNHE, qui inclut en continu depuis 1995, et de manière rétrospective depuis 1990, tous les enfants présentant un diagnostic d'hémopathie maligne ou à la limite de la malignité, âgés de moins de 15 ans au diagnostic et résidant en France métropolitaine. Ce registre est certifié, son exhaustivité et la qualité de ses données ont pu être éprouvées.

Pour chaque cas, le registre fournit notamment la date de naissance, la date du diagnostic, l'adresse de résidence du cas au moment du diagnostic.

L'étude écologique portait sur l'ensemble des cas diagnostiqués au cours de la période 1990-2009 en France métropolitaine soit 9 082 cas de LA et 3 563 cas de lymphomes.

Les études cas-témoins en population générale ESCALE et ESTELLE intégraient également les cas issus du RNHE : pour la période 2003-2004 dans l'enquête d'ESCALE, et pour la période 2010-2011 dans l'enquête ESTELLE. Au total 843 cas de LA issus du registre pour l'étude ESCALE et 801 pour l'étude ESTELLE ont été considérés comme éligibles. Les critères d'éligibilités ainsi que les taux de participation seront abordés dans le paragraphe IV spécifique à ces deux études.

II.B Les communes

L'échelle géographique choisie pour l'étude écologique est celle de la commune, plus petite entité administrative française. 50% des communes ont moins de 75,7 habitants de moins de 15 ans (Q1-Q3=32,2-189,5) et une surface inférieure à 10,8 km² (Q1-Q3=6,4-18,4). En 2009, fin de notre période d'étude pour l'approche écologique, la France (métropole et DOM) comptait 36 682 communes. Cependant entre 1990 et 2009, le découpage géographique de certaines communes a évolué : certaines ont fusionné, d'autres fusionnées, ont été rétablies, d'autres sont apparues. Afin d'estimer les données de population sur un découpage communal stable tout au long de la période d'étude (1990-2009), 1) dans le cas où il y a eu une fusion de deux communes ou plus, nous avons pris le code INSEE de la commune de rattachement après la fusion, 2) dans le cas

où il y a eu rétablissement ou apparition de communes, nous avons considéré le code INSEE de la commune avant le rétablissement. Après ce travail d'homogénéisation, nous obtenons un territoire métropolitain de 36 326 communes stables tout au long de la période.

II.C *L'exposition aux rayons ultraviolets*

Les données d'exposition aux rayons ultraviolets proviennent de la base du projet européen « EUROSUN » qui a pour objectif de quantifier l'exposition au soleil en Europe et ses effets sur la santé. Ce projet, initié en 2007 par P. Boyle, est coordonné par M. Boniol. Il implique également l'INSERM (France), ARMINES (France) et le Karolinska Institutet (Suède). Les estimations d'UV sont préparées par ARMINES (L.Wald), et obtenues à partir d'images de deux satellites européens (HelioClim-1 pour 1988-2005 et HelioClim-3 pour 2004-2007) qui donnent l'information sur l'irradiance solaire de la surface terrestre et prennent en compte la nébulosité. Les niveaux d'UV à la surface de la terre sont ensuite calculés par une modélisation qui exploite un algorithme convertissant l'irradiance totale en distribution spectrale (Blanc et al., 2011). A partir de cet algorithme, une grille d'une précision de 5x5 km a été construite pour toute l'Europe.

Pour chaque commune française, nous disposons des mesures d'UV du point de la base EUROSUN le plus proche de la mairie de la commune. La distance entre le point EUROSUN et la mairie ne dépassait pas 5 km, ce qui correspondait à la précision de la grille EUROSUN.

Ces mesures comprenaient, pour chaque commune et pour chaque type d'UV (A ou B ou total), une estimation moyenne du niveau journalier pour toute la période 1988-2007. Ces mesures étaient également disponibles pour 4 périodes de 5 ans (1988-1992, 1993-1997, 1998-2002, 2003-2007).

III. Etude écologique de l'association entre l'exposition aux ultraviolets résidentiels et l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant en France entre 1990 et 2009

III. A Objectif de l'étude

Dans le contexte scientifique exposé en introduction, l'objectif du travail présenté était d'étudier l'association écologique entre l'exposition aux UV d'origine naturelle au moment du diagnostic (UVA et UVB) et l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant en France entre 1990 et 2009.

III.B Matériel et Méthodes

III.B.1 Estimation des populations à échelle communale

Les données de population étaient issues des données de recensement de l'INSEE.

Les années de recensements

Les populations des communes ont été dénombrées lors des recensements nationaux des 5 mars 1990 et 8 mars 1999 avec un comptage exhaustif. Nous disposions des nombres d'habitants par commune, sexe et âge (en classes de 1 an) atteint au cours de l'année du recensement pour les années 1990 et 1999. L'âge atteint dans l'année correspond à la différence entre l'année de recensement et l'année de naissance de l'individu.

Depuis 2004, le recensement repose sur une collecte d'information annuelle, concernant successivement tous les territoires communaux au cours d'une période de cinq ans. Les communes de moins de 10 000 habitants réalisent une enquête de recensement portant sur toute leur population, à raison d'une commune sur cinq chaque année. Les communes de 10 000 habitants ou plus, réalisent tous les ans une enquête par sondage auprès d'un échantillon d'adresses représentant 8 % de leurs logements.

En cumulant cinq années d'enquêtes, l'ensemble des habitants des communes de moins de 10 000 habitants et 40% environ de la population des communes de 10 000 habitants ou plus sont pris en compte. Les informations ainsi collectées sont ramenées à une même date pour toutes les communes afin d'assurer l'égalité de traitement entre elles.

Cette date de référence est fixée au 1^{er} janvier de l'année médiane des cinq années d'enquête pour obtenir une meilleure robustesse des données.

Les cinq premières enquêtes de recensement ont été réalisées de 2004 à 2008. Ainsi, à partir de fin 2008, il a été possible d'élaborer puis de diffuser les résultats complets du recensement millésimé 2006, date du milieu de la période. Depuis lors et chaque année, les résultats du recensement sont produits à partir des cinq enquêtes annuelles les plus récentes. Contrairement aux recensements de 1990 et 1999, c'est l'âge révolu au 1^{er} janvier qui est donné dans ces nouveaux recensements.

Ainsi pour homogénéiser les données d'âge de la population sur l'ensemble de la période, il suffit de prendre les effectifs de la population d'un âge "a" pour les recensements 2006, 2007, 2008, 2009 et de prendre ceux de la population d'un âge "a+1" pour les recensements 1990 et 1999.

Les années intercensitaires

Pour les périodes intercensitaires 1991-1998 et 2000-2005, il n'y a pas d'estimations officielles de la population communale par année d'âge, en revanche l'INSEE estime la population au niveau départemental. Il s'appuie sur les statistiques de l'état civil, qui fournit les soldes naturels. Concernant les soldes migratoires, les précédents recensements permettent de calculer un solde migratoire apparent, obtenu en soustrayant le solde naturel à la variation de la population. Les tendances observées sont ensuite prolongées pour les années suivantes, tout en effectuant un calage pour que la population de l'ensemble des départements coïncide avec l'estimation de la population nationale. La répartition par âge et sexe au niveau départemental se fait à partir des statistiques de l'état civil, et en prolongeant les tendances observées dans les recensements pour les flux migratoires. L'âge considéré est l'âge en années révolues.

A partir de ces estimations départementales et de la proportion de population des communes par rapport à celles des départements pendant les années de recensements (1990, 1999, 2006), les populations communales ont été estimées par interpolation linéaire de cette proportion, par âge et sexe.

III.B.2 Estimation du nombre attendu de cas par commune et SIR

Dans l'étude écologique, le nombre de cas d'hémopathies malignes attendu dans

chaque commune française a été estimée sous l'hypothèse d'un taux d'incidence homogène sur tout le territoire. Le nombre de personnes années à risque de maladie pour chaque commune, par sexe, âge et année calendaire, a été calculé par la moyenne des populations aux 1^{er} janvier de l'année considérée et de l'année suivante. En notant c la commune, i l'âge ($i=0$ à 14), j le sexe ($j=1,2$) et k l'année ($k=1990$ à 2009), nous obtenons :

$$PA_{ijk}^c = \frac{POP_{ijk}^c + POP_{ij(k+1)}^c}{2}$$

Les nombres de cas « attendus » E_{ijk}^c par commune/ âge/ sexe/année ont ainsi été établis en multipliant les taux de référence France entière (par âge/sexe/année) par les nombres correspondant de personnes années dans la commune (par âge/sexe/année) :

$$E_{ijk}^c = TI_{ijk}^{ref} * PA_{ijk}^c, \text{ où le taux d'incidence de référence est : } TI_{ijk}^{ref} = \frac{\sum_c O_{ijk}^c}{\sum_c PA_{ijk}^c},$$

et O_{ijk}^c , le nombre de cas observés dans la commune c , pour l'âge i , le sexe j et l'année k .

Le rapport des nombres de cas observés et attendus dans un groupe de communes fournit, le ratio standardisé d'incidence, notée SIR pour « Standardized Incidence Ratio », permettant d'étudier les variations spatiales des taux d'incidence des hémopathies malignes, tout en prenant en compte la taille des populations considérées et leur différences de la structure d'âge et sexe dans les différentes communes.

III.B.3 Mesure de l'association entre l'exposition aux UV et le risque d'hémopathies malignes

Sous l'hypothèse que le nombre de cas d'hémopathies malignes dans une commune fluctue selon une distribution de Poisson dont la valeur moyenne « théorique » est le produit du nombre attendu de cas et d'une combinaison log-linéaire des variables d'intérêt, l'association entre les UV et les hémopathies malignes a été estimée et testée en utilisant un modèle de régression de Poisson.

Ce modèle a été choisi car il permet de modéliser des variables discrètes et il suppose que la probabilité de réalisation de l'événement étudié est faible, sur un très grand nombre d'occurrences.

Le modèle de Poisson fait l'hypothèse que la variance de la variable est égale à

l'espérance. Nous avons estimé le paramètre de surdispersion en rapportant la déviance du modèle au nombre de degrés de liberté. Nous avons considéré qu'un ratio supérieur à 2 indiquait une sur-dispersion, c'est-à-dire que la variance observée est plus grande que la variance théorique (Bouche et al., 2009). Le cas échéant, nous avons choisi un modèle de régression binomiale négative permet de modéliser la distribution d'un nombre d'événements quand celui-ci suit une loi de Poisson dont la valeur moyenne est elle-même variable.

Cependant, dans les analyses s'appuyant sur les 36 326 communes, nous avons été également confrontés à une sous-dispersion, c'est-à-dire que les données présentent moins de variation que prévu en se fondant sur une loi de Poisson. Cela peut s'expliquer par le fait que de nombreuses communes, très peu peuplées, n'ont aucun cas sur toute notre période d'étude. Pour résoudre ce problème de sous-dispersion, nous avons regroupé les communes en déciles selon la covariable d'intérêt, c'est-à-dire l'exposition aux UV, de sorte que chaque groupe D_k , $k=1 \dots 10$, regroupe un même nombre d'enfants de 0 à 14 ans. Le modèle de régression de Poisson correspondant (modèle saturé) s'écrit :

$$\ln(E(O_k)) = \ln(E_k) + \sum_{h=1}^{10} \beta_h \cdot X_h$$

Où $E(O_k)$ est l'espérance du nombre de cas (O_k) dans le décile de communes D_k , E_k est la valeur attendue du nombre de cas sous l'hypothèse que l'incidence est homogène sur toute la France, X_h est une variable indicatrice avec une valeur de 1 pour le décile D_h et 0 pour les autres, et β_h le coefficient de régression correspondant.

Afin de tester l'existence d'une association log-linéaire, le modèle quantitatif discret suivant a été considéré :

$$\ln(E(O_k)) = \ln(E_k) + \alpha_0 + \beta \cdot UV_k$$

Où UV_k est la moyenne des UV pondérée par les populations pédiatriques des communes du décile D_k . Dans ce modèle, e^β exprime la variation de SIR (notée SIRR pour « rapport de SIR » par la suite) lorsque UV_k augmentent d'une unité. Dans cette étude, une unité d'UV équivaut à 25 J/cm², ce qui représente environ la moitié de l'étendue de la distribution des radiations UV dans les communes françaises.

En observant les associations entre UV et certains types d'hémopathies malignes,

la relation semblait indiquer l'existence d'un seuil, même si le modèle log-linéaire n'était pas formellement rejeté. Dans ce cas, une régression linéaire segmentée avec un seul seuil (τ) a également été réalisée :

$$\ln(E(O_k)) = \ln(E_k) + \alpha_1 + \beta \cdot (UV_k - \tau)^+$$

Où UV_k est la moyenne des UV pondérée par les populations pédiatriques des communes du décile D_k , $(UV_k - \tau)^+$ est la partie positive de $(UV_k - \tau)$, qui prend la valeur 0 lorsque $UV_k \leq \tau$ et $(UV_k - \tau)$ sinon.

Afin d'identifier la valeur la plus adéquate du seuil dans le modèle, des régressions linéaires segmentées ont été estimées en faisant varier le seuil avec un pas de 2 J/cm² et les modèles ont été comparés à l'aide du critère d'information d'Akaike. Quand un modèle impliquant q paramètres est ajusté aux données, le critère est défini comme $AIC = -2L_q + 2q$ où L_q est la log vraisemblance maximisée. Ce critère fait un compromis entre le nombre de paramètres et la qualité de l'ajustement aux données, plus sa valeur est faible, plus l'adéquation du modèle aux données est considérée comme bonne. Ainsi nous avons choisi le modèle à seuil qui avait le critère d'Akaike le plus faible comme modèle final.

Nous n'avons pas inclus de terme d'autocorrélation spatiale dans nos modèles, même si l'exposition aux UV était spatialement autocorrélée, car les études précédentes portant sur la variation spatiale des taux d'incidence des leucémies et de lymphomes de l'enfant en France ne montraient pas d'autocorrélation spatiale à une échelle géographique fine, i.e. communes ou bassins de vie (Bellec S et al., 2006; Faure C et al., 2009; Demoury C et al., 2012, Goujon S et al., 2017), et il suffit qu'une des deux variables de l'association étudiée ne soit pas autocorrélée pour éviter l'inflation du risque alpha (Clifford P et al., 1989).

III.B.4 Puissance de l'étude

Pour une fréquence théorique d'exposition de la population générale pédiatrique de 10%, compte tenu du nombre important d'observations disponibles et malgré la rareté des pathologies étudiées, notre étude avait une puissance de 80% pour mettre en évidence des SIR inférieurs à 0,85 ou supérieurs à 1,15, pour la plupart de nos sous types d'hémopathies malignes, en test bilatéral de Poisson à 5%.

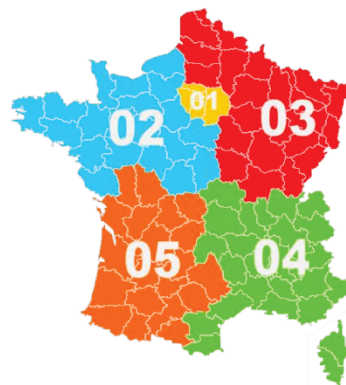
III.B.5 Plan d'analyses

Afin de construire un indicateur d'exposition aux UV qui prenne en compte les variations spatiales et temporelles des UV, une analyse descriptive des UV a été conduite dans un premier temps. Puis nous avons étudié l'association entre les variations spatiales de cet indicateur et celles de l'incidence des différents types et sous-types d'hémopathies malignes de l'enfant, en nous appuyant sur les différents modèles présentés dans le paragraphe III.B.3. Des analyses stratifiées par et ajustées sur la période (1990-1996, 1997-2003, 2004-2009), les grandes régions géographiques, l'âge, le sexe, et certaines caractéristiques contextuelles des communes, la taille de l'unité urbaine et l'indice de disparités socio-économiques "Fdep99" (Rey G et al., 2009), ont permis de tester la stabilité des associations écologiques observées au niveau national de 1990 à 2009 et de mettre en évidence d'éventuels effets de confusion ou d'interaction.

Trois classes de 5 ans ont été considérées pour la stratification par âge : 0-4 ans, 5-9 ans et 10-14 ans, pour tous les types et sous-types d'hémopathies malignes.

Les cinq grandes régions géographiques choisies correspondent aux zones définies par les indicatifs téléphoniques des lignes fixes françaises et sont les suivantes : la région parisienne (01), la région nord-ouest (02), la région nord-est (03), la région sud-est dont la Corse (04), et la région sud-ouest (05).

Figure 4 : Zones géographiques correspondant aux indicatifs téléphoniques des lignes fixes françaises



L'avantage de ce découpage est qu'il définit des zones suffisamment grandes pour étudier une variation d'UV par région, hormis la région parisienne. Cette région a donc été exclue de ces analyses.

Le découpage en taille d'unités urbaines (TUU) défini par l'INSEE a été choisi comme indicateur du degré d'urbanisation des communes de notre étude. Même s'il a été actualisé en 2010, nous avons préféré prendre celui de 1999 comme référence car cette année se situait au milieu de notre période d'étude. D'après le site de l'INSEE, "*La notion d'unité urbaine repose sur la continuité du bâti et le nombre d'habitants. On appelle unité urbaine une commune ou un ensemble de communes présentant une zone de bâti continu (pas de coupure de plus de 200 mètres entre deux constructions) qui compte au moins 2 000 habitants. Si l'unité urbaine se situe sur une seule commune, elle est dénommée ville isolée. Si l'unité urbaine s'étend sur plusieurs communes, et si chacune de ces communes concentre plus de la moitié de sa population dans la zone de bâti continu, elle est dénommée agglomération multicommunale. Sont considérées comme rurales les communes qui ne rentrent pas dans la constitution d'une unité urbaine : les communes sans zone de bâti continu de 2000 habitants, et celles dont moins de la moitié de la population municipale est dans une zone de bâti continu.*" A partir de cette définition, l'INSEE a construit 9 catégories : 0-Communes Rurales, 1-Unités urbaines de 2 000 à 4 999 habitants, 2-Unités urbaines de 5 000 à 9 999 habitants, 3-Unités urbaines de 10 000 à 19 999 habitants, 4-Unités urbaines de 20 000 à 49 999 habitants, 5-Unités urbaines de 50 000 à 99 999 habitants, 6-Unités urbaines de 100 000 à 199 999 habitants, 7-Unités urbaines de 200 000 à 1 999 999 habitants, 8-Agglomération de Paris. Comme pour l'analyse par grandes régions, la catégorie 8-Agglomération de Paris ne présentait pas assez de variations d'UV pour être analysée séparément des autres catégories. Une analyse de sensibilité excluant les communes de la catégorie 8 a été réalisée.

L'indicateur décrivant les disparités socio-économiques à échelle communale que nous avons retenu est l'indice de défaveur construit par Grégoire Rey et al. en 2009. L'étude de Rey et al. montrait que cet indicateur était bien corrélé à la mortalité toutes causes, ainsi qu'à deux indicateurs de défaveur anglais, celui de Carstairs et Townsend. Cette association entre la mortalité et l'indicateur se retrouvait à différentes échelles géographiques et dans des zones avec des degrés d'urbanisation différents.

Cet indicateur se présentait sous la forme d'un score estimé à partir du premier axe d'une analyse en composante principale portant sur 4 variables socio-économiques contextuelles à l'échelle communale : le pourcentage de bacheliers, le pourcentage d'ouvriers, le pourcentage de chômeurs et le revenu médian par unité de consommation.

Ces variables contextuelles provenaient des données de recensement de l'INSEE sauf pour le revenu médian qui a été recueilli par la Direction Générale des Impôts, et étaient disponibles à l'échelle communale pour les années 1990, 1999, 2006. Pour le recensement de 1990, les données n'étant plus disponibles sur le site de l'INSEE, nous avons eu recours aux Archives de Données Issues de la Statistique Publique du Centre Maurice Halbwachs, disponibles sur le réseau Quetelet. Le revenu médian n'était pas disponible pour cette année, nous avons donc pris le revenu moyen par foyer fiscal.

Afin de prendre en compte d'éventuelles variations temporelles de cet indicateur de défaveur, nous avons analysé son évolution entre 1990, 1999 et 2006. Peu de variations globales ont été observées (non présentées) et l'indicateur retenu pour l'étude était celui de 1999, c'est-à-dire au milieu de notre période d'étude, noté Fdep99. Ensuite l'indicateur a été catégorisé en 10 classes de sorte que chacune contienne 10% de la population pédiatrique française.

Au moment de la mise en place de l'étude, nous disposions uniquement de la résidence au diagnostic des cas du RNHE et nous ne pouvions pas estimer l'exposition aux UV à d'autres moments de l'enfance.

III.C Résultats

III.C.1 Variations spatio-temporelles des UV

Variations spatiales des UV sur la période 1988-2007

Nous avons tout d'abord considéré la moyenne journalière des UVA et des UVB dans les 36 326 communes françaises pour l'ensemble de la période 1988-2007 (Tableau 3).

Tableau 3 : Exposition journalière moyenne aux UV dans les 36 326 communes françaises sur la période 1988-2007

Variable	Moyenne	Minimum	Q1	Médiane	Q3	Maximum	(Q3-Q1) / Médiane
UVA J/cm ² /jour	99,00	83,32	91,49	96,07	105,58	134,27	0,15
UVB J/cm ² /jour	2,64	2,22	2,44	2,56	2,81	3,58	0,14

Les deux spectres d'UV n'étaient pas à la même échelle, les UVA étaient très majoritaires (en moyenne 99,0 J/cm²/jour pour les UVA et 2,64 J/cm²/jour pour les UVB). En revanche, la différence interquartile divisée par la médiane se montrait à peu près la même (0,14 - 0,15). Comme le montre la Figure 5 ci-dessous, les distributions des communes de France métropolitaine en fonction de leur moyenne en UVA et UVB avaient une forme trimodale et très similaire (à un facteur d'échelle près). Le coefficient de corrélation linéaire entre les UVA et UVB ($r = 0,99997$) s'approchait de la valeur 1.

Figure 5: Distribution des communes de France selon leur moyenne d'UV (A et B) (1988-2007)

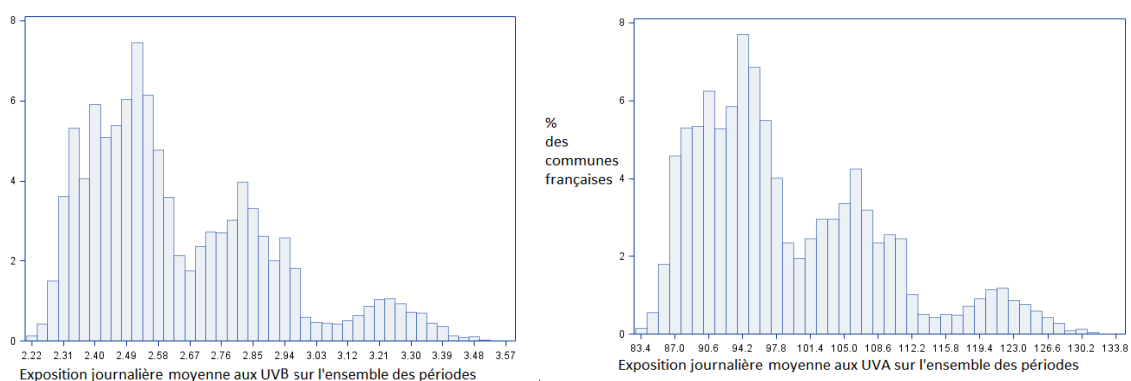
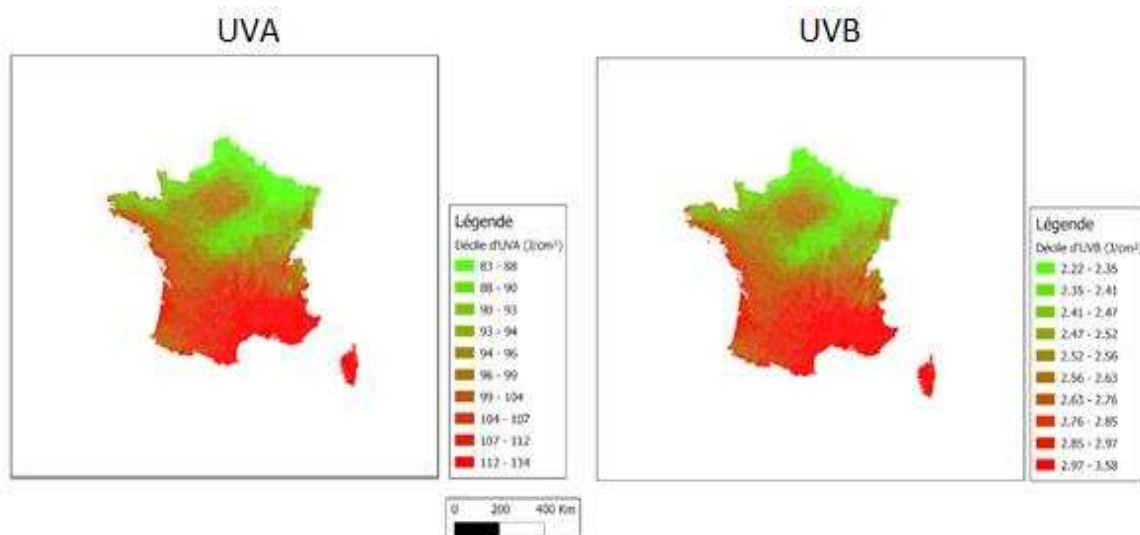


Figure 6 : Variations spatiales des valeurs moyennes 1988-2007 des UVA et UVB dans les communes françaises



Les deux cartes de la Figure 6 présentent les variations géographiques des UVA et des UVB, avec une discrétisation en 10 déciles afin de pouvoir comparer les variations des deux types d'UV, malgré leur différence d'échelle.

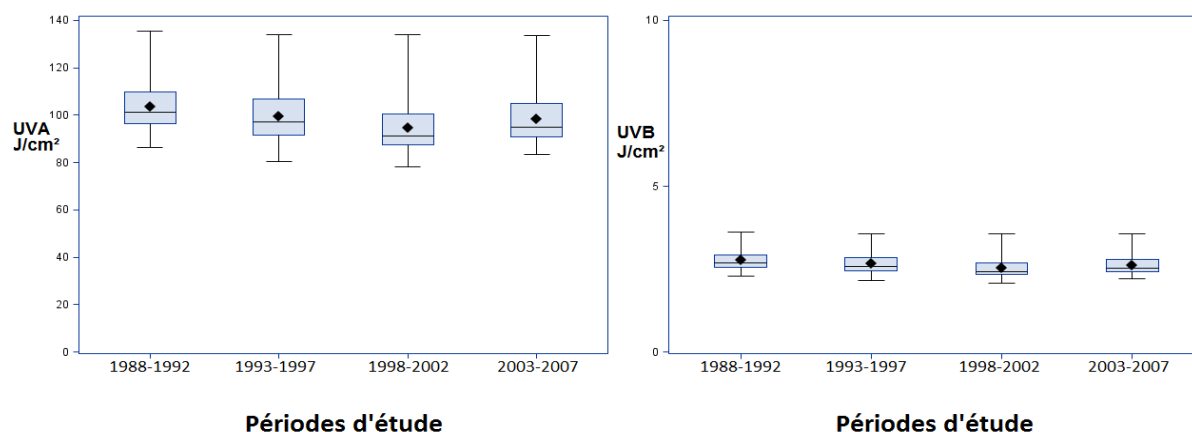
Les deux cartes montraient une distribution géographique très similaire des UV. Un gradient Nord Sud se détache avec un facteur de variation relative d'environ 1,5 pour les deux types d'UV, une différence de valeur absolue d'environ 51 J/cm² entre la valeur la plus basse des UVA (83 J/cm²) et la valeur la plus élevée (134 J/cm²) et une différence absolue de 1,36 J/cm² entre la valeur la plus basse des UVB (2,22 J/cm²) et la valeur la plus élevée (3,58 J/cm²). Les clusters parisien, ouest parisien et Haut-rhinois, aux niveaux

d'UV plus élevés par rapport au Nord de la France dans son ensemble, sont des phénomènes connus (site EUROSUN²).

Variations spatiales des UV entre les différentes périodes

La Figure 7 présente les variations spatiales des UV entre les 4 périodes de 5 ans, 1988-1992, 1993-1997, 1998-2002, 2003-2007, à partir des moyennes journalières par commune de chaque période.

Figure 7 : Représentation par boxplot de la distribution des UV dans les 36 326 communes françaises, par période de 5 ans (moyenne journalière)



En abscisse : période calendaire. En ordonnée : moyennes communales des UV par période avec : la valeur moyenne (losange) ; l'intervalle des valeurs extrêmes observées ; et les percentiles 25%, 50% et 75% de la distribution communale des UV.

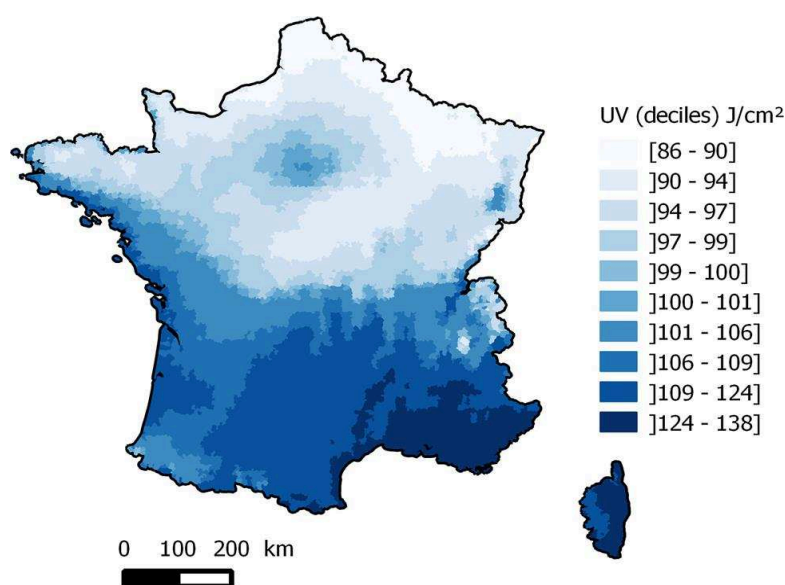
Bien que la période 1988-1992 présentait en moyenne des niveaux d'UV un peu plus élevés (103,56 J/cm²/Jour pour les UVA et 2,76 J/cm²/Jour pour les UVB) que les autres périodes, tandis que la période 1998-2002 présentait les valeurs les plus basses (94,65 J/cm²/Jour pour les UVA et 2,52 J/cm²/Jour pour les UVB), il n'y avait globalement pas de différences majeures entre les périodes. Les coefficients de corrélation de Spearman entre les UV des communes d'une période à l'autre étaient très élevés : le coefficient de corrélation le plus faible était de 0,97 environ, entre les périodes 1988-1992 et 1998-2002.

L'analyse des variations spatio-temporelles des UV dans les 36 326 communes françaises sur la période 1988-2007, a mis en évidence une très forte corrélation entre les

² <http://www.eurosun-project.org/UV-Maps/Results.html>

niveaux d'UVA et d'UVB. Dans la suite de nos analyses, nous avons considéré un indicateur global d'UV (UVA+UVB), car il nous était impossible de dissocier les effets des UVA de ceux des UVB. Par ailleurs, les niveaux moyens annuels d'UV dans les communes ne variaient pas beaucoup entre les 4 périodes de 5 ans (1988-1992, 1993-1997, 1998-2002, 2003-2007). Ainsi pour nos analyses principales, nous nous sommes intéressés à la moyenne journalière globale d'exposition aux UV sur l'ensemble de la période 1988-2007, dont nous pouvons observer les variations spatiales sur la carte ci-dessous (Figure 8), identiques à celles de la Figure 6.

Figure 8 : Variations spatiales des valeurs journalières moyennes des UV (A et B) dans les communes françaises (1988-2007)



III.C.2 Description des cas d'hémopathies malignes inclus dans l'étude

Après exclusion des cas pour lesquels la commune de résidence au diagnostic n'était pas renseignée dans le registre (4 cas de LA et 1 cas de lymphome), notre étude comptait 9 082 cas de leucémies aiguës et 3 563 cas de lymphomes, entre 1990 et 2009 (Tableau 4).

Tableau 4: Nombre de cas d'hémopathies entre 1990 et 2009 d'après le RNHE

Age	Garçons				Filles				Total			
	0-4	5-9	10-14	Total	0-4	5-9	10-14	Total	0-4	5-9	10-14	Total
Leucémies												
LAL	2030	1321	832	4183	1746	953	561	3260	3776	2274	1393	7443
LAL B	1837	964	561	3362	1657	831	462	2950	3494	1795	1023	6312
LAL-Pré B	1765	849	498	3112	1630	792	443	2865	3395	1641	941	5977
LA-Bu	72	115	63	250	27	39	19	85	99	154	82	335
LAL T	164	345	262	771	72	111	92	275	236	456	354	1046
LAM	351	171	226	748	343	175	210	728	694	346	436	1476
LA SAI	45	28	29	102	30	18	13	61	75	46	42	163
Total	2426	1520	1087	5033	2119	1146	784	4049	4545	2666	1871	9082
Lymphomes												
LNH	293	621	569	1483	132	216	260	608	425	837	829	2091
Lymphoblastiques	75	121	145	341	44	40	62	146	119	161	207	487
Burkitt	167	357	239	763	46	85	59	190	213	442	298	953
Cell. matures	51	143	184	378	42	90	137	269	93	233	321	647
LNH SAI	0	0	1	1	0	1	2	3	0	1	3	4
LH	56	255	551	862	10	81	519	610	66	336	1070	1472
Total	349	876	1120	2345	142	297	779	1218	491	1173	1899	3563

LA : leucémie aiguë ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; LAM : leucémie aiguë myéloïde ; LAL B : LAL à cellules B ; LAL-Pré B : LAL à précurseurs B ; LA-Bu : leucémies de Burkitt, ou LAL à cellules B matures ; LAL T : LAL à cellules T ; LA SAI : LA sans autres indications ; LH : lymphome de Hodgkin ; LNH : lymphome non hodgkinien ; LNH SAI : LNH sans autres indications

Parmi les leucémies aiguës, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) étaient très majoritaires avec 7 443 cas (82% des cas de LA), tandis que les leucémies aiguës myéloïdes (LAM) représentaient 16,3% de l'ensemble du groupe LA, avec 1 476 cas. Les sous-types de lymphomes étaient plus équilibrés et comptaient 1 472 lymphomes de Hodgkin (41% des cas), 2 091 lymphomes non hodgkiniens (59% des cas) dont 953 lymphomes de Burkitt (46% des cas de LNH).

D'après les données du Tableau 4 et le nombre de personnes-années sur la période d'étude (225 157 850), le taux d'incidence global des LA s'élevait à 41,3 cas par million

d'enfants par an. Celui des lymphomes était de 15,8 cas par million d'enfants par an. L'incidence des LA et des lymphomes montrait des variations par âge et par sexe. En termes d'âge, les 0-4 ans représentaient la majorité des cas de leucémies aiguës, en particulier pour les LAL qui montraient un pic d'incidence important autour de 2 ans. A l'opposé, les 10-14 ans étaient les plus fréquents parmi les lymphomes de Hodgkin (73% des LH) et les 5-9 ans pour les lymphomes non hodgkiniens avec 40% des LNH. Les garçons étaient majoritaires dans le groupe des LA, avec un sexe-ratio de 1,2, ainsi que dans le groupe des lymphomes avec un sexe-ratio encore plus élevé (1,9), surtout pour les lymphomes de Burkitt (4,0).

III.C.3 Association entre l'exposition aux UV et le risque d'hémopathies malignes de l'enfant

Leucémies

L'hétérogénéité des SIR de LA observés dans les communes regroupées en 10 déciles d'exposition aux UV (Tableau 5) était statistiquement significative ($p=0,03$). Bien qu'on n'observât des SIR par décile d'exposition aux UV statistiquement supérieurs à 1 qu'à partir du 8^{ème} décile ($>105,5$ J/cm²/Jour), l'écart à la log-linéarité de la relation n'était pas statistiquement significatif ($p=0,11$). Une augmentation significative de SIR de 6% (SIRR=1,06 [1,01-1,11]) par unité d'UV (25 J/cm²) était ainsi observée.

Les analyses par sous-type de LA (Tableau 5) montraient que cette association se retrouvait uniquement chez les LAL. A nouveau, on observait une augmentation significative (ou très proche de la significativité) du SIR dans les seules trois dernières classes d'UV (SIR=1,08 [1,00-1,15], SIR=1,05 [0,98-1,13], SIR=1,09 [1,02-1,17]), mais l'hypothèse de log-linéarité n'était pas rejetée ($p=0,09$), avec une augmentation du SIR de 9% pour 25 J/cm² (SIRR=1,09 [1,03-1,14]). Pour les LAM, aucune association log-linéaire significative n'était observée, le test d'hétérogénéité n'était pas significatif et les SIR dans les déciles ne présentaient aucune tendance particulière.

Au sein des LAL, l'association avec l'exposition aux UV n'était observée que chez les 0-4 ans (Annexe A), et de manière plus marquée que pour l'ensemble des LAL (SIRR=1,16 [1,08 ; 1,25] pour 25 J/cm²), le degré de significativité du test d'interaction entre l'âge et les UV s'élevait à 0,007. Aucune interaction significative avec le sexe n'a été observée (Annexe B), les pentes de régression chez les garçons et les filles étant très

proches de celle estimée globalement (SIRR=1,08 [1,01-1,16] pour les garçons et 1,09 [1,01-1,18] pour les filles, pour une unité d'UV valant 25 J/cm²).

La longue période d'étude, permettant d'avoir un nombre important de cas de LAL, a rendu possible une analyse par sous-type de LAL, avec trois groupes principaux : les LAL à précurseurs B (LAL-Pré B), les LAL à cellules B matures appelées leucémies de Burkitt (LA-Bu) et les LAL à cellules T (LAL-T). Les résultats montraient que l'association demeurait et même s'intensifiait chez les LAL-Pré B avec une relation log-linéaire positive et significative s'élevant à 1,12 [1,03-1,22] pour une augmentation de 25 J/cm² (Tableau 5). En regardant l'association par décile d'UV, nous observions la même forme que celle relevée chez les LA et les LAL, c'est-à-dire une association positive et significative uniquement dans les trois derniers déciles, avec cette fois encore des SIRs plus importants (Tableau 5). La forme de la relation entre les autres sous-types et l'exposition résidentielle aux UV ne présentait pas de tendance nette et significative (Tableau 5). Ces sous-types étaient toutefois beaucoup moins fréquents chez l'enfant que les LAL-Pré B.

Nous observions la même interaction entre l'âge et l'exposition résidentielle aux UV chez les LAL-Pré B (p=0,035) avec une association positive et significative chez les moins de 5 ans, et une variation de SIR de 1,18 [1,10-1,27] par unité de 25 J/cm². Une relation linéaire positive à la limite de la significativité était également observée chez les 10-14 ans, cependant le modèle en décile ne montrait pas de tendance particulière et le test d'hétérogénéité était non significatif (Tableau 6).

Par ailleurs, même si la log-linéarité n'était pas rejetée (p=0,11), le modèle en déciles montrait que l'association entre l'exposition aux UV résidentiels et l'incidence des LAL-Pré B chez les plus jeunes enfants ne présentait pas une progression continue, puisque seuls les trois derniers déciles présentaient une association positive et significative (Tableau 6). Un modèle de régression de Poisson log-linéaire à seuil a été préféré car il présentait une meilleure adéquation aux données.

Tableau 5 : Incidence des leucémies aiguës de l'enfant (âges 0-14) par décile d'exposition aux radiations d'UV (France, 1990-2009)

Déciles UV (J/cm ²)	Leucémies aiguës (LA)				Leucémies aiguës lymphoïdes (LAL)				Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)			
	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
[85,5-90,3]	923	913,4	1,01	[0,95-1,08]	751	748,6	1,00	[0,93-1,08]	159	148,6	1,07	[0,92-1,25]
]90,3-94,1]	888	893,4	0,99	[0,93-1,06]	725	732,2	0,99	[0,92-1,06]	140	145,3	0,96	[0,82-1,14]
]94,1-97,2]	888	904,0	0,98	[0,92-1,05]	705	741,2	0,95	[0,88-1,02]	159	146,7	1,08	[0,93-1,27]
]97,2-99,1]	919	909,6	1,01	[0,95-1,08]	739	745,6	0,99	[0,92-1,07]	166	147,7	1,12	[0,97-1,31]
]99,1-100,2]	1082	1170,5	0,92	[0,87-0,98]	861	958,1	0,90	[0,84-0,96]	198	191,3	1,04	[0,90-1,19]
]100,2-100,9]	633	654,9	0,97	[0,89-1,04]	534	537,1	0,99	[0,91-1,08]	91	106,1	0,86	[0,70-1,05]
]100,9-105,5]	920	955,2	0,96	[0,90-1,03]	774	783,2	0,99	[0,92-1,06]	129	154,8	0,83	[0,70-0,99]
]105,5-109,3]	938	874,8	1,07	[1,01-1,14]	771	716,8	1,08	[1,00-1,15]	145	142,3	1,02	[0,87-1,20]
]109,3-123,9]	925	903,6	1,02	[0,96-1,09]	778	740,7	1,05	[0,98-1,13]	140	146,6	0,96	[0,81-1,13]
]123,9-137,8]	966	902,7	1,07	[1,00-1,14]	805	739,6	1,09	[1,02-1,17]	149	146,7	1,02	[0,86-1,19]
Total	9082	9082			7443	7443			1476	1476		
p ^a			0,03				0,01				0,24	
p du test d'écart à la log-linéarité ^b			0,11				0,09				0,19	
Pente par unité de 25 J/cm ²			1,06	[1,01-1,11]			1,09	[1,03-1,14]			0,97	[0,86-1,08]
	LAL à précurseurs B (LAL-Pré B)				LA de Burkitt (LA-Bu)				LAL à cellules T (LAL-T)			
Déciles UV (J/cm ²)	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
[85,5-90,3]	581	599,8	0,97	[0,89-1,05]	40	33,8	1,18	[0,87-1,61]	122	106,2	1,15	[0,96-1,37]
]90,3-94,1]	552	586,8	0,94	[0,87-1,02]	52	33,1	1,57	[1,20-2,06]	109	103,9	1,05	[0,87-1,27]
]94,1-97,2]	571	594,3	0,96	[0,89-1,04]	27	33,5	0,81	[0,55-1,18]	98	104,9	0,93	[0,77-1,14]
]97,2-99,1]	607	599,1	1,01	[0,94-1,10]	24	33,5	0,72	[0,48-1,07]	97	104,5	0,93	[0,76-1,13]
]99,1-100,2]	666	773,8	0,86	[0,80-0,93]	47	42,4	1,11	[0,83-1,48]	136	131,0	1,04	[0,88-1,23]
]100,2-100,9]	444	433,0	1,03	[0,93-1,13]	25	23,9	1,05	[0,71-1,55]	61	74,1	0,82	[0,64-1,06]
]100,9-105,5]	615	628,5	0,98	[0,90-1,06]	40	35,4	1,13	[0,83-1,54]	112	110,4	1,01	[0,84-1,22]
]105,5-109,3]	638	575,2	1,11	[1,03-1,20]	24	32,4	0,74	[0,50-1,11]	101	101,0	1,00	[0,82-1,21]
]109,3-123,9]	653	593,4	1,10	[1,02-1,19]	27	33,7	0,80	[0,55-1,17]	93	105,3	0,88	[0,72-1,08]
]123,9-137,8]	650	593,1	1,10	[1,01-1,18]	29	33,5	0,87	[0,60-1,25]	117	104,7	1,12	[0,93-1,34]
Total	5977	5977			335	335			1046	1046		
p ^a			<0,0001				0,02				0,43	
p du test d'écart à la log-linéarité ^b			0,31				0,06				0,34	
Pente par unité de 25 J/cm ²			1,12	[1,03-1,22]			0,75	[0,57-0,97]			1,00	[0,87-1,15]

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans les 10 catégories d'exposition aux UV; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR

Tableau 6 : Association entre exposition aux radiations d'UV et incidence des LAL-Pré B par groupe d'âge au diagnostic (France, 1990-2009)

Déciles UV (J/cm ²)	0-4 ans				5-9 ans				10-14 ans			
	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
[85,5-90,3]	336	338	0,99	0,89-1,11	166	166,0	1,00	0,86-1,16	79	96,1	0,82	0,66-1,02
]90,3-94,1]	309	330,0	0,94	0,84-1,05	165	162	1,02	0,87-1,18	78	94,3	0,83	0,66-1,03
]94,1-97,2]	320	335	0,96	0,86-1,07	158	165	0,96	0,82-1,12	93	95,2	0,98	0,80-1,20
]97,2-99,1]	330	341	0,97	0,87-1,08	177	164	1,08	0,93-1,25	100	93,5	1,07	0,88-1,30
]99,1-100,2]	387	454,0	0,85	0,77-0,94	179	206	0,87	0,75-1,00	100	113,0	0,88	0,73-1,07
]100,2-100,9]	245	251	0,98	0,86-1,11	121	117	1,03	0,86-1,23	78	64,6	1,21	0,97-1,51
]100,9-105,5]	343	355	0,97	0,87-1,07	174	173	1,00	0,87-1,17	98	99,8	0,98	0,81-1,20
]105,5-109,3]	360	326	1,11	1,00-1,23	171	158	1,08	0,93-1,26	107	91,6	1,17	0,97-1,41
]109,3-123,9]	371	332	1,12	1,01-1,24	171	165	1,04	0,89-1,20	111	96,8	1,15	0,95-1,38
]123,9-137,8]	394	334	1,18	1,07-1,30	159	164	0,97	0,83-1,13	97	95,8	1,01	0,83-1,24
Total	3395	3395			1641	1641			941	941		
p _H ^a			0,0002				0,68				0,08	
p du test d'écart à la log-linéarité ^b			0,11				0,58				0,16	
Pente par unité de 25 J/cm ²			1,18	1,10-1,27			1,00	0,90-1,12			1,15	1,00-1,32
Modèle à seuil ^c			1,24	1,14-1,36								

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

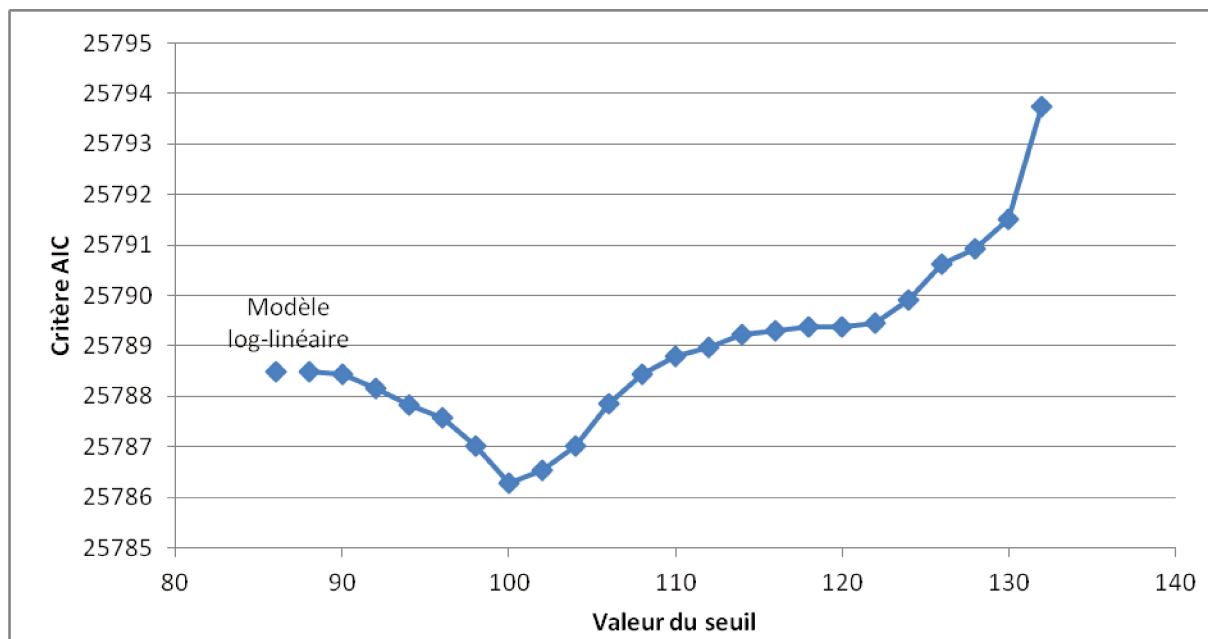
^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans les 10 catégories d'exposition aux UV ;

^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR ;

^cpente (SIRR) estimée du modèle à seuil (cf. paragraphe II.B.1) avec un seuil à 100 J/cm²

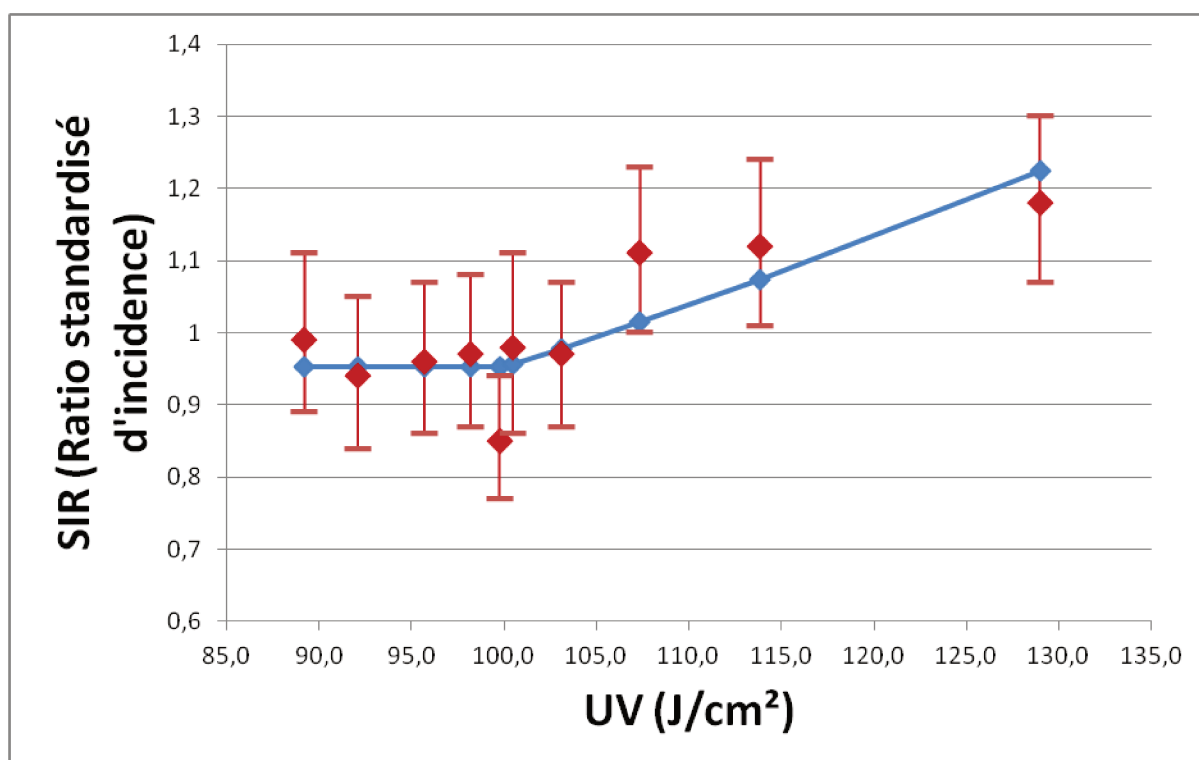
En faisant varier le seuil de 86 à 138 J/cm² avec un pas de 2 J/cm², le meilleur modèle log-linéaire à seuil retenu est celui avec un seuil à 100 J/cm², c'est-à-dire celui avec le critère d'Akaike le plus faible (Figure 9). La variation de SIR correspondant à ce modèle est de 1,24 [1,14-1,36] (Tableau 6), c'est-à-dire que pour une valeur d'UV à partir de 100 J/cm², le SIR augmentait de 24% par unité d'UV (25 J/cm²) (Figure 10).

Figure 9 : Valeur du critère d'Akaike selon la valeur du seuil (en UV) choisie pour le modèle log-linéaire à seuil*



*modèle log-linéaire à seuil (cf. II.B.1) utilisé pour estimer l'association entre l'incidence des LAL-Pré B et l'exposition résidentielle aux UV

Figure 10 : SIR des cas de LAL-Pré B diagnostiqués avant l'âge de 5 ans en France entre 1990 et 2009 en fonction de l'exposition aux UV de la commune de résidence au moment du diagnostic



Barres verticales rouge : SIR observés et intervalle de confiance à 95% ; Ligne continue bleue : SIR prédits par le modèle log-linéaire avec le seuil à 100 J/cm²

Lymphomes

Une association log-linéaire positive à la limite de la significativité était observée pour les lymphomes non hodgkiniens avec une variation de SIR de 1,06 [0,97-1,17] pour une augmentation de 25 J/cm². Après stratification sur les sous-types de lymphomes non hodgkiniens, cette association demeurait seulement pour les lymphomes de Burkitt (SIRR=1,14 [0,99-1,31]) mais le test d'hétérogénéité global était non significatif et le modèle en déciles ne suggérait pas de tendance particulière (Tableau 7).

Ainsi cette première analyse brute de l'association entre l'exposition aux UV résidentiels et l'incidence des hémopathies malignes mettait en évidence une association positive significative pour un sous-type particulier de leucémies, les LAL-Pré B, chez les plus jeunes enfants.

Stabilité de l'association par période et par grande région géographique

Afin de mettre à l'épreuve l'association trouvée chez les LAL Pré-B, nous avons tout d'abord analysé sa stabilité dans le temps et l'espace. Pour cela nous avons stratifié notre période d'étude en deux sous-périodes de 7 ans et une de 6 ans : 1990-1996, 1997-2003 et 2004-2009 (Tableau 8), ce qui représentait environ un peu plus de 1 000 cas de LAL-Pré B chez les 0-4 ans pour chaque période. Le modèle à seuil que nous avons construit précédemment dans l'analyse globale montrait des résultats très stables au cours des trois périodes, avec un SIR significatif variant de 1,20 à 1,29 pour une augmentation de 25 J/cm² (test d'interaction avec la période p=0,8).

L'analyse par grande région présentait une association positive et significative dans la région du Sud-Est (SIR=1,25 [1,07-1,45]), qui était celle présentant la plus forte variation d'UV et un fort pourcentage d'enfants de moins de 5 ans exposés à un niveau supérieur à 100 J/cm² (Tableau 8). Les régions Sud-Ouest et Nord-Ouest montraient également une association positive mais non significative, tandis que la région Nord-Est présentait une association négative non significative, mais avec une faible variation d'exposition aux UV et seulement 2,7 % de population pédiatrique exposée à plus de 100 J/cm².

Tableau 7: Incidence des lymphomes de l'enfant (âges 0-14) par décile d'exposition aux radiations d'UV (France, 1990-2009)

Déciles UV (J/cm ²)	Lymphomes				Lymphomes non hodgkiniens (LNH)				Lymphomes de Hodgkin (LH)					
	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%		
]85,5-90,3]	297	361,7	0,82	[0,73-0,92]	176	212,2	0,83	[0,72-0,96]	121	149,5	0,81	[0,68-0,97]		
]90,3-94,1]	384	354,4	1,08	[0,98-1,20]	221	207,7	1,06	[0,93-1,21]	163	146,8	1,11	[0,95-1,29]		
]94,1-97,2]	347	358,1	0,97	[0,87-1,08]	192	209,9	0,91	[0,79-1,05]	155	148,3	1,05	[0,89-1,22]		
]97,2-99,1]	334	355,3	0,94	[0,84-1,05]	200	208,8	0,96	[0,83-1,10]	134	146,5	0,91	[0,77-1,08]		
]99,1-100,2]	495	440,1	1,12	[1,03-1,23]	291	260,8	1,12	[0,99-1,25]	204	179,3	1,14	[0,99-1,31]		
]100,2-100,9]	257	249,8	1,03	[0,91-1,16]	139	147,7	0,94	[0,80-1,11]	118	102,1	1,16	[0,97-1,38]		
]100,9-105,5]	373	376,9	0,99	[0,89-1,10]	221	221,0	1,00	[0,88-1,14]	152	155,9	0,98	[0,83-1,14]		
]105,5-109,3]	346	345,1	1,00	[0,90-1,11]	220	202,2	1,09	[0,95-1,24]	126	143,0	0,88	[0,74-1,05]		
]109,3-123,9]	360	362,0	0,99	[0,90-1,10]	222	211,1	1,05	[0,92-1,20]	138	150,9	0,91	[0,77-1,08]		
]123,9-137,8]	370	359,6	1,03	[0,93-1,14]	209	209,8	1,00	[0,87-1,14]	161	149,9	1,07	[0,92-1,25]		
Total	3563	3563			2091	2091			1472	1472				
p _H ^a			0,01				0,08				0,03			
p du test d'écart à la linéarité ^b			0,28				0,09				0,26			
Pente par unité de 25 J/cm ²			1,05	[0,94-1,17]			1,06	[0,97-1,17]			1,02	[0,88-1,20]		
			LNH-lymphoblastiques				LNH-matures				LNH-Burkitt			
Déciles UV (J/cm ²)	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%		
]85,5-90,3]	32	49,3	0,65	[0,46-0,92]	60	65,8	0,91	[0,71-1,17]	83	96,6	0,86	[0,69-1,07]		
]90,3-94,1]	61	48,3	1,26	[0,98-1,62]	73	64,4	1,13	[0,90-1,43]	87	94,5	0,92	[0,75-1,14]		
]94,1-97,2]	49	48,8	1,00	[0,76-1,33]	60	65,1	0,92	[0,72-1,19]	83	95,5	0,87	[0,70-1,08]		
]97,2-99,1]	45	48,6	0,93	[0,69-1,24]	55	64,6	0,85	[0,65-1,11]	100	95,2	1,05	[0,86-1,28]		
]99,1-100,2]	70	60,9	1,15	[0,91-1,45]	86	80,1	1,07	[0,87-1,33]	134	119,3	1,12	[0,95-1,33]		
]100,2-100,9]	30	34,4	0,87	[0,61-1,25]	44	45,4	0,97	[0,72-1,30]	65	67,6	0,96	[0,75-1,23]		
]100,9-105,5]	54	51,5	1,05	[0,80-1,37]	65	68,4	0,95	[0,75-1,21]	101	100,7	1,00	[0,83-1,22]		
]105,5-109,3]	47	47,1	1,00	[0,75-1,33]	78	62,7	1,24	[1,00-1,55]	95	92,0	1,03	[0,84-1,26]		
]109,3-123,9]	56	49,2	1,14	[0,88-1,48]	68	65,5	1,04	[0,82-1,32]	98	96,0	1,02	[0,84-1,24]		
]123,9-137,8]	43	48,8	0,88	[0,65-1,19]	58	65,1	0,89	[0,69-1,15]	107	95,5	1,12	[0,93-1,35]		
Total	487	487			647	647			953	953				
p _H ^a			0,12				0,48				0,55			
p du test d'écart à la log-linéarité ^b			0,08				0,39				0,81			
Pente par unité de 25 J/cm ²			1,01	[0,83-1,23]			0,99	[0,83-1,18]			1,14	[0,99-1,31]		

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans les 10 catégories d'exposition aux UV; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR

L'association observée ne reflétait pas une association spécifique au Sud-Est, car lorsque nous reprenions l'ensemble des communes françaises en excluant la région Sud-Est des analyses, nous observions une association positive significative plus forte avec une variation de SIR s'élevant à 1,46 [1,14-1,87] pour une augmentation de 25 J/cm² au-delà de 100 J/cm². Par ailleurs, le test d'interaction entre la région et l'exposition aux UV était non significatif ($p=0,63$).

Ainsi les résultats restaient stables par période et par grande région.

Tableau 8 : Association entre l'exposition aux UV et l'incidence des LAL-Pré B diagnostiquées avant l'âge de 5 ans en France sur 1990-2009 par sous-période et dans 5 grandes régions

Variable de stratification	Strates	Min ^a	P10 ^a	Médiane ^a	P90 ^a	Max ^a	% pop (<5 ans) >100 J/cm ²	O	E	Pente ^c	IC 95%
Période	1990-1996	85,5	90,3	100,0	123,4	137,8	50,0	1176	1176	1,20	[1,03-1,39]
	1997-2003	85,5	90,4	100,2	123,6	137,8	51,0	1145	1145	1,29	[1,11-1,49]
	2004-2009	85,5	90,5	100,2	123,6	137,8	51,7	1074	1074	1,24	[1,06-1,45]
Aires géographiques	Sud-Est	93,8	103,5	116,5	130,8	137,8	96,0	852	784,5	1,25	[1,07-1,45]
	Sud-Ouest	96,9	103,2	109,2	113,7	123,7	97,5	426	394,8	1,67	[0,88-3,20]
	région de Paris ^b	97,3	99,1	100,2	100,9	101,7	54,8			-	
	Nord-Ouest	88,2	93,0	97,6	104,4	117,8	26,3	685	682,5	1,12	[0,59-2,11]
	Nord-Est	85,5	88,7	91,2	98,1	112,1	2,7	800	828,2	0,29	[0,003-24,53]
	France 1990-2009	85,5	90,3	100,2	123,5	137,8	50,9	3395	3395	1,24	[1,14-1,36]

O = Nombre de cas observés; E = Nombre de cas attendus; ; ^a Distribution des radiations UV pondérée par la population pédiatrique de moins de 5 ans; ^b Paris a été exclu à cause de la très faible variation de la distribution des UV dans cette région ; c = pente estimée des SIR par unité de 25 J/cm² au-dessus de 100 J/cm²(modèle à seuil)

Prise en compte du degré d'urbanisation et d'un indice du niveau socio-économique communal

Le Tableau 9 ci-dessous montre d'une part que le degré d'urbanisation n'était pas lié à l'incidence des LAL-Pré B chez les moins de 5 ans, avec un test d'hétérogénéité global nettement non significatif ($p=0,45$), même si la catégorie regroupant les unités urbaines de 100 000 à 199 999 habitants indiquait un SIR à 0,90 proche du seuil de significativité et la catégorie regroupant les unités de 200 000 à 1 999 999 habitants présentait un SIR à 1,10 [1,01-1,16]. D'autre part, avec le modèle log-linéaire à seuil, l'association entre l'exposition aux UV et l'incidence des LAL-Pré B restait positive dans la plupart des tranches d'unités urbaines, que ce soit des tranches rurales ou très urbaines, sauf dans trois d'entre elles présentant un nombre de cas attendus plus faibles que d'autres. Le test d'interaction entre l'exposition aux UV et les tranches d'unités urbaines était non significatif ($p=0,13$).

Tableau 9 : Incidence des LAL-Pré B de moins de 5 ans dans les différentes tranches d'unités urbaines et association avec l'exposition aux UV (1990-2009)

Population des unités urbaines (1999) ^a	Incidence des LAL-pré B				Association UV et LAL-pré B			
	O	E	SIR	IC 95%	Moyenne UV (J/cm ²)	% population avec UV \geq 100 J/cm ²	Pente ^c	IC 95%
< 2 000 (Rural)	859	843	1,00	[0,95-1,09]	101,4	45,3	1,28	[1,02-1,61]
2 000 à 4 999	206	206	1,00	[0,87-1,14]	102,9	48,9	1,56	[1,11-2,20]
5 000 à 9 999	181	180	1,00	[0,87-1,17]	103,8	51,5	1,02	[0,69-1,51]
10 000 à 19 999	165	169	1,00	[0,84-1,14]	103,5	48,4	1,24	[0,73-2,10]
20 000 à 49 999	213	207	1,00	[0,89-1,17]	103,2	48,1	1,07	[0,74-1,53]
50 000 à 99 999	234	233	1,00	[0,88-1,14]	102,4	45,1	1,11	[0,80-1,56]
100 000 à 199 999	156	177	0,90	[0,75-1,03]	102,4	55,8	0,85	[0,50-1,45]
200 000 à 1 999 999	824	760	1,10	[1,01-1,16]	106,1	55,2	1,21	[1,06-1,39]
p_H^b	0,45							
Test d'interaction UV* TUU99					0,13			

O = Nombre de cas observés ; E = Nombre de cas attendus ; ^a l'unité urbaine de Paris a été exclue à cause de la très faible variation de la distribution des UV dans cette région ; ^b degré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans les 8 catégories de TUU ; ^c Variation de SIR par unité de 25 J/cm² estimée à partir du modèle à seuil (seuil=100 J/cm²)

L'indice de disparité socio-économique communal, Fdep99, présentait une relation log-linéaire avec l'incidence des LAL-Pré B chez les plus jeunes (Tableau 10), dans le sens d'une incidence plus élevée dans les communes les moins défavorisées, avec une variation de SIR à 1,06 [1,01-1,13] pour une augmentation de 50 percentiles de la

distribution de l'indicateur. L'analyse stratifiée par décile (fondée sur le modèle à seuil) montrait dans la plupart des strates de Fdep99 des associations positives entre les UV et les LAL-Pré B, sauf pour deux d'entre elles qui montraient une association négative non significative (Tableau 10).

Tableau 10 : Incidence des LAL-Pré B de moins de 5 ans dans les différentes catégories d'un indicateur socio-économique et association avec l'exposition aux UV (1990-2009)

Fdep99 en déciles	Incidence des LAL-pré B				Association UV et LAL-pré B				
	O	E	SIR	IC 95%	Moyenne UV (J/cm ²)	% population avec UV ≥ 100 J/cm ²	Pente ^c	IC 95%	
1 (Plus défavorisé)	318	336,7	0,94	[0,84-1,05]	96,5	22,7	0,87	[0,53-1,42]	
2	321	338,1	0,95	[0,85-1,06]	100	35,9	1,36	[0,95-1,95]	
3	332	337,9	0,98	[0,88-1,09]	102,4	41,7	1,29	[0,98-1,70]	
4	329	337,4	0,97	[0,87-1,09]	103,7	48,8	1,20	[0,91-1,59]	
5	317	336,1	0,94	[0,84-1,05]	108,8	63,4	1,25	[1,00-1,56]	
6	331	338,1	0,98	[0,88-1,09]	103,2	47,9	0,89	[0,66-1,21]	
7	355	336,3	1,06	[0,95-1,17]	104,9	54,3	1,25	[0,99-1,57]	
8	370	336,4	1,10	[0,99-1,22]	104,2	58,4	1,41	[1,07-1,85]	
9	371	338,4	1,10	[0,99-1,21]	103,4	60,5	1,66	[1,27-2,18]	
10 (Moins défavorisé)	322	333,8	0,96	[0,86-1,08]	100,9	76,3	1,45	[0,79-2,66]	
Données manquantes	29	25,9	1,12	[0,75-1,61]	99,9	33,5	2,01	[0,65-6,20]	
pH ^a				0,26					
Test d'interaction UV*Fdep								0,16	
Test d'écart à la log-linéarité ^b				0,59					
Modèle linéaire				Fdep 99 ^c				1,06 [1,01-1,13]	
Modèle bivariée				UV ^d				1,23 [1,13-1,35]	
				Fdep 99 ^c				1,06 [1,00-1,12]	

O = Nombre de cas observés; E = Nombre de cas attendus; ^a degré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans les 10 catégories de l'indice de défaveur; ^b degré de significativité du test d'écart à la linéarité de l'association LAL-Pré B/Fdep99; ^c Régression de Poisson log-linéaire du nombre de cas observés sur le nombre de cas attendus dans les déciles définis par l'exposition au Fdep, la pente estimée par ce modèle représente le SIR pour une augmentation de 50 percentiles de la distribution de Fdep, ^dVariation de SIR par unité de 25 J/cm² estimée à partir du modèle à seuil (seuil=100 J/cm²)

Après ajustement et test de l'interaction entre cet indicateur et l'exposition aux UV, aucun effet modificateur (p d'interaction=0,16) ou de confusion n'a été mis en évidence (Tableau 10). Par ailleurs des analyses de sensibilité dans la région sud-est qui présentait à la fois la variation d'UV la plus grande, les plus grandes valeurs d'exposition aux UV ainsi que la plus forte association entre l'indice Fdep99 et les LAL-Pré B concluaient que le Fdep n'avait également pas d'effet modificateur ou de confusion dans

cette région (non montrées).

III.D Discussion

III.D.1 Rappel des principaux résultats

Nous avons observé une association écologique positive statistiquement significative entre l'incidence des LAL-Pré B chez les moins de 5 ans et l'exposition résidentielle moyenne aux UV au moment du diagnostic. Aucune association significative consistante n'a été observée pour les autres hémopathies malignes de l'enfant.

Il n'y avait pas de différences de résultats après stratification sur le sexe ou la période. Aucune hétérogénéité régionale significative n'a non plus été détectée. La stratification et l'ajustement sur un indice de niveau socio-économique communal d'une part et le degré d'urbanisation d'autre part ne modifiait pas l'association trouvée.

III.D.2 Forces et limites de l'étude

Une des forces de cette étude était l'objectivité et la qualité des données d'exposition aux UV résidentiels. Dans l'étude de validation de Blanc P et al., 2011, la qualité de ces données satellites a été testée en comparant les estimations avec des mesures d'UV prises par des stations locales au sol. Il en résultait que la concordance entre les différentes bases était correcte, même si un peu moins satisfaisante pour le satellite HelioClim-1 que pour HelioClim-3.

Concernant la qualité des données du RNHE, la multiplication des croisements de sources (environ 3 sources par cas sur les années les plus récentes) et la qualité de toutes les étapes du recueil garantissaient le maintien d'un haut niveau d'exhaustivité.

La puissance de l'étude était évaluée a priori comme supérieure à 80 % pour détecter des SIR supérieurs à 1,15 ou inférieurs à 0,85 dans la majorité des sous-types d'hémopathies malignes lorsque l'exposition de la population était estimée à 10%. Cette très bonne puissance était à nuancer au regard des nombreuses analyses réalisées en stratifiant sur les sous-types, l'âge, le sexe, la période, et les différents facteurs de confusion que nous pouvions prendre en compte. Cependant, le fort degré de significativité de l'association trouvée et sa très grande stabilité par rapport à ces multiples tests n'allait pas dans le sens d'une association due au hasard.

Les travaux spatio-temporels menés dans l'équipe EPICEA, à différentes échelles géographiques (Faure C et al., 2009 ; Bellec S et al., 2006 ; Demoury C et al., 2012 ; Goujon S et al., 2017), n'ont pas mis en évidence de variations spatiales ou temporelles particulières pour les leucémies aiguës. Une diminution de l'incidence des lymphomes de Burkitt était suggérée sur la période 2000-2014 et les cas de lymphomes, dans leur ensemble et par sous-groupe de diagnostic, présentaient une hétérogénéité spatiale globale à l'échelle des départements, mais pas à celle des bassins de vie (Goujon S et al., 2017). Lors de l'analyse de l'association entre le risque d'hémopathies malignes et l'exposition aux UV, les variations temporelles globales ont été prises en compte dans le calcul des cas attendus par commune (taux d'incidence de référence annuels). Aucune hétérogénéité spatiale des lymphomes n'était observée à l'échelle des bassins de vie et nous avons considéré une variable d'exposition aux UV sous forme catégorielle, c'est pourquoi nous n'avons pas introduit de variable d'autocorrélation spatiale dans les modèles de régression, même si les niveaux d'UV par commune présentaient une forte structure d'autocorrélation spatiale.

Nous avons mené une étude écologique géographique, ce qui présentait un certain nombre d'avantages : nous avons étudié une population très importante, sur une longue durée, et sur un territoire présentant des variations d'UV importantes. Cette étude étant fondée sur des enregistrements systématiques, elle ne devrait pas souffrir de biais de sélection ou de classement différentiel.

Nous raisonnions à une échelle populationnelle et non individuelle avec des données agrégées par commune, en nous intéressant à l'exposition globale aux UV qui caractérisait une commune et non pas chacun de ses habitants. L'exposition résidentielle des habitants de la commune était a priori bien représentée par les données EUROSUN, car ces dernières ont été estimées à l'adresse de la mairie, or de manière ordinaire, en France, la mairie est localisée à un endroit densément peuplé de la commune. En outre, étant donné la précision de la base EUROSUN et la petite taille des communes françaises, la variation d'UV infra-communale était très faible. En revanche pour une même exposition « résidentielle » aux UV, l'exposition individuelle aux UV pouvait beaucoup varier selon le mode de vie des personnes. L'interprétation de nos observations était donc limitée à l'échelle écologique.

L'approche écologique ne permettait pas de contrôler finement les effets des

facteurs de confusion éventuels, d'une part parce que peu d'information sur ces facteurs étaient disponibles au niveau écologique, même au niveau communal, d'autre part parce que ces facteurs pouvaient présenter des covariations spatiales fortes avec le facteur d'intérêt et donc des effets difficilement « séparables ». Un facteur pouvait en outre devenir facteur de confusion dans une étude écologique, alors qu'il aurait été par ailleurs indépendant du facteur d'intérêt au niveau individuel. Certains facteurs de confusion ou modificateurs potentiels à un niveau communal ont pu être néanmoins pris en compte, comme le niveau socio-économique de la commune et le degré d'urbanisation. Par ailleurs, il était peu vraisemblable que des facteurs environnementaux soupçonnés de jouer un rôle dans l'étiologie des LAL, comme la proximité aux centrales nucléaires, aux lignes à haute tension et au trafic routier, aient été des facteurs de confusion de cette association car ils étaient très localisés spatialement et non corrélés à la distribution des UV résidentiels en France. Une étude récente sur la même période que notre étude (Demoury C et al., 2016), menée dans l'équipe EPICEA et portant sur l'exposition aux radiations ionisantes à faible dose d'origine naturelle (rayonnements gamma cosmiques et telluriques ainsi que gaz radon) et l'incidence des LA ne montrait pas d'association statistiquement significative. Lorsque nous ajustions sur les données d'exposition au radon et aux gamma provenant de cette étude, l'association avec les UV demeurait stable (résultats non montrés).

IV. Rôle des facteurs de risque individuels des LAL dans l'association entre les ultraviolets naturels résidentiels et le risque de leucémies aiguës lymphoblastiques à précurseur B

IV.A Objectifs de l'étude

Dans l'étude écologique précédente, nous avons mis en évidence une association entre l'exposition aux UV et l'incidence d'un sous-type particulier de LAL, celui qui touche les cellules à précurseurs B (80% des cas de LAL).

Le design de l'étude écologique nous a permis de prendre en compte des potentiels facteurs de confusion écologiques comme le niveau socio-économique de la commune, le degré d'urbanisation, mais nous n'avons pas pu prendre en compte des facteurs de confusion potentiels au niveau individuel qui pourraient être liés aux UV.

Les facteurs connus ou fortement soupçonnés d'être associés aux LAL pouvaient notamment jouer ce rôle. Les facteurs de risque établis, c'est-à-dire certains syndromes génétiques et polymorphismes (Orsi L et al., 2012), et des expositions environnementales comme les radiations ionisantes à forte dose (Hsu WL et al., 2013 ; Preston DL et al., 2013 ; Pearce MS et al., 2012) ont des fréquences d'exposition en population générale trop faibles pour pouvoir expliquer l'association observée avec les UV. Les facteurs suspectés d'être impliqués dans l'étiologie des LAL sont plus nombreux (Cf. l'introduction générale en première partie) : des facteurs de stimulation précoce du système immunitaire (Rudant J et al., 2010) ; la consommation de tabac paternel autour de la naissance (Rudant J et al., 2008), l'utilisation de pesticides domestiques par les parents pendant la grossesse (Rudant J et al., 2007) ; l'exposition aux champs électromagnétiques à extrêmement basse fréquence (Sermage-Faure C et al., 2013) ; l'exposition au benzène du fait de la proximité du trafic routier ou des stations-services et des garages (Filipini T et al., 2015 ; Carlos-Wallace FM et al., 2015 ; Brosselin P et al., 2009).

Même si en apparence il n'y avait pas de liens directs évidents entre ces facteurs et l'exposition aux UV résidentiels, une distribution spatiale similaire à celles des UV ou liée à celle-ci pouvait être responsable de l'association trouvée avec les UV dans l'étude écologique.

Ainsi, l'objectif de cette étude était d'analyser le rôle des facteurs fortement suspectés d'être associés aux LAL dans l'association entre l'exposition aux UV résidentiels et le risque de LAL-Pré B, les LAL-Pré B représentant la grande majorité des cas de LAL. Cette analyse s'appuyait sur une étude poolée de deux enquêtes cas-témoins individuelles, ESCALE (2003-2004) et ESTELLE (2010-2011). Ces deux enquêtes présentaient également l'histoire résidentielle des cas et des témoins, nous avons donc pu étudier l'association entre LAL-Pré B et les UV à la naissance.

IV.B. Matériel et Méthodes

Les études ESCALE et ESTELLE sont des enquêtes cas-témoins en population générale investiguant le rôle de facteurs infectieux, environnementaux et génétiques dans l'étiologie des leucémies aiguës, des lymphomes, des neuroblastomes et des tumeurs cérébrales chez l'enfant. Notre étude se concentrait uniquement sur les leucémies aiguës lymphoblastiques, suite aux résultats de notre étude écologique.

IV.B.1 Sélection des cas et des témoins

Dans les deux études, les cas ont été identifiés à partir des données du RNHE. Les cas étaient âgés de moins de 15 ans et résidaient en France métropolitaine au moment du diagnostic (entre 2003 et 2004 pour ESCALE, entre 2010 et 2011 pour ESTELLE).

Les critères de non-éligibilité pour les cas étaient les suivants : l'enfant était en soin palliatif ou décédé (41 cas dans ESCALE, 8 cas dans ESTELLE), l'enfant avait été adopté (5 cas dans ESTELLE), la mère biologique était décédée (10 cas dans ESCALE, 4 cas dans ESTELLE), la mère ne maîtrisait pas le français ou était absente (29 cas dans ESCALE, 32 cas dans ESTELLE), et la mère présentait un trouble psychiatrique ou social grave (15 cas dans ESCALE ; 12 cas dans ESTELLE) (Figure 11). Finalement, au moment où l'enquête ESCALE a été menée, 843 cas de LA étaient éligibles et pour 764 d'entre eux, les mères ont accepté de participer à l'étude, ce qui élevait le taux de participation à 91%. Nous retrouvons un taux de participation également très bon (93%) dans l'enquête ESTELLE avec 745 mères de cas acceptant de participer à l'enquête sur 801 cas de LA éligibles.

Les témoins issus de la population générale ont été sélectionnés sur la période 2003-2004 pour l'étude ESCALE et 2010-2011 pour l'étude ESTELLE de manière

aléatoire au moyen d'une méthode d'échantillonnage par quotas.

Dans les deux études, les critères d'éligibilité étaient que les enfants ne devaient pas avoir eu de cancer, ne pas avoir été adoptés, et leur mère biologique devait être en vie, sans graves troubles psychiatriques et sociaux et maîtriser le français. Malgré ces similitudes, le processus de sélection différait légèrement entre les deux études.

Figure 11: Sélection des cas de LA* dans les études cas-témoins ESCALE (2003-2004) et ESTELLE (2010-2011)

Cas de LA du RNHE : tous les cas résidants en France <15 ans	
ESCALE 2003-2004	ESTELLE 2010-2011
41	8
Décès de l'enfant ou en soins palliatifs (éthique)	
0	5
L'enfant a été adopté	
10	4
Décès de la mère biologique	
29	32
Mère non-francophone ou absente	
15	12
Mère avec troubles sociaux ou psychiatriques	
843 cas LA éligibles	801 cas LA éligibles
764 ont participé (taux de participation de 91%)	745 ont participé (taux de participation de 93%)

*les cas de LA du RNHE au moment où les enquêtes ont été mises en place

Pour l'étude ESCALE, une base de 60 000 numéros de téléphone représentatifs de la population d'abonnés téléphoniques français a été constituée à partir de l'annuaire téléphonique. Une autre base de 60 000 numéros a ensuite été créée en ajoutant « 1 » à chaque numéro de la base initiale, afin d'inclure les numéros de liste rouge tout en conservant la même distribution de communes (une commune est identifiée par les 6 premiers numéros) que dans la base issue de l'annuaire. Cette base a été complétée par 50 217 numéros composés aléatoirement pour compléter l'échantillon de témoins. Les quotas ont ensuite été constitués afin de rendre la distribution par âge et par sexe similaire à celle des cas d'ESCALE, en se fondant sur des taux d'incidence nationaux. Des quotas additionnels permettaient de faire en sorte que les témoins aient la même distribution

d'enfants de moins de 15 ans par foyer, conditionnellement à l'âge, que la population générale. Ainsi, 48 strates d'âge (0-1, 2, 3, 4, 5-6, 7-8, 9-11, 12-14 ans), de genre, et de nombre d'enfants par foyer (1, 2, \geq 3) étaient obtenus. Au total, 1 681 témoins sur les 2 360 éligibles ont participé à l'étude ESCALE, le taux de participation s'élevant à 71%.

Pour l'étude ESTELLE, un million de numéros de téléphone ont été générés aléatoirement, dont 312 022 étaient des numéros existants. Puis les numéros étaient répartis en 40 sessions successives s'étalant sur une période de 2 ans de recrutement. Sur les 312 022 numéros composés, 34 983 ont conduit à un contact avec un foyer. De la même manière que pour ESCALE, des quotas ont été utilisés pour obtenir au moins un témoin par cas pour chaque année d'âge, genre et type de cancer, à partir du nombre d'attendus estimé en se fondant sur les données nationales. Les témoins âgés de moins de un an ont été surreprésentés afin de garantir une bonne puissance dans cette catégorie d'âge. Au total, 1 421 des 1 662 témoins éligibles ont participé à l'étude ESTELLE, ce qui correspond à un taux de participation de 86% des témoins, plus élevé que dans l'étude ESCALE.

Les communes de résidence au moment du diagnostic (cas) ou de l'interview (témoins), et par conséquent l'estimation de l'exposition aux UV résidentiels qui était calculée au niveau communal, étaient disponibles pour 758 cas de LA (dont 532 LAL-Pré B) et 1 658 témoins dans ESCALE, et pour 740 cas de LA (dont 497 LAL-Pré B) et 1 414 témoins dans ESTELLE.

Ce sont les mêmes enquêteurs qui ont mené les interviews avec les mères des cas et des témoins en utilisant un questionnaire standardisé. Dans l'étude ESCALE, la moitié des mères des cas ont été interviewées moins de 4 mois après le diagnostic. Dans l'étude ESTELLE, la médiane de la durée entre le diagnostic et l'interview s'élevait à 3 mois. Dans les deux études, le questionnaire recueillait des informations sur des caractéristiques démographiques et socio-économiques : sur l'environnement de l'enfant ; sur le mode de vie ; sur les antécédents familiaux de cancer ; sur l'histoire maternelle reproductive ; sur le mode de garde de l'enfant ; sur la durée de l'allaitement ; sur le nombre d'infections banales précoces ; et sur l'histoire résidentielle de l'enfant de la naissance au moment du diagnostic/de l'interview.

IV.B.2 L'exposition aux UV

Nous avons utilisé les mêmes données que dans l'étude écologique, dont nous avons détaillé la méthode d'estimation dans le paragraphe II.C de cette partie. Ainsi, pour chaque commune de résidence (à la naissance et au diagnostic) d'un cas ou d'un témoin, la moyenne journalière de l'exposition aux UV (UVA+UVB) sur la période 1988-2007 était disponible.

Dans l'étude écologique menée précédemment, nous avons mis en évidence une association positive significative avec l'incidence des LAL-Pré B dans les trois derniers déciles les plus exposés aux UV résidentiels. Comme nous l'avons vu dans la partie écologique, un modèle à seuil, avec un seuil à 100 J/cm², décrivait bien la forme de la relation. Toutefois, pour la présente étude, basée sur un plus petit nombre de cas, nous avons utilisé une variable d'exposition aux UV binaire, avec un point de coupure à 105,5 J/cm², correspondant au 70^{ème} percentile de l'exposition aux UV de la population pédiatrique française. Les deux modèles, binaires et à seuil, n'étaient pas différents selon le critère d'Akaike, mais pour cette deuxième étude le modèle binaire facilitait l'interprétation des résultats en termes d'interaction et de confusion entre les UV et les variables candidates à être des facteurs modificateurs ou de confusion.

IV.B.3 Sélection des facteurs de confusion potentiels et définitions des expositions

Tous les facteurs fortement suspectés dans l'étiologie des LAL qui étaient recueillis dans les études ESCALE et ESTELLE ont été sélectionnés comme des « variables candidates » qui pourraient expliquer l'association trouvée entre les LAL-Pré B et l'exposition aux UV résidentiels. Par facteurs de risque « fortement suspectés », nous entendons tous les facteurs qui ont été trouvés associés aux LAL dans une des méta-analyses menée par le Consortium International des Leucémies de l'enfant, comme l'allaitement, la mise en garde collective avant 1 an, les infections banales répétées précoces (Rudant J et al., 2015), l'utilisation de pesticides par la mère durant la grossesse (Bailey HD et al., 2015), la supplémentation en acide folique (Metayer C et al., 2014). Nous avons également considéré des facteurs retrouvés dans des études de bonne qualité, avec une puissance suffisante, qui ont été conduites dans différentes populations : exposition au benzène par la proximité au trafic routier (Amigou A et al., 2011 ; Filipini T et al., 2015 ; Carlos-Wallace FM et al., 2016 ; Houot J et al., 2015), ainsi que par la

proximité aux stations-service et aux garages automobiles (Brosselin P et al., 2009), et le tabac paternel autour de la naissance (Rudant J et al., 2008 ; Orsi L et al., 2015). Même si la supplémentation en acide folique était associée au risque de LAL, elle n'a finalement pas été retenue dans notre sélection, car la prévalence de ce facteur n'était pas assez élevée jusqu'à la fin des années 2000 pour qu'elle soit un potentiel facteur de confusion dans l'association entre les UV et l'incidence des LAL-Pré B entre 1990 et 2009.

D'après les résultats déjà publiés sur les deux études ESCALE et ESTELLE, nous avons utilisé des variables d'exposition dichotomiques (jamais/au moins une fois) pour le tabac paternel autour de la naissance, les infections banales répétées précoces, l'allaitement, la mise en garde collective avant 1 an, l'utilisation de pesticides domestiques par la mère pendant la grossesse et la proximité aux garages automobiles et stations-service. Pour le trafic routier, un indicateur composite d'exposition a été construit (faible, moyen, élevé) à partir de la proximité au trafic routier, de la densité du trafic routier, et de la concentration en NO₂ (cf. Amigou A et al., 2011). Pour notre étude, nous avons regroupé la catégorie « moyenne » et « élevée » car nous n'avions pas assez de sujets dans la dernière catégorie. Les variables « exposition maternelle aux pesticides pendant la grossesse », « exposition au trafic routier » et « proximité de garages automobiles ou de stations-service » étaient disponibles uniquement dans l'étude ESCALE.

IV.B.4 Plan d'analyses

Des régressions logistiques non conditionnelles ont été réalisées pour toutes les analyses, en ajustant à chaque fois sur l'âge, le sexe, l'âge maternel à la naissance, le niveau d'éducation de la mère, la taille de l'unité urbaine et le rang de naissance. Les quatre derniers facteurs avaient été retrouvés associés avec de nombreuses variables candidates et avec le risque de LAL dans les travaux publiés antérieurement, d'après les enquêtes ESCALE et ESTELLE. Une variable « étude » a également été introduite dans les analyses poolées.

Pour toutes les analyses qui suivent, nous avons considéré conjointement ESCALE et ESTELLE lorsque les variables d'intérêt étaient disponibles dans les 2 études (tabac paternel autour de la naissance, infections banales répétées précoces, allaitement, mise en collectivité avant 1 an), uniquement ESCALE pour les 3 variables non

disponibles dans ESTELLE (exposition maternelle aux pesticides pendant la grossesse, exposition au trafic routier, proximité de garages automobiles ou stations-service).

Dans un premier temps, l'analyse brute entre l'exposition aux UV au diagnostic et le risque de LAL-Pré B a été menée dans une analyse poolée d'ESCALE et d'ESTELLE. L'association entre le statut cas-témoins et l'exposition résidentielle aux UV au moment de la naissance a ensuite été considérée.

Dans un second temps, nous avons testé si l'association entre l'exposition aux UV résidentiels et le risque de LAL-Pré B était modifiée après ajustement sur chaque variable candidate. Au préalable, nous avons décrit les associations entre les variables candidates et le statut cas-témoins d'une part, l'exposition aux UV dans l'échantillon de témoins d'autre part.

Des analyses de sensibilité ont été réalisées sur le sous-échantillon des enfants de 0-4 ans, les mères de ces jeunes enfants étant moins susceptibles d'avoir des oublis/incertitudes concernant les variables candidates que les mères d'enfants plus âgés. Par ailleurs nous trouvons une association plus forte chez cette tranche d'âge dans l'étude écologique. Il était important de vérifier que nous ne trouvions pas de résultats différents dans ce groupe particulier.

IV.C Résultats

IV.C.1 Caractéristiques socio-démographiques de la population d'étude

Parmi les cas de LA et les témoins participants et ayant des données complètes sur la commune de résidence au diagnostic, 532 cas de LAL-Pré B et 1 658 témoins ont été retenus dans ESCALE, et 497 cas et 1 414 témoins dans ESTELLE.

La distribution des cas et des témoins en considérant l'âge maternel ainsi que des caractéristiques socio-démographiques est présentée dans le Tableau 11.

Tableau 11: Comparabilité des cas et des témoins en considérant des facteurs socio-démographiques (étude poolée ESCALE+ESTELLE)

Variables socio-démographiques	Témoins		LAL-Pré B	
	n=3 072	n=1 029	p ^a	p _H ^b
	%	%		
Âge maternel (année)				
<25	9,9	14,8		
25-29	36,1	28,5		
30-34	34,8	27,4		
>=35	19,3	13,0	<0,0001	0,26
Niveau d'éducation de la mère				
Non diplômée	7,1	8,4		
CAP, BEP ou lycée professionnel	26,8	26,8		
Baccalauréat	20,3	19,2		
> Baccalauréat	45,7	45,6		
Manquants	0,1		0,55	0,30
Taille de l'unité urbaine (population)				
< 5 000	37,9	35,5		
5 000-199 000	22,8	22,1		
≥ 200 000	39,3	42,4	0,20	0,84
Rang de naissance				
Premier-né	41,8	49,8		
Puîné	58,2	50,2	<0,0001	0,84

^aDegré de significativité du chi2 pour le test de comparaison de pourcentages ^b Degré de significativité du test d'hétérogénéité entre les études ESCALE et ESTELLE de l'association entre le risque de LAL-Pré B et la variable étudiée

LAL-Pré B : leucémie aiguë lymphoblastique à précurseur B

Les mères des cas étaient significativement plus jeunes que les mères des témoins ($p < 0,0001$) et il y avait plus d'enfants puînés chez les témoins que chez les cas de LAL-Pré B ($p < 0,0001$). Aucune différence significative n'était observée sur le niveau de l'éducation de la mère ($p = 0,55$) et sur le degré d'urbanisation ($p = 0,20$). Les tests

d'hétérogénéité entre les deux études ne montraient pas de différence significative de l'association entre les variables sélectionnées et le statut cas-témoins.

IV.C.2 L'exposition aux UV des cas et des témoins

Les 3 072 témoins de l'étude étaient répartis dans 2 221 des 36 326 communes de France métropolitaine, avec en moyenne 1,4 témoins par commune (Q1-Q3=1-3) et une exposition médiane aux UV s'élevant à 100,2 J/cm², ce qui correspond à la valeur médiane de l'exposition résidentielle aux UV de la population pédiatrique française. Dans les deux études, environ 70% des témoins vivaient dans une commune avec une moyenne quotidienne de radiation UV en dessous de 105,5 J/cm²; les 30% restants étaient considérés comme exposés selon la variable d'exposition choisie.

Les 1 029 cas de LAL-Pré B participant à l'étude poolée se répartissaient dans 856 communes avec en moyenne 1,2 cas par commune (Q1-Q3=1-2) et une médiane d'exposition aux UV de 100,4 J/cm².

110 cas de LAL-Pré B diagnostiqués entre 2003 et 2004 et enregistrés dans le RNHE n'étaient pas inclus dans ESCALE, il en allait de même pour 141 cas diagnostiqués entre 2010 et 2011 non pris en compte dans ESTELLE. En considérant l'exposition aux UV des cas inclus par rapport aux non-inclus, le pourcentage d'exposés aux UV était plus élevé chez les inclus (35%) que chez les non-inclus (26%) dans ESCALE. En revanche, la proportion d'exposés était à peu près la même (environ 33%) dans les deux groupes pour l'étude ESTELLE (voir Annexe C).

IV.C.3 Association brute entre l'exposition résidentielle aux UV et les LAL-Pré B au moment de la naissance et du diagnostic

Une association positive et significative entre l'exposition aux UV résidentiels au moment du diagnostic et le risque de LAL-Pré B a été observée dans l'étude poolée comme dans l'étude écologique précédente (OR=1,27 [1,08-1,48] quand UV est supérieur à 105,5 J/cm² par rapport à UV inférieur ou égal à 105,5 J/cm², Tableau 12). Il n'y avait pas d'hétérogénéité significative de cette association entre les études (p=0,89). Lorsque nous ajoutons les cas non-inclus des deux études, l'association entre UV et LAL-Pré B n'était pas modifiée.

Tableau 12: Association entre l'exposition aux UV au diagnostic et à la naissance et le risque de LAL-Pré B (étude poolée ESCALE+ESTELLE)

Moment de l'exposition	Exposition aux UV résidentiels	Témoins		LAL-Pré B		
		n	%	n	%	OR ^b IC 95%
Diagnostic (Cas)/ Interview (Témoins)	UV≤105,5 J/cm ²	2 188	71,2	680	66,1	1 [ref]
	UV>105,5 J/cm ²	884	28,8	349	33,9	1,27 [1,08-1,48]
	P _H ^a					0,89
Naissance	UV≤105,5 J/cm ²	2 207	71,8	678	65,9	1 [ref]
	UV>105,5 J/cm ²	827	26,9	329	32	1,30 [1,11-1,53]
	Manquants	38	1,2	22	2,1	
	P _H ^a					0,66

^a Degré de significativité du test d'hétérogénéité entre les deux études de l'association entre UV résidentiels et LAL-Pré B

^b OR de la régression logistique non-conditionnelle, ajusté sur l'âge, le sexe et l'étude LAL-Pré B : leucémie aiguë lymphoblastique à précurseur B

Par ailleurs, l'exposition aux UV résidentiels au moment de la naissance était corrélée très fortement à l'exposition aux UV au moment du diagnostic en considérant les UV en variable quantitative continue ($r=0,90$). En outre, l'analyse de concordance en examinant cette fois-ci les UV au diagnostic et à la naissance avec la variable catégorielle binaire définie dans le paragraphe IV.B.2 montrait un coefficient de Kappa plus grand que 0,85 à la fois pour les cas et les témoins (Tableau 13). L'association entre les UV résidentiels à la naissance et les LAL-Pré B aboutissait à un résultat presque identique à celui avec les UV estimés au moment du diagnostic (OR=1,30 [1,11-1,53], Tableau 12). Aucune hétérogénéité de l'association entre les deux études n'était détectée ($p=0,66$).

Au regard de ces résultats, il n'était pas possible de distinguer l'effet d'une fenêtre d'exposition par rapport à l'autre, la corrélation entre les deux moments d'exposition étant très élevée. Ainsi pour la suite des analyses, les UV résidentiels au moment du diagnostic ont été utilisés comme variable d'exposition, mais les résultats seront présentés sous le nom « exposition aux UV résidentiels ».

Tableau 13: Concordance entre les UV au diagnostic et les UV à la naissance chez les cas et les témoins

		UV à la NAISSANCE	UV au DIAGNOSTIC	
			≤105,5 J/cm ²	>105,5 J/cm ²
ESCALE	TEMOINS	≤105,5 J/cm ²	1 149	69
		>105,5 J/cm ²	24	416
		Manquants	13	9
		Kappa		0,86
	LAL-Pré B	≤105,5 J/cm ²	335	14
		>105,5 J/cm ²	9	165
		Manquants	4	5
		Kappa		0,90
ESTELLE	TEMOINS	≤105,5 J/cm ²	988	39
		>105,5 J/cm ²	27	360
		Manquants	12	4
		Kappa		0,88
	LAL-Pré B	≤105,5 J/cm ²	311	18
		>105,5 J/cm ²	12	143
		Manquants	9	4
		Kappa		0,89

IV.C.4 Prévalence des variables candidates et leur association avec les LAL-Pré B et avec les UV chez les témoins

La majorité des variables candidates avait une prévalence d'exposition supérieure à 40% parmi les témoins (Tableau 14). Quatre variables étaient disponibles dans les deux études. Les résultats de l'analyse poolée de l'association entre les variables candidates et les LAL-Pré B ne montraient pas d'hétérogénéité significative entre les deux études (Tableau 14). Toutes les variables étaient associées au statut cas-témoins, positivement pour le tabac paternel au moment de la préconception (OR=1,33 [1,14-1,54]), négativement pour l'allaitement (OR=0,87 [0,75-1,01]), pour la mise en garde collective précoce (OR=0,77 [0,61-0,97]), et les infections banales précoces répétées (OR=0,81 [0,70-0,95]). Concernant les trois variables uniquement exploitables dans l'étude ESCALE (utilisation domestique de pesticides par la mère pendant la grossesse, exposition au trafic routier, proximité d'un garage ou d'une station-service), les associations avec les LAL-Pré B étaient significatives avec des OR supérieurs à 1,5, hormis pour le trafic routier (OR=1,19) (Tableau 14).

Tableau 14: Association entre les variables candidates et les LAL-Pré B

Etude poolée (ESCALE + ESTELLE)							
Variables candidates	Témoins		LAL-Pré B			OR ^b [IC 95%]	
	n	%	n	%			
Allaitement*	non	1 218	45,2	475	47,5	1	[ref]
	oui	1 474	54,8	524	52,5	0,87	[0,75-1,01]
	P _H ^a						0,43
Mise en collectivité précoce*	non	2 327	86,4	885	88,6	1	[ref]
	oui	364	13,5	114	11,4	0,77	[0,61-0,97]
	Manquants P _H ^a	1	0,0				0,95
Infections banales répétées précoces*	non	1 504	55,9	599	60	1	[ref]
	oui	1 131	42,0	382	38,2	0,81	[0,70-0,95]
	Manquants P _H ^a	57	2,1	18	1,8		0,41
Tabac paternel au moment de la préconception	non	1 669	54,3	474	46,1	1	[ref]
	oui	1 343	43,7	522	50,7	1,33	[1,14-1,54]
	Manquants P _H ^a	60	2,0	33	3,2		0,51
Etude ESCALE							
Usage maternel de pesticides domestiques (grossesse)	non	999	60,3	222	41,7	1	[ref]
	oui	613	37,0	286	53,8	2,34	[1,89-2,90]
	Manquants	46	2,8	24	4,5		
Exposition au trafic routier	non	414	25,0	118	22,2	1	[ref]
	Exposition modérée ou élevée	1 244	75,0	414	77,8	1,19	[0,94-1,51]
Proximité d'un garage ou d'une station-service	Non	1 554	93,7	478	89,8	1	[ref]
	Oui	104	6,3	54	10,2	1,54	[1,08-2,20]

^a: Degré de significativité du test d'hétérogénéité entre les deux études de l'association entre les variables candidates et les LAL-Pré B

^b: OR estimé par régression logistique non-conditionnelle, ajusté sur l'âge, le sexe, l'âge maternel, l'étude, et d'autres variables sélectionnées dans les articles publiés de référence (rang de naissance, niveau d'éducation maternel, catégorie socio-professionnelle des parents, degré d'urbanisation, type de logement)

*Les trois variables ont été étudiées sur un sous-échantillon d'enfants âgés de plus de 1 an

LAL-Pré B : LAL à précurseurs B

Le croisement des expositions aux variables candidates et de l'exposition aux UV dans l'échantillon témoins (Tableau 15) montrait que les mères des témoins qui résidaient dans les communes les plus exposées aux UV avaient allaité plus fréquemment et mis leur enfant plus souvent en garde collective (crèches) dans l'étude poolée. Les enfants témoins des communes les plus exposées aux UV avaient également eu moins souvent d'infections banales précoces. Dans l'étude ESCALE, les mères vivant dans les communes les plus exposées avaient utilisé plus souvent des pesticides domestiques

pendant la grossesse.

Tableau 15 : Association entre les variables candidates et l'exposition aux UV résidentiels dans l'échantillon des témoins

Témoins		Etude poolée				
Variables candidates		UV ≤ 105,5 J/cm ²		UV > 105,5 J/cm ²		p ^a
		N	%	N	%	
Allaitement*	non	886	46,4	332	42,4	0,05
	oui	1022	53,6	452	57,7	
Mise en collectivité précoce*	non	1665	87,3	662	84,4	0,06
	oui	243	12,7	121	15,4	
	Manquants	0	0,00	1	0,1	
Infections banales répétées précoces*	non	1043	54,7	461	58,8	0,05
	oui	824	43,2	307	39,2	
	Manquants	41	2,2	16	2,0	
Tabac paternel au moment de la préconception	non	1185	54,2	484	54,8	0,74
	oui	961	43,9	382	43,2	
	Manquants	42	1,9	18	2,0	
Témoins		ESCALE				
Usage maternel de pesticides domestiques (grossesse)	non	729	62,2	270	55,7	0,03
	oui	417	35,6	196	40,4	
	Manquants	27	2,3	19	3,9	
Exposition au trafic routier	non	293	25,0	121	25,0	0,98
	Exposition modérée ou élevée	880	75,0	364	75,1	
Proximité d'un garage ou d'une station-service	non	1097	93,5	457	94,2	0,59
	oui	76	6,5	28	5,8	

^aDegré de significativité du test de chi² de comparaison de pourcentages

*Les trois variables ont été étudiées sur un sous-échantillon d'enfants âgés de plus de 1 an

IV.C.5 Association entre l'exposition résidentielle aux UV et le statut cas-témoins après prise en compte des variables candidates

Les analyses poolées montraient une association positive et significative entre l'exposition résidentielle aux UV et le statut cas-témoins après ajustement sur les variables candidates disponibles dans les deux études. Les odds ratios variaient de 1,27 à 1,32 (Tableau 16). Les tests d'hétérogénéité entre les études n'étaient pas significatifs et aucune interaction significative n'a été observée entre l'exposition aux UV et les variables candidates.

Concernant les variables uniquement exploitables dans ESCALE, il n'y avait pas d'interaction significative entre l'exposition aux UV résidentiels et les variables candidates dans leur association avec les LAL-Pré B. Les odds ratios entre les UV et les LAL Pré-B ajustés sur les variables candidates ne montraient pas de changement significatif par rapport à l'odds ratio brut estimé dans ESCALE : 1,23 [0,99-1,52] (non présenté). De manière intéressante, les associations entre les variables candidates et les LAL-Pré B ne présentaient également pas de variation significative après ajustement sur l'exposition résidentielle aux UV, exception faite de l'association avec la variable trafic routier en binaire (OR=1,19 [0,94-1,51] en brut et OR=1,08 [0,83-1,41] en ajustant sur les UV).

Les analyses de sensibilité sur les enfants âgés de 0 à 4 ans montraient des résultats similaires à l'analyse principale (Annexe D).

Tableau 16: Association entre l'exposition aux UV résidentiels et les LAL-Pré B après ajustement sur les variables candidates

Etude poolée (ESCALE + ESTELLE)				
	Témoins	LAL-Pré B	OR^a	[IC 95%]
	% exposés	% exposés		
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	29,1	34,2	1,31	[1,12-1,54]
Allaitement* versus Non	54,8	52,5	0,84	[0,72-0,98]
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	29,1	34,2	1,32	[1,12-1,54]
Mise en collectivité* versus Non	13,5	11,4	0,72	[0,57-0,91]
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	29,1	34,2	1,27	[1,08-1,50]
Infections banales répétées* versus Non	42	38,2	0,84	[0,72-0,98]
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	28,8	33,9	1,30	[1,11-1,52]
Tabac paternel pendant la préconception versus Non	43,7	50,7	1,34	[1,15-1,56]
Etude ESCALE				
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	29,3	34,6	1,24	[0,99-1,55]
Usage maternel de pesticides domestiques pendant la grossesse versus Non	37	53,8	2,34	[1,89-2,90]
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	29,3	34,6	1,29	[1,04-1,60]
Exposition modérée ou élevée au trafic routier versus faible	75	77,8	1,08	[0,83-1,41]
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	29,3	34,6	1,30	[1,05-1,61]
Proximité d'un garage ou d'une station-service versus Aucune	6,3	10,2	1,57	[1,09-2,25]

^a: Odds ratios estimés à partir d'un modèle multivarié avec l'exposition aux UV et les variables candidates, ainsi qu'un ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation maternel, l'âge maternel, le degré d'urbanisation, et le rang de naissance

*Les trois variables ont été étudiées sur un sous-échantillon d'enfants âgés de plus de 1 an
LAL-Pré B : LAL à précurseurs B

IV.D Discussion

IV.D.1 Rappel des principaux résultats

Dans cette étude cas-témoins poolée, l'association entre les UV résidentiels et le risque de LAL-Pré B demeurait positive et statistiquement significative après la prise en compte de facteurs de confusion potentiels au niveau individuel. Ces variables candidates étaient des facteurs fortement soupçonnés d'être associés aux LAL. Par ailleurs, l'exposition résidentielle aux UV au moment de la naissance était fortement corrélée avec l'exposition aux UV au moment du diagnostic, et l'association brute trouvée (OR=1,30 [1,11-1,53]) était presque identique à celle trouvée au diagnostic (OR=1,27 [1,08-1,48]).

IV.D.2 Forces et limites de l'étude

L'originalité de cette étude consistait à intégrer des données individuelles sur des facteurs fortement soupçonnés d'être associés aux LAL. Nous n'avons pas la possibilité d'établir une liste spécifique de facteurs de risque des LAL-Pré B, car ils ne sont pas toujours étudiés séparément des autres LAL dans la littérature. Cependant, étant donné qu'ils représentent la majorité des LAL, la liste considérée ne doit pas être si différente de celle des LAL-Pré B, même si on ne peut pas écarter le fait qu'un facteur spécifique des pré B n'ait pas été détecté sur les LAL.

Comme l'étude écologique, elle bénéficiait du système d'enregistrement fiable des cas par le RNHE, qui a un grand degré de complétude (voir paragraphe III.D.2). En outre, la participation des mères des cas éligibles était très élevée dans les deux études (91% dans ESCALE ; 93% dans ESTELLE), ce qui limitait les biais de sélection des cas. Une des raisons principales de non-éligibilité était le mauvais état de santé de l'enfant ou son décès, or il est très peu probable que l'exposition aux UV résidentiels soit liée à la survie. Même si les cas inclus dans ESCALE vivaient de manière plus fréquente dans une commune avec une exposition élevée aux UV au moment du diagnostic que les cas non-inclus, l'association avec les UV n'était pas modifiée lorsque nous incluions les cas exclus dans l'analyse poolée.

Les témoins ont été sélectionnés de manière aléatoire à partir de la population générale au moyen d'une méthode d'échantillonnage par quotas. Cette méthode permettait de rendre comparable la distribution des témoins par âge et sexe à celle des

cas. Bien que le taux de participation des témoins éligibles ait été élevé dans les deux études, le refus de participer ou l'incapacité à contacter les foyers éligibles par téléphone pouvait être lié à des facteurs socio-économiques comme le niveau d'éducation des parents ou le statut professionnel et social. Or ces facteurs étaient liés à certaines des variables candidates sélectionnées comme la consommation de tabac par le père ou l'allaitement dans les études publiées antérieurement. En comparant les données avec celles des Enquêtes Nationales Périnatales (ENP, Blondel B et al., 2012), les échantillons des témoins d'ESCALE et d'ESTELLE paraissaient néanmoins représentatifs de la population générale, avec cependant quelques petites différences en termes d'âge maternel et de niveau d'éducation (résultats non montrés). Nous avons ajusté systématiquement sur ces deux variables dans nos analyses. Par ailleurs, l'exposition aux UV résidentiels de l'échantillon témoins n'était pas différente de celle de la population pédiatrique générale.

Les variables candidates ont été recueillies à partir d'interviews conduits dans des conditions similaires pour les mères des cas et des témoins, pendant la même période, à l'aide d'un questionnaire standardisé et par les mêmes enquêteurs, qui avaient suivi une formation pour l'étude. Ni les sujets ni les enquêteurs ne connaissaient les hypothèses à étudier. Malgré ces précautions, l'existence d'erreurs non différentielles n'est pas exclue, car la détermination des expositions dépendait de la mémoire des mères au moment de l'enquête, qui pouvait avoir lieu jusqu'à 15 ans après les expositions étudiées. Lorsque nous avons restreint les analyses aux enfants de moins de 5 ans pour limiter ce biais de mémoire, les résultats étaient inchangés.

Les données d'exposition aux UV étant obtenues à partir de données satellites, l'objectivité et la précision métrologique de la mesure d'exposition principale était l'une des forces de cette étude, comme cela a déjà été souligné pour l'étude écologique. Elle était mesurée indépendamment du statut cas-témoins, aucune erreur différentielle n'était donc possible. Pour 99% des sujets, la commune de résidence au moment du diagnostic/interview et à la naissance était connue, et l'estimation de l'exposition aux UV résidentiels a été possible.

Des biais de mémoire différentiels selon le statut cas-témoins étaient possibles concernant les variables candidates. Pour limiter ces biais, seules les variables pour lesquelles les enquêtes ESCALE et ESTELLE présentaient des résultats similaires à la

littérature, avec le même ordre de grandeur, ont été retenues.

Dans cette étude, l'exposition résidentielle aux UV a été considérée comme une variable binaire, avec une coupure à 105,5 J/cm², en s'appuyant sur les résultats de la précédente étude écologique. Ainsi, 30% de l'échantillon des témoins était considéré comme plus exposé aux UV. Les variables candidates présentaient également des prévalences d'exposition élevées, ce qui permettait de tester des effets de confusion ou modificateurs. En outre, le sous-type d'intérêt était le sous-type le plus fréquent de LAL. Par conséquent, les deux études cas-témoins (séparément ou poolées) incluaient un nombre suffisamment important de cas de LAL-Pré B pour rendre possible l'analyse d'associations jointes. Les variables candidates étaient des facteurs fortement soupçonnés d'être associés aux LAL, et nous avons pu vérifier que l'analyse poolée montrait des associations statistiquement significatives avec les LAL-Pré B et avec un ordre de grandeur attendu, sauf pour l'allaitement qui était proche du seuil de significativité.

Quelques variables candidates étaient corrélées à l'exposition aux UV dans notre échantillon témoin et les odds ratios entre l'ensemble des variables et les LAL-Pré B variaient de 0,77 à 2,34. Notre étude a montré que ces variables ne jouaient ni un rôle d'effet modificateur ni ne changeaient, même partiellement, l'association avec les UV résidentiels. Ce résultat renforçait l'association positive trouvée entre les UV et les LAL-Pré B dans notre étude écologique initiale.

V. Discussion générale

V.A Comparaison aux données de la littérature

Des quatre études publiées portant sur l'association entre l'exposition aux UV/au soleil et l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant, trois présentent des méthodes, des populations et/ou des données d'exposition très différentes de notre étude écologique.

L'étude écologique internationale de Musselman et Spector publiée en 2011 trouvait une association négative avec les leucémies (lymphoïdes et non lymphoïdes) de l'enfant (0-14 ans) et pas d'association avec les lymphomes après ajustement sur un indice de niveau socio-économique. Pour mesurer l'exposition, elle s'appuyait sur la latitude et des mesures de rayonnement UV solaires annuels à partir de données de la NASA. C'était une étude très large (57 pays), sur différents continents, avec un seul point

de mesure d'exposition aux UV par registre, quelle que soit la taille de la population et la zone géographique couvertes par celui-ci.

L'étude grecque sur les lymphomes non hodgkiniens trouvait une association individuelle négative significative (Petridou ET et al., 2007). Cette étude se fondait sur une mesure subjective de l'exposition aux UV (le nombre de jours passés au soleil), et elle comptait un nombre limité de cas et de témoins (87 cas, 167 témoins).

La seule étude qui trouve un résultat comparable à notre étude écologique pour les leucémies aiguës lymphoblastiques est une étude finlandaise (1 716 cas de LA chez les enfants entre 1964 et 2003), qui trouve un excès de risque de LAL chez les 2-4 ans pendant la saison avril-septembre, la plus ensoleillée (Timonen T et al., 2007). Cependant l'approche adoptée par Timonen et al., est différente de la nôtre dans le sens où cette étude s'intéresse à des variations temporelles, en étudiant les variations saisonnières d'incidence et en les reliant à des variations d'UV et d'épidémies, alors que nous nous penchons sur des contrastes spatiaux. Cette étude fait l'hypothèse d'un temps de latence court après l'exposition, ce qui n'est pas notre cas, puisque nous étudions des estimations moyennes annuelles d'UV.

L'étude la plus similaire à notre étude d'incidence en termes de méthodes et de puissance est une étude californienne (Lombardi et al., 2013), qui incluait 10 476 cas de cancers et 207 568 témoins. La mesure d'exposition était objective, écologique, obtenue à partir d'un modèle géostatistique qui estimait des rayonnements UV au sol issus de mesures de stations météorologiques. L'étude trouvait une association négative statistiquement significative avec les LAL et les LNH chez les enfants de moins de 6 ans. Nous observions au contraire une association positive avec les LAL-Pré B et pas d'association pour les LNH. Quelques différences entre les deux études doivent cependant être notées.

La Californie a une moyenne d'exposition aux UV bien supérieure à celle de la France, puisque le maximum français ($137,8/\text{cm}^2$) est inférieur à la limite du premier quartile d'exposition de l'étude californienne ($148,4 \text{ J}/\text{cm}^2$). De plus, la Californie présente une population avec des modes de vie et une pigmentation de la peau différents de la population française. Par ailleurs, l'étude californienne possède des données « ethniques » et les résultats de la stratification sur ce facteur montraient une association

négative uniquement chez les enfants ayant une mère « hispanique » ou « afro-américaine », et pas d'association chez les enfants avec une mère « d'origine européenne non-hispanique ». En France, nous ne disposons pas de ce type de données, mais la majorité de la population française est d'origine caucasienne.

L'étude californienne estimait l'exposition à la naissance, mais cela n'expliquait pas les différences de résultats puisque notre étude cas-témoins poolée montrait également une association positive statistiquement significative avec les LAL-Pré B lorsque nous considérons les UV résidentiels à la naissance. Cette exposition était par ailleurs très corrélée à l'exposition au moment du diagnostic, nous ne pouvions déterminer quelle était la fenêtre d'exposition responsable de l'association.

Notons par ailleurs que l'effet immunosuppresseur des UV pourrait être une explication biologique compatible avec nos résultats.

V.B Conclusions générales

Les deux précédentes études suggéraient une association positive et statistiquement significative entre l'exposition aux UV résidentiels et l'incidence d'un sous-type particulier de leucémies, les LAL-Pré B. Cette association semblait plus marquée chez les enfants de moins de 5 ans dans l'étude écologique. La forme de la relation ne semblait pas linéaire, deux autres modèles qui présentaient une bonne adéquation aux données ont été considérés : 1) un modèle log-linéaire à seuil avec une coupure à 100 J/cm², 2) un modèle binaire avec une coupure à 105,5 J/cm². En outre, la très forte corrélation entre l'exposition résidentielle aux UV à la naissance et au moment du diagnostic ne permettait pas de déterminer la fenêtre d'exposition responsable de l'association.

Différents facteurs de confusion ont été pris en compte, à la fois au niveau écologique et au niveau individuel, cependant l'association demeurait stable.

Ces résultats doivent être répliqués avec d'autres études écologiques, dans d'autres populations, afin de tester si cette association n'est pas due à des facteurs qui seraient spatialement corrélés aux UV résidentiels et liés aux LAL-Pré B et que nous n'aurions pas identifiés dans nos études.

Il serait également intéressant de tester si cette association avec les UV observée

au niveau écologique est un reflet d'une association avec une exposition individuelle aux UV. Cette analyse ne peut se faire qu'au niveau d'études cas-témoins ou de cohortes avec des données individuelles d'exposition aux UV. Ces études devraient également contenir des informations sur différents facteurs individuels pouvant être liés aux UV et qui pourraient moduler la relation avec les LAL pré-B, comme la sensibilité aux coups de soleil, la pigmentation de la peau, la prise de Vitamine D par la mère ou l'enfant à différentes fenêtres d'exposition.

Troisième Partie :
Exposition aux pesticides liés aux activités agricoles et
incidence des hémopathies malignes de l'enfant

I. Introduction

Les pesticides sont des substances chimiques visant à éviter, détruire, ou contrôler des organismes “nuisibles” et incluent les herbicides, les insecticides, les fongicides, les rodenticides et les pesticides fumigeants.

La France reste le premier pays agricole de l’Union Européenne avec une surface agricole utilisée (SAU) s’élevant à 29 millions d’hectares en 2010, même si cette surface a diminué au cours de ces dernières décennies. L’agriculture intensive pratiquée en majorité sur le territoire français a pour conséquence l’usage très important de pesticides. On estime la quantité moyenne de vente de pesticides entre 80 000 et 100 000 tonnes par an en France. La majorité de ces pesticides sont des fongicides (environ 37 000 tonnes vendues en 2007) et des herbicides (environ 27 000 tonnes). Moins de 3 000 tonnes d’insecticides sont vendus aujourd’hui en France, ce sont les substances qui ont connu la plus grande baisse d’usage ces dernières décennies (Synthèse de l’expertise collective de l’INSERM, 2013).

Les principaux pesticides utilisés dans l’agriculture, depuis les années 1940-50 à aujourd’hui appartiennent à quelques grandes familles chimiques (Tableau 17) :

- les organochlorés (hydrocarbures chlorés), comme le DDT, sont des pesticides très stables chimiquement et utilisés comme insecticides. Ce sont également des polluants organiques persistants. Leur usage a été interdit en France il y a une quarantaine d’années.
- les organophosphorés sont des composés de synthèse qui se dégradent assez rapidement dans l’environnement et sont employés comme insecticides.
- les pyréthriinoïdes sont des insecticides de synthèse.
- les carbamates sont utilisés comme insecticides et fongicides.
- les organo-azotés, sont repérables par le suffixe « zine » (atrazine, simazine, etc...) et principalement appliqués comme herbicides.
- les phénox sont utilisés comme herbicides.
- d’autres phytosanitaires comme les phtalimides (fongicides), les dithiocarbamates (fongicides), et d’autres herbicides comme le glyphosate

sont également employés.

Tableau 17 : Grandes familles chimiques des pesticides et leur cible principale (source : Synthèse de l'expertise collective de l'INSERM, 2013)

Familles chimiques	Exemples de substance active	Classement selon cible principale
Organochlorés	DDT, Chlordane, Lindane, Dieldrine, Heptachlore	Insecticides
Organophosphorés	Malathion, Parathion, Chlorpyrifos, Diazinon	Insecticides
Pyréthriinoïdes	Perméthrine, Deltaméthrine	Insecticides
Carbamates	Aldicarbe, Carbaryl, Carbofuran, Méthomyl	Insecticides
	Asulame, Diallate, Terbucarbe, Triallate	Herbicides
	Benthiavalicarbe	Fongicides
Dithiocarbamates	Mancozèbe, Manèbe, Thirame, Zinèbe	Fongicides
Phtalimides	Folpel, Captane, Captafol	Fongicides
Triazines	Atrazine, Simazine, Terbutylazine	Herbicides
Phénoxyherbicides	MCPA, 2,4-D, 2,4,5-T	Herbicides
Chloroacétamides	Alachlore, Métolachlore	Herbicides
Pyridines-bipyridiliums	Paraquat, Diquat	Herbicides
Aminophosphonates glycine	Glyphosate	Herbicides

Outre cette grande variété de familles chimiques, ces produits ont une propagation et une persistance dans l'environnement très variables, allant de 1 à 130 jours pour le glyphosate à plusieurs décennies pour certains organochlorés comme le DDT (Synthèse de l'expertise collective de l'INSERM, 2013).

L'usage de ces produits a beaucoup évolué dans le temps (Figure 12), en fonction des progrès de la chimie mais aussi des limitations d'usage et interdictions qui ont suivi la mise en évidence de la toxicité de certaines substances et de leur persistance dans l'environnement.

Figure 12 : Evolution des produits depuis les années 1900 (source : site du Sénat et UIPP- Brochure sur la recherche dans les produits phytosanitaires³)

Évolution des produits			
	HERBICIDES	FONGICIDES	INSECTICIDES
Avant 1900	Sulfate de cuivre Sulfate de fer	Soufre Sels de cuivre	Nicotine
1900 - 1920	Acide sulfurique		Sels d'arsenic
1920 - 1940	Colorants nitrés		
1940 - 1950	Phytohormones...		Organo-chlorés Organo-phosphorés
1950 - 1960	Triazines, Urées substituées Carbamates	Dithiocarbamates Phtalimides	Carbamates
1960 - 1970	Dipyridyles, Toluidines...	Benzimidazoles	
1970 - 1980	Amino-phosphonates Propionates...	Triazoles Dicarboximides Amides, Phosphites Morholines	Pyréthroïdes Benzoyl-urées (régulateurs de croissance)
1980 - 1990	Sulfonyl urées...		
1990 - 2000		Phénylpyrroles Strobilurines	

L'étude des effets de ces substances sur la santé est rendue très complexe par, d'un côté, la diversité des pesticides tant au niveau chimique, qu'au niveau du devenir dans l'environnement, des mécanismes d'action toxique et des nuisibles visés ; et de l'autre, par l'évolution constante des nouveaux produits mis en vente et des autorisations de mise sur le marché. Les multiples voies d'exposition de la population générale ajoutent une difficulté supplémentaire pour cerner les effets de ces produits.

1.A Les voies d'exposition de la population générale

Les expositions humaines à forte dose concernent essentiellement les professionnels. L'exposition de cette population peut se faire par voie cutanée et respiratoire et dans une moindre mesure par ingestion.

Dans certains pays touchés par le paludisme, la dengue et d'autres maladies

³ <https://www.senat.fr/rap/102-215-2/102-215-238.html>

vectérielles, la population générale peut être encore exposée à certains pesticides comme le DDT, même s'il a été largement remplacé par les pyréthriinoïdes (Van den Berg H et al., 2012). En France, comme dans les autres pays européens et nord-américains, la population générale, incluant les enfants, peut être exposée à des doses plus faibles de pesticides. Les chemins d'exposition principaux de la population générale sont 1) la voie orale par la consommation d'eaux et d'aliments contaminés ; 2) la voie respiratoire par l'inhalation de particules provenant de nuages de dispersion de pesticides appliqués sur des parcelles agricoles à proximité de la résidence, mais également dispersés dans les jardins et les résidences dans le cadre d'usage domestique (Blair A et al., 2015). C'est cette deuxième voie que nous avons étudiée dans ce travail.

L'enfant peut être directement exposé à ces substances pendant son enfance mais également de façon indirecte au stade embryonnaire ou fœtal par le biais de la mère. En effet certaines études ont observé des résidus de pesticides dans le méconium ou dans le sang du cordon ombilical (Ostrea EM et al., 2009). En outre, les jeunes enfants mettent souvent des objets dans leur bouche, et sont donc plus exposés aux pesticides présents dans les poussières des maisons que les adultes.

Malgré la difficulté de mesure de l'exposition aux pesticides, un certain nombre d'effets sur la santé humaine ont été rapportés.

I.B Pesticides et effets sur la santé

D'après l'expertise collective de l'INSERM (2013) sur les pesticides et leurs effets sur la santé, ces produits agissent chimiquement sur des effecteurs qui sont souvent impliqués dans des fonctions vitales ou la reproduction. Ils perturbent la signalisation nerveuse ou hormonale, la respiration cellulaire, la division cellulaire ou la synthèse de protéines, permettant le contrôle efficace du nuisible qu'ils ciblent. Les organismes vivants partagent des processus et mécanismes physiologiques. De ce fait, un pesticide peut être toxique pour d'autres organismes qu'il ne cible pas, et notamment pour l'Homme.

Outre des intoxications aiguës aux effets bien connus, qui sont rares et touchent essentiellement les professionnels, les interrogations actuelles portent sur les effets d'expositions chroniques à plus faible dose, et qui toucheraient cette fois-ci une population beaucoup plus large.

Certains pesticides, notamment des herbicides très utilisés comme le 2,4-D, ont été reconnus comme perturbateurs endocriniens (Colborn T, 2004).

Des effets sur le développement de l'embryon, du fœtus et du jeune enfant ont été également suggérés. Des études parmi les mères exposées professionnellement trouvaient des associations avec le risque de malformations congénitales et de morts fœtales, mais pas avec la croissance fœtale globalement. D'autres études moins nombreuses sur une exposition en population générale due à la proximité de résidence de champs de cultures ont également montré des liens avec le risque de malformations congénitales (Synthèse de l'Inserm, 2013).

Des effets sur le neurodéveloppement ont également été identifiés, pouvant entraîner des troubles ou maladies neurologiques. La pathologie pour laquelle il y a le plus d'évidence d'un lien avec l'exposition aux pesticides est la maladie de Parkinson (Van Der Mark M et al., 2012), lors d'une exposition professionnelle. Le lien semble plus fort avec les insecticides (en particulier avec les organochlorés) et les herbicides (2,4-D, paraquat). L'exposition non-professionnelle va également dans le sens d'un lien, mais les études sont beaucoup moins nombreuses que pour le domaine professionnel (Synthèse de l'Inserm, 2013).

Des expérimentations animales, principalement sur des rongeurs, ont montré la carcinogénicité de certaines substances, tantôt par un effet génotoxique, comme l'atrazine, tantôt en ayant un rôle de promoteur tumoral, comme les composés arsenicaux, le chlordane, ou encore l'atrazine, qui combine les deux effets (Dich J et al., 1997). Des études mécanistiques ont observé des aberrations chromosomiques plus fréquentes et des échanges de chromatides sœurs plus nombreux chez les applicateurs de pesticides que chez des témoins (Dulout FN et al., 1985 ; Nehez M et al., 1988 ; See RH et al., 1990).

D'après les études animales et épidémiologiques chez les populations humaines les plus exposées, le CIRC a classé certains pesticides en "cancérogènes certains" (Groupe 1), comme l'arsenic (IARC Monographs, Vol. 23, 1980) ou plus récemment le lindane (IARC Monographs, Vol 113, 2017, sous presse) ; d'autres en "cancérogènes probables", comme le captafol, le dibromure d'éthylène, et plus récemment, le DDT, le glyphosate, le malathion et le diazinon (Groupe 2A) (IARC Monographs : Vol. 112 2015 ; Vol.113, 2017), et enfin une vingtaine de molécules en "cancérogènes possibles"

(Groupe 2B).

Le CIRC a intégré l'exposition professionnelle des applicateurs d'insecticides non-arsenicaux dans la liste des cancérogènes probables pour l'homme (IARC Monographs, vol. 53, 1991). De nombreuses études épidémiologiques chez les agriculteurs, mais également chez les ouvriers d'usines de production de pesticides, ont mis en évidence une association entre certains cancers et l'exposition aux pesticides, notamment pour le cancer de la prostate, les lymphomes non hodgkiniens (Dreiherr J et al., 2006), les leucémies (Miligi L et al., 2006 ; Van Maele-Fabry G et al., 2007), les myélomes multiples, les tumeurs cérébrales et les sarcomes des tissus mous (Dich J et al., 1997; Blair A et al., 2015).

I.C Pesticides et hémopathies malignes

I.C.1 Chez l'adulte

L'exposition aux pesticides chez l'adulte a été essentiellement étudiée en milieu professionnel, où la dose d'exposition est la plus forte. Dans cette introduction, nous nous appuyons sur l'expertise collective de l'INSERM de 2013 pour faire une synthèse de la bibliographie concernant les hémopathies malignes de l'adulte.

Le lymphome non hodgkinien est le cancer hématologique de l'adulte où la présomption d'un lien avec l'exposition aux pesticides est la plus forte. Cinq méta-analyses (Keller-Byrne JE et al., 1997 ; Khuder SA et al., 1998 ; Boffetta P & De Vocht F, 2007 ; Merhi M et al., 2007 ; Jones DR et al., 2009) sur sept identifiées (Blair A et al., 1993 ; Acquavella J et al., 1998) et une étude de cohorte prospective (Agricultural Health Study) rapportaient un lien avec le risque de LNH chez les agriculteurs et les ouvriers d'usines de production de pesticides. Concernant la cohorte prospective (Koutros S et al., 2010), l'association n'était significative que lorsqu'il s'agissait d'incidence relative tenant compte du bon état de santé général de la cohorte. Le LNH a été reconnu comme maladie professionnelle en France en 2015.

Les études sur les leucémies sont très nombreuses chez l'adulte. Trois méta-analyses portaient sur le lien avec l'exposition professionnelle dans le domaine agricole (Blair A et al., 1993 ; Keller-Byrne JE et al., 1995 ; Acquavella J et al. 1998), deux s'intéressaient au lien dans le secteur industriel (Van Maele-Fabry G et al., 2008 ; Jones

DR et al., 2009), et enfin deux se penchaient sur les expositions des deux secteurs, à la fois agricole et non-agricole (Merhi M et al., 2007 ; Van Maele-Fabry G et al., 2007). Toutes ces méta-analyses suggéraient un lien positif entre l'exposition aux pesticides et les LA. Toutefois, la plupart des auteurs de ces méta-analyses ont signalé une grande hétérogénéité des études et les résultats dépendaient des secteurs professionnels considérés. De nombreuses études de cohorte en milieu professionnel ont été conduites mais il était également très difficile de conclure, car les résultats étaient hétérogènes et la plupart d'entre elles manquaient de puissance (Expertise collective de l'Inserm, 2013).

Les études sur le lymphome de Hodgkin sont beaucoup moins nombreuses que pour les LA et les LNH. Sur quatre méta-analyses identifiées sur l'exposition en milieu professionnel, seules deux ont montré une association positive significative (Blair A et al., 1993 ; Khuder SA et al., 1999). Trois d'entre elles portent sur le secteur agricole (Blair A et al., 1993 ; Acquavella J et al., 1998 ; Khuder SA et al., 1999) et une sur le secteur industriel (Jones DR et al., 2009).

Outre ces études portant sur une exposition générale aux pesticides, de nombreuses études portant sur des molécules spécifiques ont été conduites en milieu professionnel et trouvent des associations avec des substances variées (Expertise collective de l'Inserm, 2013). Nous ne détaillerons pas cette littérature ici, car elle est encore quasi-inexistante pour les expositions chez l'enfant, d'après nos lectures, et la nature de nos données d'exposition ne nous permet pas non plus de faire des hypothèses sur des substances précises.

I.C.2 Chez l'enfant

Des études épidémiologiques ont montré un lien entre les cancers de l'enfant et l'exposition aux pesticides, notamment pour la leucémie, les tumeurs cérébrales, les neuroblastomes, les lymphomes non hodgkiniens, les tumeurs de Wilms, et les sarcomes d'Ewing (Infante Rivard, 2007).

Trois méta-analyses ont rapporté des associations positives entre le risque de LA et l'exposition aux pesticides domestiques, en particulier pendant la grossesse (Turner MC et al., 2010 ; Bailey HD et al., 2015 ; Chen M et al., 2015). La dernière méta-analyse portait également sur les lymphomes et trouvait une association positive significative uniquement avec les pesticides répandus à l'intérieur du logement. Cependant elle

reposait sur moins d'études que pour les LA. Parmi celles-ci, des études cas-témoins trouvaient une association entre les lymphomes non hodgkiniens et l'exposition aux pesticides domestiques (Rudant J et al., 2007), en particulier avec les insecticides (Buckley JD et al., 2000 ; Meinert R et al., 2000). Schwartzbaum JA et al. (1991) n'ont pas observé d'utilisation plus fréquente de pesticides par les parents pour les lymphomes que pour les autres cancers de leur étude exploratoire. Une étude ne différenciait pas les LNH et les LH et ne trouvait pas d'association significative avec les expositions parentales aux pesticides (Leiss JK & Savitz DA, 1995) mais rapportait une association avec le traitement de logement par des professionnels. Une étude cas-témoins déjà citée trouvait aussi une association entre les pesticides domestiques et les lymphomes de Hodgkin à cellularité mixte (Rudant J et al., 2007).

Une méta-analyse d'études s'intéressant à l'exposition professionnelle aux pesticides des parents montrait une augmentation de risque de LA avec l'exposition professionnelle maternelle prénatale (Wigle DT et al., 2009). Une étude poolée plus récente soulignait une augmentation significative du risque de LAM chez les enfants dont la mère avait eu une exposition professionnelle pendant la grossesse ainsi qu'une légère augmentation du risque de LAL chez les enfants dont le père avait été exposé aux pesticides par sa profession autour de la conception (Bailey HD et al., 2014). Concernant le risque de lymphomes, deux études cas-témoins déjà citées dans le paragraphe précédent mettaient en évidence des associations positives entre l'exposition professionnelle des parents et le risque de LNH à différents moments d'exposition (Buckley JD et al., 2000 ; Meinert R et al., 2000). Par ailleurs, deux cohortes, l'une américaine et l'autre suédoise, avec toutes les deux un très petit nombre de cas montraient des associations positives pour les lymphomes de Hodgkin mais pas pour les lymphomes non hodgkiniens (Rodvall Y et al., 2003 ; Flower KB et al., 2004).

Les études sur l'exposition aux pesticides agricoles provenant de champs à proximité de la résidence sont moins nombreuses, notamment parce que la mesure de cette exposition soulève des difficultés matérielles et méthodologiques.

Hormis la Californie qui a mis en place depuis les années 1990 un système d'enregistrement obligatoire des substances appliquées dans les champs agricoles, aucun pays ne possède de données précises et disponibles pour la recherche sur les produits appliqués dans les champs de culture à proximité des habitations. Des recherches de

pesticides présents dans les poussières des maisons proches de champs de culture ont été réalisées, mais à très petite échelle étant donné le coût de ce type d'analyse. Quelques études ont pu montrer qu'il y avait un lien entre la proximité des champs et les substances identifiées dans les prélèvements de poussière des maisons (Ward MH et al., 2006 ; Gunier RB et al., 2011 ; Quiros-Alcala L et al., 2011) ou d'urine des habitants (Chevrier C et al., 2013).

Pour des études à plus large échelle, les chercheurs se sont tournés vers les données de recensements agricoles ou d'occupation des sols exploitées dans des systèmes d'information géographique (SIG), en prenant l'intensité ou la proximité de l'activité agricole comme proxy de l'exposition aux pesticides d'origine agricole.

Ces proxies sont les plus utilisés dans la littérature étudiant le lien entre l'exposition résidentielle aux pesticides liés à des activités agricoles et le risque d'hémopathies malignes de l'enfant, hormis pour les études californiennes.

I.C.3 Etudes utilisant des données issues des recensements agricoles

Une étude cas-témoins texane (Walker KM et al., 2007), comportant 1 178 de LA et 210 lymphomes, s'appuyait sur des données nationales des recensements agricoles ainsi que sur des données texanes estimant les quantités moyennes annuelles de pesticides versés par type de grande culture et par acre (environ 0,40 hectare). Deux indicateurs d'exposition étaient considérés, l'un consistait en la part de surface agricole utilisée totale (SAU) par county, l'autre était calculé à partir d'une estimation de quantité moyenne de pesticides par culture et county, pondérée par la surface consacrée à la culture dans le county et la catégorie de cancérogénicité des pesticides utilisés. Les deux indicateurs ne mettaient pas en évidence d'association avec les leucémies et les lymphomes (Tableau 18). Une étude de cohorte de naissance également menée au Texas (Thompson JA et al., 2008), et incluant 1 248 LA et 255 lymphomes, considérait comme exposés tous les counties qui avaient une surface dédiée à quatre cultures majeures au Texas (maïs, soja, sorgho, blé) supérieure à 20% de leur surface totale. En ajustant sur des indicateurs de densité de population et d'autres expositions environnementales, elle ne mettait pas en évidence d'association avec les LA et les lymphomes (Tableau 18). L'étude de Carozza et al. (2008), comptait 6 168 LA (effectif total des lymphomes non précisé dans l'article) et montrait en revanche une association positive et significative entre la part de surface

agricole utilisée totale par county et l'incidence des leucémies (LAL et LAM) et des lymphomes (LH et LNH) en utilisant des données de recensement agricole et les données de registres des cancers dans 25 états des Etats-Unis (Tableau 18). En considérant la part de SAU de 6 grandes cultures par county, des associations significatives étaient retrouvées chez les LA et les lymphomes avec les cultures de maïs, avoine et soja. Dans une étude plus récente, fondée également sur des données de recensement agricole et des données de registre dans plusieurs états américains et comportant 664 LA, Booth et al. (2015) mettaient en évidence des associations entre certaines grandes cultures et l'incidence des LA (Tableau 18).

Tableau 18 : Etudes utilisant des données de recensement agricole comme proxy de l'exposition aux pesticides agricoles - Association avec les HME

Etude	Population	Matériel	Association avec % Surface totale cultivée	Association avec cultures spécifiques ou autres indicateurs
Walker et al. Texas, 2007	3 487 cas 3 487 témoins Nés au Texas entre 1985 et 1998	1) Registre des cancers du texas 2) Registre de naissance 3) Recensement agricole 4) Données d'utilisation de pesticides au Texas par NASS Agricultural Chemical Use database, avec données sur quantité moyenne appliquée par acre de substance par type de culture	<u>Indicateur 1</u> : % de la surface cultivée à partir du recensement. =>Résultats : LA: OR ($\geq 50\%$ versus $\leq 25\%$) = 0,9 [0,7-1,3] Lymphomes: OR ($\geq 50\%$ versus $\leq 25\%$) = 1,0 [0,6-1,8]	<u>Indicateur 2</u> : Indicateur d'exposition aux pesticides dans les cultures par county => Résultats : LA: OR (Elevée versus faible) = 1,0 [0,8-1,2] Lymphomes: OR (Elevée versus faible) = 1,1 [0,7-1,5]
Thompson et al. Texas, 2008	Cohorte de naissance entre 1990 et 2002 1 248 LA 255 lymphomes	1) Les naissances viennent du département des services de santé, au niveau du county 2) Registre des cancers du Texas. 3) Mesures d'activités agricoles avec des données locales du Texas (échelle du county)	<u>Indicateur 1</u> : surface totale cultivée dédiée à 4 cultures majeures du texas (maïs, soja, blé, sorgho) => Résultats LAL: RR($>20\%$ versus $\leq 20\%$)= 1,01[0,78-1,28] LAM: RR($>20\%$ versus $\leq 20\%$)= 0,75[0,41-1,27] LH: RR($>20\%$ versus $\leq 20\%$)= 1,00[0,41-2,36] LNH: RR($>20\%$ versus $\leq 20\%$)= 1,02[0,61-1,70]	
Carozza et al. Etats-Unis, 2008	Etude d'incidence enfants <15 ans vivants dans 25 Etats des Etats-Unis entre 1995 et 2001 20 234 cas de cancers	1) Registres des cancers exploitables dans 25 états 2) Population au niveau du county à partir de recensements de population 3) Pour données d'exposition: * Surface totale de chaque county en 2000 * Recensements agricoles, SAU totale et de 6 cultures majeures (orge, maïs, coton, avoine, soja, blé)	<u>Indicateur 1</u> : % de surface dédiée aux cultures par county => Résultats LAL: OR ($\geq 60\%$ versus $<20\%$)= 1,3 [1,1-1,4] LAM: OR = 1,8 [1,4-2,3] LH: OR= 2,1 [1,6-2,7] LNH: OR=2,1[1,6-2,8]	<u>Indicateur 2</u> : pour les 6 grandes cultures County exposé: si culture spécifique présente County non-exposé: à la fois pas la culture spécifique + <20% de surface du county dédiée aux cultures => Résultats LAL: Avoine, OR=1,2 [1,0-1,3] LAM: Maïs, OR=1,2 [1,0-1,5]et Soja, OR=1,4[1,1-1,7] LH: Maïs, OR=1,2 [1,0-1,5]et Soja OR=1,4 [1,1-1,8] LNH: Maïs, OR=1,5[1,1-1,8] Avoine, OR=1,5 [1,1-2,1] et Soja OR=1,3[1,0-1,7]
Booth et al. Etats-Unis, 2015	Etude d'incidence, <5 ans entre 2004 et 2008 dans 6 Etats du Midwest (Illinois, Indiana, Ohio, Michigan, Missouri) 664 LA	1) Registres de cancers pour LA et tumeurs cérébrales 2) Population au niveau des counties issues du "bureau de recensement américain" 3) Données de SAU (totale et par cultures) obtenues au niveau des counties à partir de recensements agricoles Cultures disponibles : orge, maïs, foin, avoine, sorgho, soja, blé. Betterave à sucre pour 2 états, haricots secs pour tous sauf Illinois 4) Surface totale du county	<u>Indicateur 1</u> : % de surface SAU totale => Résultats LAL (dernière catégorie plus exposée >73,9) RR=1,05[0,78-1,42] LAM (dernière catégorie plus exposée >73,9) RR=0,64 [0,27-1,53]	<u>Indicateur 2</u> : % SAU par type de culture => Résultats : LAL : * haricots secs pour une augmentation de 1% de SAU RR=1,10 [1,04-1,16] * betteraves à sucre RR=1,11 [1,02-1,21] LAM : *avoine RR=2,03[1,25-3,28]

I.C.4 Etudes utilisant des données d'occupation des sols et des données géolocalisées dans un système d'information géographique (SIG)

Une étude texane de Carozza et al. (2009) combinait dans un SIG des orthoimages très précises, permettant d'identifier des champs de cultures, et des données géocodées des résidences des mères à la naissance de 1 778 cas et de 1 802 témoins (Tableau 19). Un buffer de 1 Km de rayon a été construit autour de chaque résidence. Pour chaque champ présent dans le buffer, un indice de densité de champs (Field Mass Index) a été estimé en divisant la surface du champ par la distance au carré entre le champ et la résidence. Lorsqu'il y avait plusieurs champs autour de la résidence, la somme des indices a été réalisée. Cette étude considérait aussi comme indicateur d'exposition la part de surface agricole dans le buffer ainsi que la distance moyenne aux champs. Aucune association n'a été retrouvée pour la plupart des types de cancers, une association positive non significative a été mise en évidence pour les LNH et les lymphomes de Burkitt, avec très peu de cas. Une étude de 3 350 cas de cancers et 20 365 témoins portant sur cinq régions espagnoles (Gomez-Barroso D et al., 2016) s'appuyait sur les données d'occupation des sols de la base CORINE LAND COVER (Tableau 19). Elle trouvait des associations positives entre le risque de presque tous les types de cancers pédiatriques et la part de SAU totale, et aussi des associations entre cultures irriguées, cultures hétérogènes et cultures d'olivier et les risques de LA et lymphomes. Cependant, les résultats doivent être interprétés avec grande précaution, l'exposition étant considérée au moment du diagnostic pour les cas et à la naissance pour les témoins.

Enfin une petite étude comptant 111 cas de LA et 444 témoins appariés a été menée dans deux provinces italiennes très agricoles (Malagoli C et al., 2016) et utilisait des données d'occupation des sols locales très précises, avec des catégories de cultures identiques à celles de CORINE LAND COVER, et un géocodage des adresses au moment du diagnostic pour les cas et de l'âge correspondant à celui des cas appariés pour les témoins. Elle ne montrait pas d'association avec la part de SAU totale dans un buffer de 100m de rayon autour du lieu de résidence, mais elle rapportait une association positive non significative entre le risque de LA et la part de terres arables (Tableau 19).

Tableau 19: Etudes utilisant des données d'occupation des sols dans un SIG - Association avec les HME

Etude	Population	matériel	Association avec surface agricole totale ou distance aux champs	Association avec cultures spécifiques
Carozza et al. Texas, 2009	1778 cas 1802 témoins nés au Texas entre 1990 et 1998	1) Registre de naissance pour les témoins, sélection aléatoire 2) Registre des cancers du Texas 3) Géocodage des résidences à la naissance 4) Données d'exposition : orthophoto digitale avec une résolution de 1 mètre, prise entre 1995 et 1997. A partir de ces images, des couleurs, formes, identification de champs. Buffers de 1 Km autour des résidences de naissance.	<u>Indicateur principal</u> : Field Mass index (FMI): surface champs/ distance ² , quand plusieurs champs dans buffer= somme du FMI Puis ce score transformé en variable catégorielle binaire => Résultats LA : OR (>médiane versus <médiane)=0,9 [0,7-1,2] LH : OR=0,6 [0,1-4,8] LNH-sans Bu : OR=1,5 [0,6-3,7] LNH-Bu : OR=1,5 [0,4-5,5]	
Gomez-Barroso et al. Espagne, 2016	3 350 cas, 20 365 témoins < 15 ans dans 5 régions espagnoles entre 1996 et 2011	1) Cas: données de registre des cancers, adresse au diagnostic 2) Témoins: registre des naissances 3) géocodage des résidences au diagnostic pour les cas et à la naissance pour les témoins, buffer de 1 km autour des résidences 3) Données d'occupations des sols: Corine Land Cover 2006	<u>Indicateur 1</u> : % des surfaces en culture dans le buffer => Résultats LA : OR(Q4 versus 0%)=2,53 [1,81-3,51], p de tendance ≤0,05 LH : OR=2,74 [0,92-8,15], p de tendance ≤0,05 LNH : OR=5,60 [3,30-9,50], p de tendance ≤0,05	<u>Indicateur 2</u> : % de surfaces en culture spécifique * Cultures irriguées : LA : OR (augmentation de 1%)=1,01 [1,0-1,02] LH : OR=1,02 [1,00-1,05] LNH : OR=1,02 [1,01-1,07] *Cultures hétérogènes : LA : OR=1,01 [1,01-1,02] LH : NS LNH : OR=1,02 [1,01-1,04] *Fruits : LA/LH NS LNH : OR=1,02 [1,01-1,04] Vignes : LA/LH/LNH NS Olives : Positive mais NS
Malagoli et al. Italie, 2016	111 cas 444 témoins < 15 ans dans provinces Modena et Reggio Emilia entre 1998 et 2011 Appariement sur âge et sexe, province et année calendaire	1) Cas : Registre des cancers des enfants des deux provinces 2) Témoins issus de population générale à partir de base de population des deux provinces 3) Géocodage résidence des cas (diagnostic) et témoins (année correspondante) 4) Orthophotos de données d'occupations des sols locales avec résolution de 50 cm, catégories de CORINE LAND COVER Buffer de 100 mètres autour des résidences	<u>Indicateur 1</u> : % SAU totale dans le buffer, deux variables: 1) réf= 0, <50%, ≥50% 2) <95%, ≥95% => Résultats: 1) OR (≥50% versus 0%)=1,00 [0,60-1,68] 2) OR(≥95% versus <95%)=0,64 [0,18-2,22]	<u>Indicateur 2</u> : % de surface agricole par types de cultures dans le buffer: 1) réf= 0, <50%, ≥50% 2) <95%, ≥95% => Résultats : *Terres arables : 1) OR (≥50% versus 0%)=0,92 [0,54-1,55] 2) OR(≥95% versus <95%)=2,04 [0,50-8,35] Autres cultures= aucune association

I.C.5 Etudes californiennes fondées sur un registre de l'utilisation des pesticides

Quatre études californiennes se fondaient sur les données d'utilisation de pesticides que devaient déclarer les agriculteurs (Tableau 20). A partir de ces déclarations, une grille composée d'unités d'un mile² estimait la quantité de substances utilisées. Parmi les études conduites, deux études d'incidence croisaient les données d'utilisation de pesticides avec les « blocks », unités statistiques de recensement de population (Reynolds P et al., 2002 ; Reynolds P et al., 2005 a). Lorsqu'elle considérait l'association avec des grandes classes toxicologiques de pesticides, la première étude de Reynolds et al. (2002), incluant 2 443 LA, ne montrait pas d'association, même entre la classe des pesticides cancérogènes probables et les LA (Tableau 20). Dans la deuxième étude (2005 a), qui s'intéressait aux LAL (1 938 cas), LH (258 cas) et LNH (275 cas, 99 Burkitt), aucune association n'était retrouvée avec cet indicateur, sauf pour le groupe des lymphomes de Hodgkin après ajustement sur le degré d'urbanisation. Lorsqu'elles considéraient des substances spécifiques, la première étude montrait une association positive significative entre les LA et le propargite, association qui n'était pas rapportée dans la deuxième étude pour les LAL. Les deux autres études (Reynolds P et al., 2005 b ; Rull RP et al., 2009) étaient des études cas-témoins, s'appuyant sur le croisement de données géocodées de résidence de cas et de témoins et la base d'utilisation de pesticides. Ce croisement permettait d'avoir une estimation de l'exposition plus précise que dans les études d'incidence. Dans les deux études, un buffer de 0,5 mile de rayon (800 mètres) a été construit autour des résidences à la naissance (Reynolds P et al., 2005 b), et autour de tous les domiciles de l'histoire résidentielle de l'enfant (Rull RP et al., 2009). L'étude de Reynolds et al. (2005 b), notait une association modeste non significative entre les LA (837 cas) et l'utilisation de pesticides classés cancérogènes probables ou possibles et une association significative entre les LA et l'exposition au metham sodium et au dicofol. L'étude de Rull RP et al. (2009) s'intéressait aux LAL (213 cas) et montrait des associations positives entre une exposition modérée à différents groupes toxicologiques et familles chimiques de pesticides et le risque de LAL, mais pas avec le groupe le plus exposé (Tableau 20).

Tableau 20 : Etudes californiennes fondées sur un registre de l'utilisation des pesticides - Association avec les HME

Etude	Population	matériel	Associations avec pesticides en général	Associations avec substance spécifique
Reynolds et al., Californie, 2002	Etude d'incidence sur les enfants vivant en Californie de < de 15 ans entre 1988 et 1994 7 143 cas de cancers	1) Registre cancer > tout cancer+LA+ tumeurs SNC 2) Recensement population US 3) Données du département de régulation des pesticides de Californie (PUR), avec quantité et types de substances => Unité géographique : " block"	<u>Indicateur 1</u> : utilisation de 4 groupes toxicologiques de pesticides référence $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$, 1) <75ème Percentile (P), 2) < 90 P, 3) $\geq 90 \text{ P}$ => Résultats : Cancers et pesticides probables cancérigènes : RR($\geq 90 \text{ P}$ versus $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$)=0,95 [0,80-1,13] LA et pesticides probables cancérigènes : RR($\geq 90 \text{ P}$ versus $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$)=0,89 [0,66-1,20]	<u>Indicateur 2</u> : 4 classes chimiques + 7 pesticides les plus utilisés: propargite, methyl bromide, trifluralin, simazine, metam sodium, dicofol, chlorothadonil référence $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$, 1) <75ème Percentile (P), 2) < 90 P, 3) $\geq 90 \text{ P}$ => Résultats : Pas d'associations avec 4 classes chimiques Association entre LA et utilisation de propargite (antimites) : RR($\geq 90 \text{ P}$ versus $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$)=1,48 [1,03-2,13]
Reynolds et al., Californie, 2005(a)	Etude d'incidence sur les enfants vivant en Californie <15 ans entre 1988 et 1994 2 642 cas de LAL et de lymphomes	1) Registre des cancers > ALL, LH et LNH 2) Données de recensement par "block" 3) 2 570 cas bien géocodés dans block 4) Données du département de régulation des pesticides de Californie (PUR), avec quantité et types de substances (précision: 1 mile ²) Croisement dans SIG de block et données PUR	<u>Indicateur 1</u> : utilisation de 4 groupes toxicologiques de pesticides référence $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$, 1) <75ème Percentile (P), 2) $\geq 75 \text{ P}$ => Résultats : pas d'associations LAL avec pesticides probables cancérigènes : RR($\geq 75 \text{ P}$ versus $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$)=0,99 [0,79-1,24] LH avec pesticides probables cancérigènes : RR($\geq 75 \text{ P}$ versus $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$)=1,28 [0,75-2,18] LNH avec pesticides probables cancérigènes : RR($\geq 75 \text{ P}$ versus $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$)=0,56 [0,30-1,07] Quand ajustement sur urbanisation, certains groupes deviennent positifs et significatifs pour LH	<u>Indicateur 2</u> : 4 classes chimiques + 7 pesticides les plus utilisés: propargite, methyl bromide, trifluralin, simazine, metam sodium, dicofol, chlorothadonil référence $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$, 1) <75ème Percentile (P), 2) $\geq 75 \text{ P}$ => Résultats: Aucune association
Reynolds et al., Californie, 2005 (b)	2189 Cas 4335 Témoins Enfants de 0 à 4 ans en Californie entre 1990 et 1997	1) Registre des cancers > tout cancer+LA+ tumeurs SNC 2) Sélection à partir des certificats de naissance 3) Géocodage des adresses au moment de la naissance 4) Données du département de régulation des pesticides de Californie (PUR), avec quantité et types de substances (précision: 1 mile ²) Croisement dans SIG de grille PUR (précision 1 mi ²) et buffer de 0,5 mile de rayon autour de résidence à la naissance.	<u>Indicateur 1</u> : utilisation de 4 groupes toxicologiques de pesticides référence $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$, 1) <50ème Percentile, 2) $\geq 50 \text{ P}$ => Résultats Pas d'association avec tous les cancers Association modeste avec LA : LA et pesticides probables cancérigènes : OR($\geq 50 \text{ P}$ versus $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$)=1,17 [0,90-1,54] LA et pesticides possibles cancérigènes : OR($\geq 50 \text{ P}$ versus $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$)=1,26 [0,99-1,61]	<u>Indicateur 2</u> : 4 classes chimiques + 7 pesticides les plus utilisés: propargite, methyl bromide, trifluralin, simazine, metam sodium, dicofol, chlorothadonil référence $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$, 1) <50ème Percentile, 2) $\geq 50 \text{ P}$ => Résultats: Métham sodium (pesticide toxique très utilisé aux US mais interdit en Europe) et LA: OR($\geq 50 \text{ P}$ versus $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$)=2,05 [1,01-4,17] Dicofol et LA (acaricide): OR($\geq 50 \text{ P}$ versus $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$)=1,83 [1,05-3,22]
Rull et al., Californie, 2009	213 cas de LAL 268 témoins pour analyse vie entière 191 LA et 244 témoins pour première année de vie Entre 1995 et 2002	1) Cas issus de l'étude sur les leucémies de l'enfant de Californie du Nord (deux phases, 1995-1999, 1999-2002 avec plus de counties) 2) Témoins appariés à partir des certificats de naissance 3) Géocodage des adresses pour toute l'histoire résidentielle des enfants 4) Données du département de régulation des pesticides de Californie (PUR), avec quantité et types de substances (précision: 1 mile ²) Croisement SIG + buffer de 0,5 mile de rayon autour du foyer à différents moments de la vie	<u>Indicateur 1</u> : 6 différents groupes toxicologiques et 5 classes usages référence $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$, 1) <50ème Percentile, 2) $\geq 50 \text{ P}$ => Résultats: Pas de différences entre naissance et vie entière Association entre groupe exposé modéré et certains groupes de pesticides comme insecticides, fumigants, cancérigènes possibles et probables et autres groupes toxicologiques, mais pas d'association avec groupe d'exposition élevée.	<u>Indicateur 2</u> : 12 substances étudiées référence $\leq 1 \text{ lb/mi}^2$, 1) <50ème Percentile, 2) $\geq 50 \text{ P}$ => Résultats : Pas de différences entre naissance et vie entière Association avec exposition modérée pour organophosphatés, chlorophénols, triazines.

I.D Présentation du Programme GEOCAP-AGRI et objectifs de l'étude

Dans ce contexte scientifique avec des études présentant des résultats plus hétérogènes que pour l'exposition domestique aux pesticides, mais qui sont difficilement comparables car utilisant des méthodes et des données différentes, le programme GEOCAP-AGRI a été constitué pendant ma thèse. Ce programme a pour objectif d'étudier le lien entre la proximité de cultures agricoles et l'incidence des cancers de l'enfant en France métropolitaine, en s'appuyant sur le programme GEOCAP et en utilisant différentes approches méthodologiques. Ce programme est une collaboration entre la direction Santé-Environnement de Santé Publique France et l'équipe Epidémiologie des Cancers de l'Enfant et de l'Adolescent de l'INSERM. Il se déroule en plusieurs étapes :

- Une première étude d'incidence sur la période 1990-2013 utilisant les données du recensement général agricole (RA)
- Une étude cas-témoins sur la période 2002-2013 combinant les différentes bases de données sur l'occupation des sols disponibles en France d'une part, c'est-à-dire le RA, la base européenne CORINE LAND COVER et le Registre Parcellaire Graphique ; et la base de cas et témoins du programme GEOCAP avec des adresses géocodées des résidences au moment du diagnostic d'autre part. A l'aide de SIG, un indicateur de vraisemblance de présence de culture autour des résidences des sujets sera construit par Santé Publique France (en cours).

Au cours de ma thèse, j'ai participé au groupe de travail sur la mise en place des deux études, au sein duquel nous avons eu des échanges sur les bases de données disponibles et la possibilité de les combiner pour caractériser au mieux la présence de cultures à une échelle fine. Nous avons également réfléchi aux catégories de cultures d'intérêt compte tenu du degré de détails des différentes bases et de la limite de puissance statistique, certaines cultures étant peu fréquentes. Ces catégories ont servi de référence pour l'étude d'incidence. Dans la suite du manuscrit, j'ai présenté les résultats préliminaires de la première partie de ce programme, c'est-à-dire l'étude d'incidence analysant le lien entre l'intensité de l'activité agricole à échelle cantonale au moment du diagnostic, mesurée par les données du recensement agricole, et l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant sur la période 1990-2013 et l'ensemble du territoire

métropolitain.

II. Matériel et Méthodes

II.A Les cas d'hémopathies malignes de l'enfant

Les cas de LA et lymphomes de l'enfant ont été recueillis par le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE), comme pour l'étude d'incidence sur le lien avec les UV (voir deuxième partie, paragraphe II.A).

L'étude écologique portait sur l'ensemble des cas diagnostiqués au cours de la période 1990-2013 en France métropolitaine soit 10 994 cas de LA et 4 301 cas de lymphomes.

II.B Estimation des populations à échelle cantonale

L'échelle géographique choisie pour l'étude écologique est celle du canton. Cependant, comme le découpage cantonal évoluait au cours de notre période et que les données de population communales de l'INSEE étaient plus précises en ce qui concerne l'âge que les données cantonales, nous avons estimé les populations à l'échelle de la commune avant de les sommer par canton (selon un découpage homogénéisé sur toute la période étudiée en 3 660 cantons).

Les données de population sont issues des données de recensement de l'INSEE. Pour les détails de ces estimations de population, nous renvoyons le lecteur au paragraphe III.B.1 de la deuxième partie de la thèse, car ce sont exactement les mêmes méthodes que nous avons employées dans cette étude.

II.C Estimation du nombre de cas attendus par canton et SIR

Nous avons procédé de la même manière que pour l'étude écologique sur les UV (deuxième partie paragraphe III.B.2), l'étude se faisant ici à l'échelle cantonale.

II.D Surface totale des cantons

La surface de nos 3 660 cantons a été obtenue à partir des surfaces communales des bases GEOFLA mises à disposition en ligne par l'IGN, et estimée par le logiciel

ArcGIS. Nous avons récupéré ces estimations sur le site data.gouv.fr.

II.E Mesure de l'intensité agricole par les données de recensement agricole (RA)

Le recensement agricole est une enquête portant sur l'ensemble des exploitations agricoles françaises, organisée par le ministère de l'Agriculture et de l'Alimentation environ tous les dix ans. Pour être recensée, l'exploitation doit « avoir une activité agricole, avoir une gestion courante indépendante et atteindre ou dépasser un certain seuil en superficie, en production ou en nombre d'animaux »⁴. Ce seuil en superficie est soit de 1 hectare en superficie agricole utilisée (SAU), soit une superficie de culture spécialisée de 20 ares, soit une activité de production agricole estimée en nombre d'animaux, de surface ou de production (unité qui possède 1 vache ou 6 brebis mères ou qui a produit 10 000 œufs ou 1 tonne de champignons au cours de la campagne 2009 – 2010, par exemple). Les données du recensement agricole sont obtenues à partir d'un questionnaire que le responsable de chaque exploitation doit remplir. Les données accessibles librement en ligne ne permettent pas d'avoir accès aux données détaillées ni d'éviter le secret statistique : si une unité géographique (une commune ou un canton) présente moins de 3 exploitations pour la variable étudiée (SAU, cheptel etc...) ou si une seule exploitation représente plus de 85 % de la valeur obtenue, elle est soumise au secret statistique. Ainsi, par exemple à l'échelle des cantons, selon le type de culture considérée, le nombre de cantons ayant des données soumises au secret statistique peut varier de 15% à 30%.

Au moment d'écrire ce manuscrit de thèse, je n'avais pas encore eu accès aux données détaillées des recensements agricoles de 1988, 2000 et 2010 à échelle communale sans secret statistique, même si nous avons obtenu la levée du secret statistique pour cette étude, en mars 2017, suite à une demande effectuée auprès du Comité du Secret Statistique par Santé Publique France et l'équipe EPICEA.

Ainsi, les données employées dans cette étude étaient estimées à échelle cantonale (3 689 unités dans le fichier source) et uniquement disponibles pour les RA de 1988 et 2000, avec une agrégation des cultures en treize grandes catégories, et ne présentaient pas de secret statistique. La base du RA donnait une estimation en hectares de la SAU totale

⁴ <http://agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/structure-des-exploitations-964/recensement-agricole-2010/methodologie-718/>

et de la SAU par grande catégorie de culture. Ces grandes catégories de cultures n'étaient pas construites selon le profil d'usage de pesticides mais plutôt selon l'usage des cultures (activités fourragères, cultures industrielles), ce qui rend difficile la distinction de certaines cultures, comme le maïs ou la pomme de terre, qui pouvaient être réparties dans plusieurs catégories de cultures.

Dans tous les recensements agricoles français, les données de SAU sont estimées au canton où se situe le siège de l'exploitation agricole, qui ne correspond pas toujours à celui où se trouvent réellement les parcelles cultivées, qui peuvent être dans des cantons voisins.

Comme nous l'avons dit plus haut, les découpages cantonaux se sont modifiés au cours de notre longue période d'étude (1990-2013), à cause d'une évolution de la composition communale. Ainsi, une des premières étapes de mon travail a été de regrouper les informations du RA, afin de travailler sur un découpage géographique stable tout au long de la période. Après cette étape de fusion, notre base RA contenait 3 660 unités géographiques et était homogène avec notre base de population INSEE.

Cette étude s'insère dans le cadre du programme GEOCAP-AGRI, dont l'objectif à terme est de combiner plusieurs bases de données sur l'occupation des sols pour pouvoir adopter des métriques d'exposition qui tiennent compte de la distance entre le domicile des sujets étudiés et différents types d'activité agricole dans une approche non pas écologique, mais individuelle. Afin d'étudier les mêmes catégories de cultures que dans les autres bases de données du programme GEOCAP-AGRI, nous avons agrégé certaines catégories, qui par ailleurs représentaient des catégories de cultures assez rares et peu importantes en surface, et auraient été difficilement analysables séparément (Légumes Frais, Fleurs, autres cultures permanentes). Ainsi, nous obtenions une catégorie SAU totale, qui regroupait à la fois les terres arables (dont les jachères), les cultures permanentes, les surfaces toujours en herbe et les jardins familiaux des agriculteurs et sept catégories de cultures spécifiques présentées dans le Tableau 21. Dans cette étude, notre analyse principale s'est faite avec les données du RA de 2000, qui correspondait au milieu de notre période d'étude.

Tableau 21 : Catégories de cultures considérées dans l'étude d'incidence (données du RA 2000)

Base RA 2000	Cultures étudiées
SAU globale	Inchangée
Céréales	Inchangée
Vignes	Inchangée
Oléagineux	Inchangée
Cultures industrielles	Inchangée
Fleurs, plantes ornementales	Maraîchage
Légumes frais en serres	
Légumes frais en plein air	
Pommes de terre	
Pois, autres protéagineux	
Vergers	Arboriculture
Autres cultures permanentes	
Jardins, vergers familiaux	Non étudié
Fourrage	

A partir des données du RA de 2000, nous avons estimé l'intensité de l'activité agricole totale (exprimée en pourcentage) en divisant la SAU totale du canton par la surface totale du canton. Nous avons fait de même pour chaque groupe de cultures.

Dans 8 cantons, la SAU totale était supérieure à la surface du canton, cela pourrait être dû au fait que les données étaient enregistrées dans le canton du siège de l'exploitation et pas nécessairement dans le canton où se trouvaient réellement les parcelles. Nous avons attribué la valeur 100% pour ces cantons. Lorsque nous calculions le pourcentage par culture spécifique, seul un ou deux cantons étaient associés à une valeur supérieure à 100%, nous avons procédé de la même façon que pour la SAU totale.

II.F Choix des seuils de significativité statistique et *puissance de l'étude*

Nous disposons d'un nombre important d'observations grâce à la longue période d'étude. Cependant, les expositions de la population pédiatrique à certaines cultures comme l'arboriculture étaient beaucoup plus rares que l'exposition aux UV. Le nombre de cas attendus variait également selon les sous-types étudiés.

Ainsi, pour les LAL, sous-type le plus fréquent des hémopathies malignes de l'enfant avec 9 077 cas enregistrés pendant notre période d'étude, pour une prévalence d'exposition à une culture estimée à 2% des attendus, nous pouvions détecter des SIR inférieurs à 0,80 et supérieurs à 1,22 avec une puissance à 80% en test bilatéral de

Poisson. En revanche, pour le sous-type le moins fréquent de notre base, les lymphomes de Burkitt, qui constituaient un groupe de 1 129 cas, pour une même exposition à 2% des attendus, nous ne pouvions détecter que des SIR inférieurs à 0,50 et supérieurs à 1,68 avec une puissance à 80%.

Cependant, cette limite était restreinte aux groupes de cultures les plus rares, c'est-à-dire l'arboriculture, ou encore la vigne, le maraîchage ou les cultures industrielles. Les autres cultures étaient beaucoup plus fréquentes, nous avons donc une très bonne puissance pour détecter de petits liens même dans les sous-types les moins fréquents.

Nous avons considéré les associations entre six groupes de cultures ainsi que la SAU totale et cinq types d'hémopathies malignes (également considérés de façon regroupée) et construit des intervalles de confiance au risque 5% pour chacune de ces 30 associations et des test d'écart à l'absence de lien au risque d'erreur 5% sans introduire de correction pour multiplicité des tests. Nous avons considéré que dans l'équilibre entre risque d'erreur et manque de puissance, la démarche d'étude des liens entre proximité des cultures et hémopathies malignes de l'enfant en étant à ses premiers pas, il ne s'agissait pas, dans cette étude écologique, d'établir l'existence ou pas d'un lien mais de détecter un éventuel signal qui resterait à confirmer.

II.G Plan d'analyses

Une analyse descriptive des variations spatio-temporelles de la part de la SAU totale ou par culture dans les cantons a d'abord été conduite. Les corrélations entre les cultures ont également été étudiées.

Comme dans l'étude écologique sur les UV, des modèles de régression de Poisson ont été considérés pour tester l'association entre les indicateurs de l'intensité de l'activité agricole (à partir du RA de 2000) et l'incidence des hémopathies malignes. En cas de surdispersion (Bouche et al., 2009), une distribution binomiale négative a été envisagée.

Pour tester l'association entre l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant et l'intensité de l'activité agricole (SAU totale ou par type de culture), nous avons considéré des indicateurs catégoriels d'exposition. Ainsi, les cantons de SAU nulle formaient une catégorie à part et les autres cantons étaient regroupés en 5 catégories de la façon suivante :

Pour l'intensité agricole totale :

- $0 < \text{part de SAU par rapport à la surface du canton} \leq 5\%$
- $5\% < \text{part de SAU} \leq q_{\text{pop}_1}$
- $q_{\text{pop}_1} < \text{part de SAU} \leq q_{\text{pop}_2}$
- $q_{\text{pop}_2} < \text{part de SAU} \leq q_{\text{pop}_3}$
- $\text{part de SAU} > q_{\text{pop}_3}$

Pour l'intensité agricole d'un type de culture particulier :

- $\text{SAU} > 0$ et $\text{part de surface en culture par rapport à la surface du canton} \leq 5\%$
- $5\% < \text{part de surface en culture} \leq q'_{\text{pop}_1}$
- $q'_{\text{pop}_1} < \text{part de surface en culture} \leq q'_{\text{pop}_2}$
- $q'_{\text{pop}_2} < \text{part de surface en culture} \leq q'_{\text{pop}_3}$
- $\text{part de surface en culture} > q'_{\text{pop}_3}$

Avec q_{pop_1} , q_{pop_2} , q_{pop_3} (resp. q'_{pop_1} , q'_{pop_2} , q'_{pop_3}) les quartiles pondérés sur la population pédiatrique de la distribution de la part de SAU (resp. part de surface en culture) estimés en considérant uniquement les valeurs supérieures à 5%. Ce découpage permettait d'obtenir une population de même taille pour les 4 dernières catégories.

Les cantons sans aucune surface agricole utilisée n'ont pas été inclus dans les modèles de régression, car ils présentaient des caractéristiques trop différentes des autres cantons, notamment le fait d'être majoritairement localisés en région parisienne.

Comme dans l'étude écologique sur les UV, afin de tester l'existence d'une association log-linéaire, nous avons construit un modèle semi-quantitatif discret s'appuyant sur les indicateurs en 5 catégories (SAU=0 exclue), en estimant pour chaque catégorie la moyenne de la part de SAU (resp. part de surface en culture) des cantons, pondérée par la population pédiatrique. Dans ce modèle, e^β exprime la variation de SIR (notée SIRR comme précédemment) lorsque la part de SAU (resp. part de surface en culture) augmente d'une unité. Dans cette étude, une unité équivaut à une augmentation de 10% de l'indicateur considéré. Un test de rapport de vraisemblance permettait de comparer le modèle qualitatif et semi quantitatif discret afin de tester la log-linéarité de l'association.

Un modèle quantitatif construit à partir de l'ensemble des informations cantonales

a également été envisagé lorsque l'hypothèse de log-linéarité n'était pas rejetée.

Nous n'avons pas inclus de terme d'autocorrélation spatiale dans nos modèles, car les études précédentes portant sur la variation spatiale des taux d'incidence d'hémopathies malignes de l'enfant en France ne montraient pas d'autocorrélations spatiales à petite échelle (Bellec S et al., 2006 ; Faure C et al., 2009 ; Demoury C et al., 2012), même si l'intensité agricole était spatialement autocorrélée.

Nous avons étudié l'association brute avec la part de la SAU totale/par culture pour les grands types d'hémopathies malignes de l'enfant :

- Leucémies et ses deux grands sous-types (LAL et LAM)
- Lymphomes et ses deux grands sous-types (LH, LNH) et au sein des LNH pour les lymphomes de Burkitt (LNH-Bu) et les autres LNH (LNH-sans Bu)

Contrairement aux UV, la part d'enfants exposée était beaucoup plus réduite, nous n'avions pas la puissance statistique suffisante pour stratifier systématiquement chaque sous-type par âge et sexe. Néanmoins, afin de cibler la catégorie des enfants les plus jeunes, nous avons étudié le sous-type majoritaire des LAL, les LAL-Pré B, qui touchent particulièrement les enfants de 0 à 6 ans. Nous n'avions pas la puissance suffisante pour étudier d'autres sous-types. Puis nous avons stratifié sur deux grandes périodes d'études. Enfin, nous avons considéré des modèles multivariés incluant plusieurs types de cultures.

III. Résultats

III.A Variations spatio-temporelles de la SAU totale et de la SAU par culture

III.A.1 Variations spatiales

La surface agricole utilisée totale brute des cantons comportant une SAU non nulle variait de 1 à 45 546 hectares, avec une médiane à 3 819. Nous observons une grande variation de la distribution de la SAU cantonale lorsque nous nous intéressons aux groupes de cultures. Les SAU cantonales en arboriculture variaient de 1 à 3 737 hectares avec une médiane à 14 hectares, tandis que les SAU en céréales s'étendaient de 1 à 27 637 hectares avec une médiane à 991 hectares (Tableau 22).

Tableau 22 : Distribution totale et par culture de la SAU (en ha) et de la part de la SAU (%) dans le canton, d'après le RA 2000 (3 660 cantons)

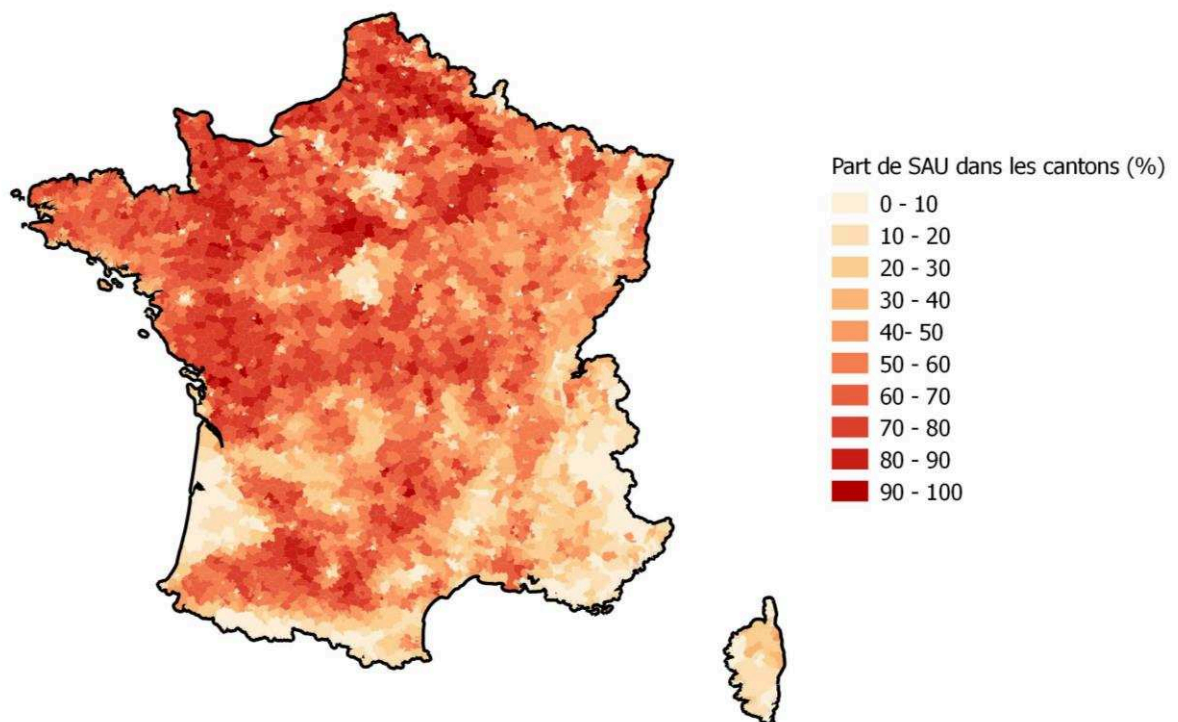
	Nombre cantons SAU=0	Min	Q1	Médiane	Q3	P90	Max
SAU	117	1	553	3 819	9 202	14 450	45 546
Vignes	1879	1	4	26	393	2 011	11 332
Arboriculture	797	1	4	14	49	202	3 737
Céréales	176	1	205	991	3 183	6 074	27 637
Oléagineux	821	1	44	161	642	1 621	7 939
Maraichage	190	1	13	55	261	715	6 159
Cultures industrielles	1515	1	11	46	272	877	5 407
Fourrages	377	1	51	274	1 187	3 181	22 426
Part SAU	117	0,06	12,9	38,6	59,5	73,6	100
Part Vignes	1879	0,001	0,0	0,2	3,5	15,9	100
Part Arboriculture	797	0,002	0,0	0,1	0,5	1,6	25,9
Part Céréales	176	0,002	3,6	13,1	24,0	35,2	100
Part Oléagineux	821	0,004	0,6	1,7	4,67	9,5	65,3
Part Maraichage	190	0,002	0,2	0,7	2,5	6,3	100
Part Cultures industrielles	1515	0,002	0,1	0,5	3,1	7,9	100
Part Fourrages	377	0,003	0,7	2,7	8,1	20,1	69,3

Lorsque nous nous penchons sur la part de la SAU dans la surface cantonale, totale et par type de cultures, les mêmes distributions contrastées ressortaient.

Les variations spatiales de la part de la SAU totale dans la surface du canton présentaient également des contrastes importants, traduisant une forte spécialisation agricole de certaines régions françaises. Le centre de la région parisienne, les grandes

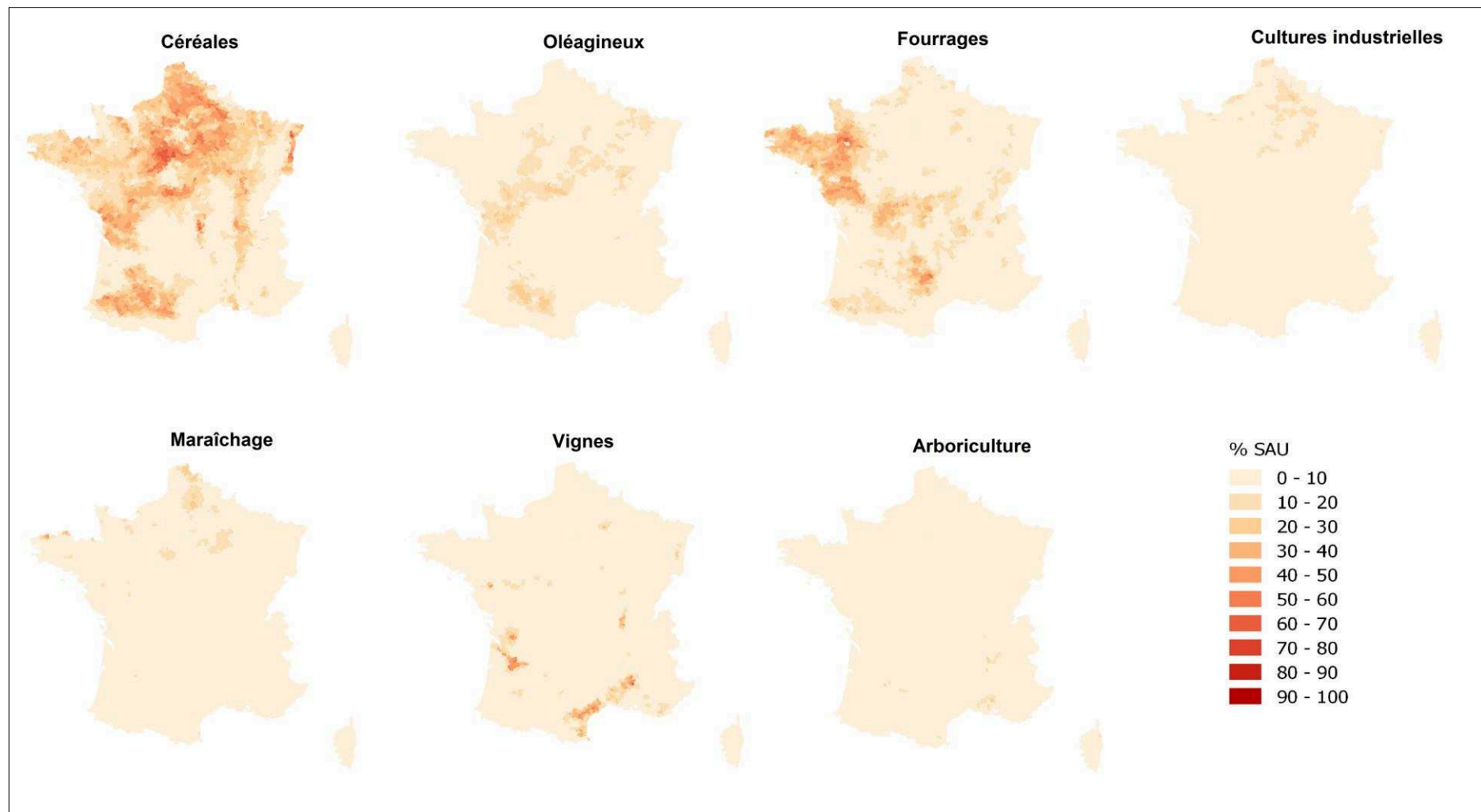
viles, les Landes ainsi que les régions montagneuses présentaient de très faibles parts de SAU dans les cantons. Au contraire les périphéries du bassin parisien, l'Ouest et le nord de la France contenaient les cantons avec les parts de SAU les plus fortes (Figure 13).

Figure 13 : Variations spatiales de la part de la SAU totale dans le canton, d'après le RA 2000, sur les 3 660 cantons français



Les variations spatiales de la part de la SAU dans le canton par culture renforçaient cette impression de spécialisation agricole des régions françaises (Figure 14).

Figure 14 : Variations spatiales de la part de la SAU par culture dans le canton, d'après le RA 2000, sur les 3 660 cantons



Choisir la même discrétisation des distributions pour la représentation graphique des variations spatiales de la part de la SAU par culture, avec dix classes d'une amplitude de 10%, permettait de comparer les cultures, même si certaines cartes paraissaient presque unicolores, comme l'arboriculture (Figure 14). D'après ces cartes, le groupe « céréales » présentait les valeurs de part de SAU les plus élevées et se concentrait au nord et autour de Paris, mais également en Bretagne, en Alsace, dans les vallées du Rhône et de la Saône, et dans une partie de l'Aquitaine (sans les Landes) et des Midi-Pyrénées, en se référant aux anciennes régions administratives. Les valeurs les plus élevées de part de SAU en oléagineux formaient une diagonale approximative entre le département de la Moselle et celui de la Charente, avec quelques zones s'écartant un peu vers le Bassin-Parisien et une zone à part à cheval entre les anciennes régions d'Aquitaine et des Midi-Pyrénées. Les parts de SAU en fourrage dans les cantons étaient plus élevées dans l'Ouest de la France, ainsi qu'autour de la Loire, et une partie de l'Auvergne. Le groupe « cultures industrielles » se concentrait dans le nord de la France. L'activité maraîchère était plus intense dans le nord de la France, due à l'importante culture de pommes de terre dans cette région ; mais également sur le littoral nord de la Bretagne, zone qui correspond à la « Ceinture Dorée » et qui combine à la fois un sol riche et un climat doux en hiver permettant la culture de légumes. La carte de la vigne permettait de reconnaître les grandes zones viticoles françaises, très peu étendues dans l'espace. Enfin, la culture de l'arboriculture représentait de très petites parcelles de SAU, ainsi cette carte ne permettait pas de mettre en valeur les contrastes spatiaux de cette culture. Seules quelques zones de la vallée du Rhône ressortaient, avec des parts de SAU supérieures à 10% de la surface totale du canton.

Par ailleurs, nous comptons 117 cantons sans aucune SAU en France, dont 94 se trouvaient en Ile-de-France. Ces cantons ne représentaient que 3% des cantons de la base de l'étude, mais rassemblaient environ un million d'enfants, c'est-à-dire un peu moins de 10% de la population pédiatrique française. Environ 90% des communes les composant appartenaient aux catégories de Tranches d'Unités Urbaines les plus peuplées et les plus urbanisées (communes de plus de 200 000 habitants). Ainsi, ces cantons semblaient avoir un profil très spécifique par rapport aux autres cantons.

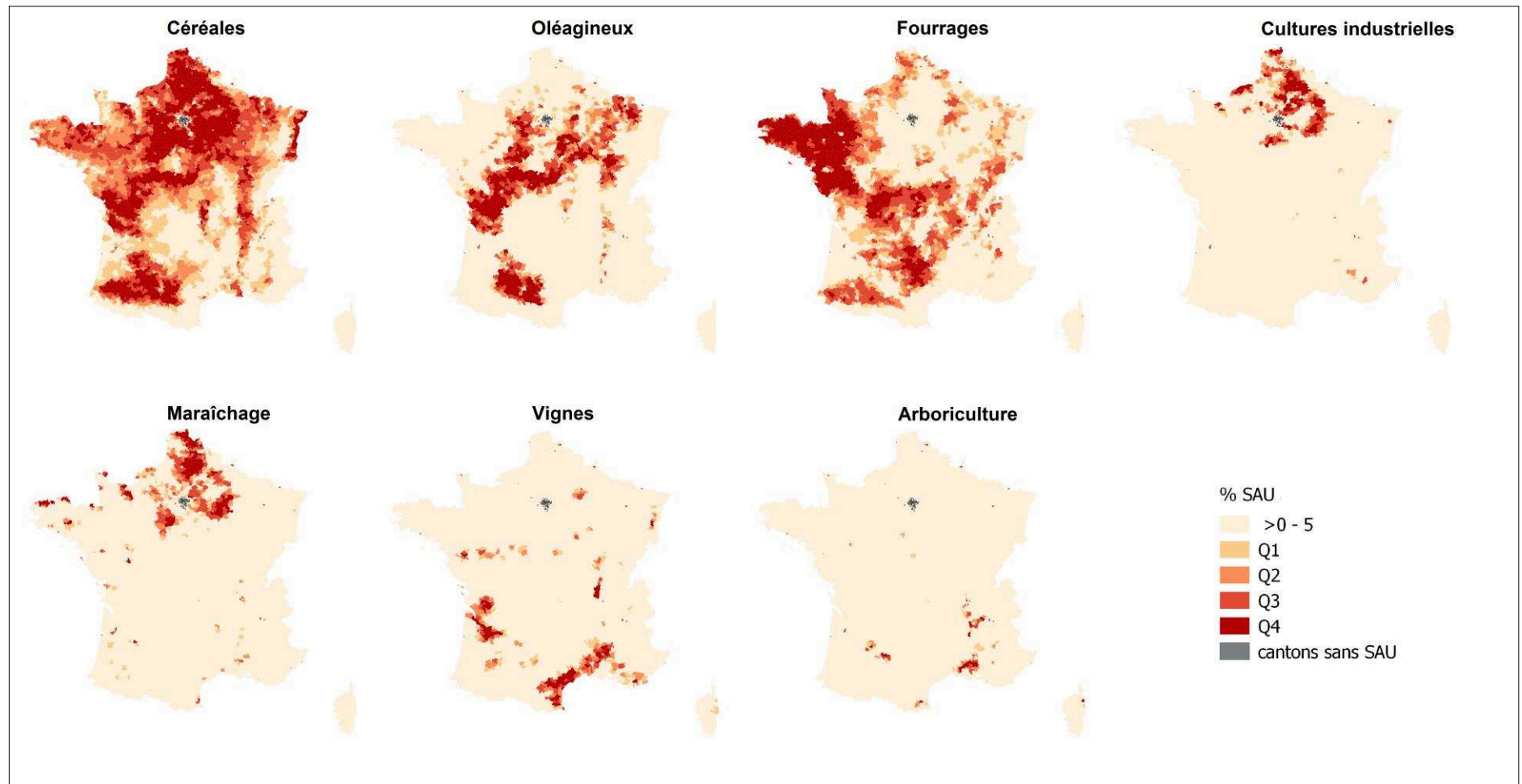
La figure 15 décrit la distribution cantonale des indicateurs d'intensité agricole, pour chaque type de culture, en considérant le découpage catégoriel défini dans la partie

méthodes (paragraphe II.G). Pour rappel, les cantons de SAU nulle représentent une catégorie à part, en gris sur les cartes, les autres cantons sont répartis en 5 groupes selon les points de coupure précisés dans le tableau 23. D’après ce découpage, nous obtenions des variations spatiales des parts de SAU plus contrastées (Figure 15) que dans la figure précédente.

Tableau 23 : Définition des catégories d’exposition pour les variables étudiées (cf. paragraphe IIG)

	Pas exposé	Non ou peu exposé	Q1	Q2	Q3	Q4
Part SAU totale	Part SAU=0]0-5]]5-25,61]]25,61-45,94]]45,94-63,21]]63,21-100]
Part SAU céréales	Part SAU=0]0-5]]5-10,94]]10,94-18,95]]18,95-28,95]]28,95-100]
Part SAU oléagineux	Part SAU=0]0-5]]5-6,63]]6,63-8,84]]8,84-11,89]]11,89-65,33]
Part SAU vignes	Part SAU=0]0-5]]5-8,40]]8,40-15,76]]15,76-22,63]]22,63-100]
Part SAU arboriculture	Part SAU=0]0-5]]5-6,20]]6,20-7,85]]7,85-11,22]]11,22-25,88]
Part SAU fourrages	Part SAU=0]0-5]]5-7,44]]7,44-11,30]]11,30-21,79]]21,79-69,33]
Part SAU maraîchage	Part SAU=0]0-5]]5-6,03]]6,03-7,99]]7,99-10,78]]10,78-100]
Part SAU cultures industrielles	Part SAU=0]0-5]]5-6,68]]6,68-8,39]]8,39-11,23]]11,23-100]

Figure 15 : Variations spatiales de la part de la SAU par culture dans le canton, d'après le découpage de l'exposition choisi pour cette étude (cf. paragraphe II.G)



III.A.2 Corrélation entre les cultures

Tableau 24 : Corrélation de Spearman entre les parts de SAU totale et par culture

	Part SAU	Part Vignes	Part Arboriculture	Part Céréales	Part Oléagineux	Part Maraîchage	Part Culture Ind.	Part Fourrages
Part SAU	1,00	0,01	0,13	0,75	0,57	0,47	0,45	0,63
Part Vignes	0,01	1,00	0,38	0,02	0,20	0,02	0,06	-0,02
Part Arboriculture	0,13	0,38	1,00	0,11	0,14	0,26	0,18	0,09
Part Céréales	0,75	0,02	0,11	1,00	0,80	0,68	0,65	0,35
Part Oléagineux	0,57	0,20	0,14	0,80	1,00	0,46	0,46	0,25
Part Maraîchage	0,47	0,02	0,26	0,68	0,46	1,00	0,63	0,11
Part Culture Ind.	0,45	0,06	0,18	0,65	0,46	0,63	1,00	0,11
Part Fourrages	0,63	-0,02	0,09	0,35	0,25	0,11	0,11	1,00

Le tableau des corrélations entre les différentes catégories de cultures (Tableau 24) montrait une forte corrélation entre la part de SAU en céréales et la part de SAU en Oléagineux/Maraîchage/Cultures Industrielles. Les cultures industrielles étaient également fortement corrélées aux cultures de céréales et au maraîchage. La vigne paraissait en revanche peu corrélée aux autres cultures, hormis avec l'arboriculture, avec laquelle elle présentait une corrélation à 0,38. Notons que les valeurs nulles pour les parts des divers types de culture avaient un poids important dans l'estimation des coefficients de corrélation, même si on retrouvait globalement les mêmes associations que dans le Tableau 24 lorsque ces valeurs nulles étaient exclues (ex : SAU totale/céréales=0,69, oléagineux/céréales=0,65). Ainsi, si certaines cultures semblaient pouvoir être étudiées de manière indépendante, comme la vigne, l'arboriculture ou encore les fourrages, il paraissait nécessaire pour les autres de les analyser à la fois de manière indépendante dans un premier temps, puis conjointement.

III.A.3 Variations temporelles

D'après les données de base issues du recensement agricole et disponibles sur le site de l'Agreste, la SAU totale en France a diminué au cours de notre période d'étude. En 1988 le territoire métropolitain comptait 28 595 799 hectares de SAU, tandis qu'en 2000, le ministère de l'agriculture en recensait 27 856 313, soit une baisse de 2,6 % environ. En 2010, la surface agricole utilisée avait poursuivi son déclin avec une baisse d'un peu plus de 3%. Elle s'élevait alors à 26 963 252 hectares. D'autres données sur le site de l'Agreste⁵ sur trois grands groupes de cultures, c'est-à-dire les terres labourables, les cultures permanentes, et les superficies toujours en herbe, montraient que cette baisse n'était pas homogène. En effet, ce sont surtout les surfaces toujours en herbes (moins 25% de SAU entre 1988 et 2010) et les cultures permanentes (moins 15% de SAU entre 1988 et 2010) qui ont connu une diminution, les superficies en terres labourables ont au contraire légèrement augmenté (plus 7% entre 1988 et 2010).

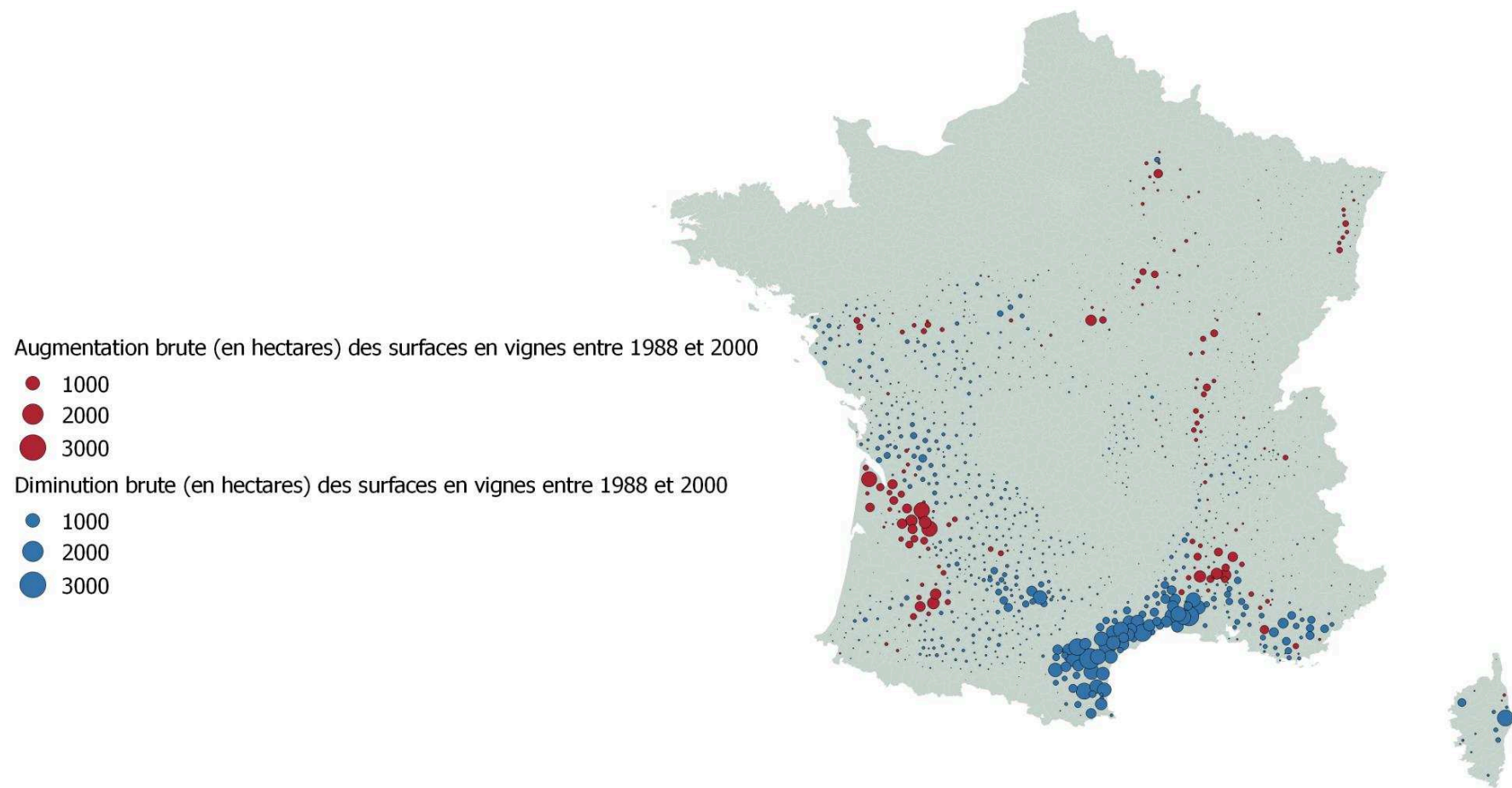
Lorsque nous avons observé les corrélations entre les RA de 1988 et 2000 disponibles à échelle cantonale selon les groupes de cultures spécifiques que nous avons définis dans la partie méthodes, nous en avons conclu que même s'il y avait des évolutions de SAU entre les deux recensements de manière globale, elles étaient assez homogènes spatialement au sein d'une même culture, puisque les coefficients de Spearman étaient de l'ordre de ou supérieurs à 0,90 pour toutes les cultures entre 1988 et 2000, excepté pour l'arboriculture (0,77).

Cette très bonne corrélation globale était cependant à nuancer lorsqu'on s'intéressait à des évolutions temporelles régionales. La carte suivante (Figure 16) prenait pour exemple l'évolution de la vigne entre 1988 et 2000 en surfaces brutes par canton. Nous notons que certaines régions connaissaient d'importantes baisses de superficies, comme l'ancienne région du Languedoc-Roussillon, tandis que toutes les zones de vignobles de qualité augmentaient en SAU, en particulier la région bordelaise.

Les données du recensement général agricole de 2000 ont été considérées pour la suite des analyses.

⁵http://recensement-agricole.agriculture.gouv.fr/index.php?module=fiche&metier=frontoffice&geo_id=2&the_id=4&cha_id=1

Figure 16 : Evolution en surface brute de la vigne à l'échelle cantonale entre 1988 et 2000



III.B Description des cas d'hémopathies malignes inclus dans l'étude

Cette étude qui couvrait la période 1990-2013 incluait 10 994 LA (9 077 LAL et 1 733 LAM) et 4 301 lymphomes (1 813 LH et 2 488 LNH).

Tableau 25 : Effectif des cas du RNHE pour la période 1990-2013

Leucémies aiguës (LA)	10 994
Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)	9 077
LAL à précurseurs B (LAL-Pré B)	7 311
Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)	1 733
Lymphomes	4 301
Lymphomes de Hodgkin (LH)	1 813
Lymphomes non hodgkiniens (LNH)	2 488
Lymphomes de Burkitt (LNH-Bu)	1 129
LNH sans Burkitt (LNH-sans Bu)	1 350

III.C Association entre l'intensité de l'activité agricole et l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant

III.C.1 Association entre la part de SAU totale et les hémopathies malignes de l'enfant

Dans un premier temps, nous avons étudié le lien brut entre la part de SAU totale et l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant. Pour les leucémies, le modèle en catégorie ne montrait aucune tendance particulière. Aucun test d'hétérogénéité n'était significatif, et aucune tendance log-linéaire significative n'a été mise en évidence, que ce soit pour les LA dans leur ensemble ou pour les sous-types LAL, LAL-Pré B et LAM (Tableau 26).

Tableau 26 : Incidence des leucémies aiguës de l'enfant (âges 0-14) par catégorie d'exposition à l'activité agricole à échelle cantonale (France, 1990-2013)

Leucémies	Population 0-14 ans		Leucémies aiguës (LA)				Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)				Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)			
	cantons	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	1101	1157,1	0,95	[0,90-1,01]	877	952,9	0,92	[0,86-0,98]	203	184,8	1,10	[0,96-1,26]
0<Part SAU<=5 %	183	1609857,2	1582	1583,1	1,00	[0,95-1,05]	1289	1305,1	0,99	[0,94-1,04]	270	251,5	1,07	[0,95-1,21]
Q1 Part SAU]5,0-25,61]	601	2143384,5	2104	2079,4	1,01	[0,97-1,06]	1737	1715,6	1,01	[0,97-1,06]	325	329,0	0,99	[0,89-1,10]
Q2 Part SAU]25,61-45,94]	743	2137535,3	2069	2056,0	1,01	[0,96-1,05]	1729	1698,5	1,02	[0,97-1,07]	309	323,1	0,96	[0,86-1,07]
Q3 Part SAU]45,94-63,21]	903	2142331,5	2110	2057,3	1,03	[0,98-1,07]	1776	1700,8	1,04	[1,00-1,09]	309	322,1	0,96	[0,86-1,07]
Q4 Part SAU]63,21-100]	1113	2140231,9	2028	2061,0	0,98	[0,94-1,03]	1669	1704,0	0,98	[0,93-1,03]	317	322,6	0,98	[0,88-1,10]
Total	3660	11334216,6	10994	10994			9077	9077			1733	1733		
p _H ^a					0,75				0,37				0,66	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,61				0,23				0,69	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					1,00	[0,99-1,01]			1,00	[0,99-1,01]			0,98	[0,97-1,00]
	Population 0-14 ans		LAL à précurseurs B (LAL-Pré B)											
LAL Sous type	cantons	PA/an	O	E	SIR	IC 95%								
Part SAU=0	117	1160876,1	706	775,2	0,91	[0,85-0,98]								
0<Part SAU<=5 %	183	1609857,2	1047	1056,5	0,99	[0,93-1,05]								
Q1 Part SAU]5,0-25,61]	601	2143384,5	1399	1382,3	1,01	[0,96-1,07]								
Q2 Part SAU]25,61-45,94]	743	2137535,3	1388	1364,0	1,02	[0,97-1,07]								
Q3 Part SAU]45,94-63,21]	903	2142331,5	1432	1364,6	1,05	[1,00-1,11]								
Q4 Part SAU]63,21-100]	1113	2140231,9	1339	1368,4	0,98	[0,93-1,03]								
Total	3660	11334216,6	7311	7311										
p _H ^a					0,42									
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,27									
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					1,00	[0,99-1,01]								

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans le modèle en catégorie, sans les cantons sans SAU; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR à partir du modèle log-linéaire semi-quantitatif discret ; ^cPente estimée par le modèle log-linéaire quantitatif (SIRR), sans les cantons sans SAU

Tableau 27 : Incidence des lymphomes de l'enfant (âges 0-14) par catégorie d'exposition à l'activité agricole à échelle cantonale (France, 1990-2013)

Lymphomes	Population 0-14 ans		Lymphomes				Lymphomes de Hodgkin (LH)				Lymphomes non hodgkiniens (LNH)			
	cantons	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	460	418,7	1,10	[1,00-1,20]	184	172,0	1,07	[0,93-1,24]	276	246,7	1,12	[0,99-1,26]
0<Part SAU<=5 %	183	1609857,2	642	596,5	1,08	[1,00-1,16]	267	248,8	1,07	[0,95-1,21]	375	347,7	1,08	[0,97-1,19]
Q1 Part SAU]5,0-25,61]	601	2143384,5	765	812,2	0,94	[0,88-1,01]	317	342,8	0,92	[0,83-1,03]	448	469,4	0,95	[0,87-1,05]
Q2 Part SAU]25,61-45,94]	743	2137535,3	784	822,4	0,95	[0,89-1,02]	325	349,1	0,93	[0,84-1,04]	459	473,3	0,97	[0,88-1,06]
Q3 Part SAU]45,94-63,21]	903	2142331,5	825	827,9	1,00	[0,93-1,07]	363	351,6	1,03	[0,93-1,14]	462	476,3	0,97	[0,89-1,06]
Q4 Part SAU]63,21-100]	1113	2140231,9	825	823,3	1,00	[0,94-1,07]	357	348,7	1,02	[0,92-1,14]	468	474,6	0,99	[0,90-1,08]
Total	3660	11334216,6	4301	4301,0			1813	1813,0			2488	2488,0		
p _H ^a					0,11				0,24				0,46	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,06				0,16				0,38	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					0,99	[0,98-1,00]			1,00	[0,99-1,02]			0,99	[0,97-1,00]
LNH Sous type	Population 0-14 ans		LNH Burkitt (LNH-Bu)				LNH sans Burkitt (LNH-sans Bu)							
	cantons	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	120	112,7	1,06	[0,89-1,27]	154	133,1	1,16	[0,99-1,36]				
0<Part SAU<=5 %	183	1609857,2	175	158,2	1,11	[0,95-1,28]	196	188,3	1,04	[0,91-1,20]				
Q1 Part SAU]5,0-25,61]	601	2143384,5	195	212,8	0,92	[0,80-1,05]	252	254,9	0,99	[0,87-1,12]				
Q2 Part SAU]25,61-45,94]	743	2137535,3	214	214,3	1,00	[0,87-1,14]	245	257,3	0,95	[0,84-1,08]				
Q3 Part SAU]45,94-63,21]	903	2142331,5	213	215,8	0,99	[0,86-1,13]	247	258,8	0,95	[0,84-1,08]				
Q4 Part SAU]63,21-100]	1113	2140231,9	212	215,2	0,98	[0,86-1,13]	256	257,7	0,99	[0,88-1,12]				
Total	3660	11334216,6	1129	1129,0			1350	1350,0						
p _H ^a					0,51				0,89					
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,38				0,83					
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					0,99	[0,97-1,01]			0,98	[0,97-1,00]				

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans le modèle en catégorie, sans les cantons sans SAU; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR à partir du modèle log-linéaire semi-quantitatif discret ; ^cPente estimée par le modèle log-linéaire quantitatif (SIRR), sans les cantons sans SAU

Dans les 117 cantons sans SAU, qui n'étaient pas intégrés dans les modèles en catégories ou log-linéaire, nous observons un SIR négatif significatif pour les LAL (SIR=0,92 [0,86-0,98]) et son sous type majoritaire, les LAL-Pré B.

Pour les lymphomes, le Tableau 27 ne montrait pas d'association entre la part de SAU totale à échelle cantonale et l'incidence des lymphomes par type et sous-type, que ce soit en considérant la variable d'exposition en catégorie ou en variable quantitative. Dans les cantons sans SAU, nous observons un taux d'incidence des lymphomes plus élevé que celui de la France entière (SIR=1,10 [1,00-1,20]).

Pour la suite des analyses par grand groupe de culture, afin de ne pas trop charger la partie résultats en tableaux, nous avons présenté uniquement les sous-types suivants : pour les leucémies, LAL, LAL-Pré B, LAM ; pour les lymphomes, LH, LNH-Bu, LNH-sans Bu. Cependant dans le texte nous mentionnons les résultats pour l'ensemble des LA et des lymphomes.

III.C.2 Association entre la part de SAU en cultures permanentes (vigne et arboriculture) et les hémopathies malignes de l'enfant

En considérant la part de SAU en vignes, aucune tendance nette ne ressortait pour les leucémies et ses principaux sous-types, exceptée pour les LAL-Pré B, où le troisième quartile d'exposition montrait une association positive presque significative avec un SIR à 1,13. Cependant le dernier quartile le plus exposé ne présentait pas d'association et le modèle log-linéaire quantitatif trouvait une association positive limite significative très modeste avec un SIR à 1,02 [0,98-1,05] pour une augmentation de 10% de la SAU en vignes (Tableau 28).

Les résultats pour les lymphomes étaient plus hétérogènes. Les lymphomes de Hodgkin présentaient une association positive significative dans le premier quartile d'exposition et limite significative dans le dernier quartile, mais dans les deux quartiles intermédiaires, elle était négative et non significative, la log-linéarité était rejetée. L'analyse sur les sous-types de lymphomes non hodgkiniens montrait une certaine tendance pour les lymphomes de Burkitt, avec des SIR positifs mais non significatifs dans les derniers quartiles d'exposition, sur un petit nombre de cas attendus exposés. Le modèle log-linéaire présentait une association positive modeste et non significative

(Tableau 28).

L'association avec l'intensité de l'activité arboricole semblait log-linéaire inverse pour les LAL mais le modèle en catégorie ne mettait pas de tendance nette en évidence (SIR inférieur à 1 dans la catégorie intermédiaire) (Tableau 29). Les résultats concernant les LAM étaient difficilement interprétables du fait des faibles effectifs. En considérant les lymphomes, aucune tendance nette ne ressortait, mais certains sous-types comptaient très peu de cas attendus exposés, ainsi la puissance pour cette exposition était très limitée (Tableau 29).

Tableau 28 : Incidence des HME de l'enfant (âges 0-14) par catégorie d'exposition à l'activité viticole à échelle cantonale (France, 1990-2013)

Leucémies	Population 0-14 ans		Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)				LAL à Précurseurs B (LAL-Pré B)				Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)			
	cantons	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	877	952,9	0,92	[0,86-0,98]	706	775,2	0,91	[0,85-0,98]	203	184,8	1,10	[0,96-1,26]
0<Part SAU vignes <=5%	3244	9288798,9	7472	7421,6	1,01	[0,98-1,03]	6011	5971,8	1,01	[0,98-1,03]	1406	1414,7	0,99	[0,94-1,05]
Q1 Part SAU vignes]5,0-8,40]	81	221116,9	183	175,2	1,04	[0,90-1,21]	141	140,5	1,00	[0,85-1,18]	33	33,2	0,99	[0,71-1,40]
Q2 Part SAU vignes]8,40-15,76]	85	212697,2	170	168,3	1,01	[0,87-1,17]	140	135	1,04	[0,88-1,22]	33	32	1,03	[0,73-1,45]
Q3Part SAU vignes]15,76-22,63]	52	232033,8	197	185	1,06	[0,93-1,22]	168	148,8	1,13	[0,97-1,31]	25	35,3	0,71	[0,48-1,05]
Q4 Part SAU vignes]22,63-100]	81	218693,6	178	173,9	1,02	[0,88-1,19]	145	139,7	1,04	[0,88-1,22]	33	33	1,00	[0,71-1,41]
Total	3660	11334216,6	9077	9077			7311	7311			1733	1733		
p ^H ^a					0,93				0,68				0,52	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,91				0,72				0,41	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					1,01	[0,98-1,04]			1,02	[0,98-1,05]			0,98	[0,90-1,06]
Lymphomes	Population 0-14 ans		Lymphomes de Hodgkin (LH)				Lymphomes de Burkitt (LNH-Bu)				LNH sans les Burkitt (LNH-sans Bu)			
	cantons	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	184	172	1,07	[0,93-1,24]	120	112,7	1,06	[0,89-1,27]	154	133,1	1,16	[0,99-1,36]
0<Part SAU vignes <=5%	3244	9288798,9	1482	1496,4	0,99	[0,94-1,04]	905	927,5	0,98	[0,91-1,04]	1094	1110,4	0,99	[0,93-1,05]
Q1 Part SAU vignes]5,0-8,40]	81	221116,9	49	36,4	1,35	[1,02-1,78]	24	22,3	1,08	[0,72-1,61]	26	26,7	0,97	[0,66-1,43]
Q2 Part SAU vignes]8,40-15,76]	85	212697,2	26	35	0,74	[0,51-1,09]	27	21,4	1,26	[0,87-1,84]	31	25,7	1,21	[0,85-1,72]
Q3Part SAU vignes]15,76-22,63]	52	232033,8	28	37,6	0,75	[0,51-1,08]	26	23,2	1,12	[0,76-1,65]	20	27,8	0,72	[0,46-1,12]
Q4 Part SAU vignes]22,63-100]	81	218693,6	44	35,6	1,24	[0,92-1,66]	27	21,9	1,23	[0,84-1,79]	25	26,3	0,95	[0,64-1,41]
Total	3660	11334216,6	1813	1813			1129	1129			1350	1350		
p ^H ^a					0,03				0,49				0,49	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,01				0,84				0,36	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					Linéarité rejetée				1,05	[0,96-1,14]			0,96	[0,87-1,05]

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans le modèle en catégorie, sans les cantons sans SAU; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR à partir du modèle log-linéaire semi-quantitatif discret ; ^cPente estimée par le modèle log-linéaire quantitatif (SIRR), sans les cantons sans SAU

Tableau 29 : Incidence des HME (âges 0-14) par catégorie d'exposition à l'activité arboricole à échelle cantonale (France, 1990-2013)

Leucémies	Population 0-14 ans		Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)				LAL à Précurseurs B (LAL-Pré B)				Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)			
	canton	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	877	952,9	0,92	[0,86-0,98]	706	775,2	0,91	[0,85-0,98]	203	184,8	1,10	[0,96-1,26]
0<Part Sau arbo <=5%	3463	9880204,9	8867	8844	1,01	[0,99-1,04]	6431	6348,	1,01	[0,99-1,04]	1695	1689	0,99	[0,94-1,04]
Q1 Part SAU arbo]5,0-6,20]	22	78409,6	66	62,3	1,06	[0,83-1,35]	53	50,0	1,06	[0,81-1,39]	9	11,8	0,76	[0,40-1,46]
Q2 Part SAU arbo]6,20-7,85]	22	68637,4	39	54,3	0,72	[0,52-0,98]	35	43,6	0,80	[0,58-1,12]	5	10,3	0,49	[0,20-1,17]
Q3 Part SAU arbo]7,85-11,22]	15	61557,8	45	49,1	0,92	[0,68-1,23]	33	39,4	0,84	[0,59-1,18]	13	9,4	1,39	[0,81-2,39]
Q4 Part SAU arbo]11,22-25,88]	21	84530,8	60	67,6	0,89	[0,69-1,14]	53	54,4	0,97	[0,74-1,28]	11	12,9	0,85	[0,47-1,54]
Total	3660	11334216,6	9077	9077			7311	7311			1733	1733		
p _H ^a					0,15				0,48				0,24	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,27				0,49				0,16	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					0,90	[0,80-1,01]			0,94	[0,83-1,07]			0,85	[0,64-1,14]
Lymphomes	Population 0-14 ans		Lymphomes de Hodgkin (LH)				Lymphomes de Burkitt (LNH-Bu)				LNH sans les Burkitt (LNH-sans Bu)			
	canton	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	184	172	1,07	[0,93-1,24]	120	112,7	1,06	[0,89-1,27]	154	133,1	1,16	[0,99-1,36]
0<Part Sau arbo <=5%	3463	9880204,9	1574	1593,	0,99	[0,94-1,04]	985	986,9	1,00	[0,94-1,06]	1162	1182	0,98	[0,93-1,04]
Q1 Part SAU arbo]5,0-6,20]	22	78409,6	16	12,8	1,25	[0,76-2,03]	5	7,9	0,64	[0,26-1,53]	9	9,5	0,95	[0,50-1,83]
Q2 Part SAU arbo]6,20-7,85]	22	68637,4	12	11,3	1,06	[0,60-1,86]	5	6,9	0,72	[0,30-1,74]	11	8,3	1,32	[0,73-2,39]
Q3 Part SAU arbo]7,85-11,22]	15	61557,8	13	10,0	1,30	[0,75-2,24]	7	6,2	1,13	[0,54-2,38]	8	7,4	1,08	[0,54-2,17]
Q4 Part SAU arbo]11,22-25,88]	21	84530,8	14	13,6	1,03	[0,61-1,74]	7	8,4	0,83	[0,40-1,74]	6	10,1	0,59	[0,27-1,32]
Total	3660	11334216,6	1813	1813			1129	1129			1350	1350		
p _H ^a					0,79				0,72				0,60	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,79				0,68				0,50	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					1,08	[0,85-1,37]			0,91	[0,65-1,28]			0,94	[0,69-1,28]

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans le modèle en catégorie, sans les cantons sans SAU; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR à partir du modèle log-linéaire semi-quantitatif discret ; ^cPente estimée par le modèle log-linéaire quantitatif (SIRR), sans les cantons sans SAU

III.C.3 Association entre la part de SAU en terres labourables (céréales, oléagineux, maraîchage, cultures industrielles et fourrages) et les hémopathies malignes de l'enfant

L'activité céréalière à échelle cantonale n'était pas associée à l'incidence des LA dans leur ensemble, ni à celle des LAL, des LAL-Pré B et des LAM. Aucune tendance significative n'était observable, les SIR des différentes catégories n'étaient pas hétérogènes (Tableau 30).

Dans le Tableau 30, une association positive et significative entre le dernier quartile d'exposition à l'activité céréalière et l'incidence des lymphomes de Hodgkin était mise en évidence, le test d'hétérogénéité était presque significatif, et la pente estimée par le modèle log-linéaire positive et significative. Cependant il présentait une association modeste et le modèle en catégorie ne montrait pas de relation dose-effet, on observait même une association négative au bord de la significativité dans le deuxième quartile d'exposition. Les autres types de lymphomes ne présentaient pas d'associations nettes avec l'activité céréalière.

En revanche pour les oléagineux, une association positive et proche du seuil de significativité était observée dans les derniers quartiles d'exposition ainsi que dans le modèle log-linéaire quantitatif avec les LA. Lorsqu'on stratifiait par sous-type, l'association demeurait chez les LAL de manière significative dans le modèle quantitatif, alors qu'aucune tendance n'était détectée pour les LAM. L'analyse de l'association pour les LAL-Pré B montrait un résultat similaire à celui des LAL dans leur ensemble, avec un SIRR à 1,07 [1,01-1,14] pour une augmentation de 10% de la part de SAU en oléagineux (Tableau 31).

L'analyse de l'association entre les oléagineux et les lymphomes mettait en évidence des associations positives dans les derniers quartiles d'exposition des LNH et des LH, ainsi que dans le modèle log-linéaire quantitatif. Lorsqu'on stratifiait sur les sous-types de LNH, l'association demeurait uniquement pour les lymphomes de Burkitt avec des estimations plus élevées. Notons que le modèle catégoriel indiquait un SIR proche de 1 pour la catégorie non exposée (SAU>0 et part d'oléagineux $\leq 5\%$) qui contrastait avec les SIRs, de l'ordre de 1,15-1,20, estimés pour les catégories plus exposées. La linéarité n'était pas rejetée, et le modèle quantitatif montrait un SIRR à 1,21 [1,05-1,39] pour une augmentation de 10 % de part de SAU en oléagineux (Tableau 31).

Tableau 30 : Incidence des HME (âges 0-14) par catégorie d'exposition à l'activité céréalière à échelle cantonale (France, 1990-2013)

	Population 0-14 ans		Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)				LAL à Précurseurs B (LAL-Pré B)				Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)			
	cantons	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Leucémies														
Part SAU=0	117	1160876,1	877	952,9	0,92	[0,86-0,98]	706	775,2	0,91	[0,85-0,98]	203	184,8	1,10	[0,96-1,26]
0<Part SAU céréales <=5%	1085	3702217,9	3002	2971,7	1,01	[0,97-1,05]	2419	2396,5	1,01	[0,97-1,05]	581	569,8	1,02	[0,94-1,11]
Q1 Part SAU céréales]5,0-10,94]	578	1618057,8	1285	1289,6	1,00	[0,94-1,05]	1037	1037,0	1,00	[0,94-1,06]	238	246,1	0,97	[0,85-1,10]
Q2 Part SAU céréales]10,94-18,95]	576	1617357,9	1283	1287,5	1,00	[0,94-1,05]	1040	1034,5	1,01	[0,95-1,07]	225	244,8	0,92	[0,81-1,05]
Q3 Part SAU céréales]18,95-28,95]	613	1618100,9	1331	1288,4	1,03	[0,98-1,09]	1076	1034,7	1,04	[0,98-1,10]	259	244,1	1,06	[0,94-1,20]
Q4 Part SAU céréales]28,95-100]	691	1617606,0	1299	1286,9	1,01	[0,96-1,07]	1033	1033,1	1,00	[0,94-1,06]	227	243,3	0,93	[0,82-1,06]
Total	3660	11334216,6	9077	9077			7311	7311			1733	1733		
p _H ^a					0,89				0,89				0,42	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,79				0,77				0,33	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					1,00	[0,98-1,02]			1,00	[0,98-1,02]			0,98	[0,95-1,02]
	Population 0-14 ans		Lymphomes de Hodgkin (LH)				Lymphomes de Burkitt (LNH-Bu)				LNH sans les Burkitt (LNH-sans Bu)			
Lymphomes	cantons	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	184	172	1,07	[0,93-1,24]	120	112,7	1,06	[0,89-1,27]	154	133,1	1,16	[0,99-1,36]
0<Part SAU céréales <=5%	1085	3702217,9	572	588,0	0,97	[0,90-1,06]	373	367,0	1,02	[0,92-1,12]	474	438,9	1,08	[0,99-1,18]
Q1 Part SAU céréales]5,0-10,94]	578	1618057,8	259	262,3	0,99	[0,87-1,12]	163	161,6	1,01	[0,87-1,18]	181	193,9	0,93	[0,81-1,08]
Q2 Part SAU céréales]10,94-18,95]	576	1617357,9	233	263,1	0,89	[0,78-1,01]	141	162,0	0,87	[0,74-1,03]	185	194,3	0,95	[0,82-1,10]
Q3 Part SAU céréales]18,95-28,95]	613	1618100,9	264	263,7	1,00	[0,89-1,13]	164	162,8	1,01	[0,86-1,17]	180	194,8	0,92	[0,80-1,07]
Q4 Part SAU céréales]28,95-100]	691	1617606,0	301	263,9	1,14	[1,02-1,28]	168	162,8	1,03	[0,89-1,20]	176	195,0	0,90	[0,78-1,05]
Total	3660	11334216,6	1813	1813			1129	1129			1350	1350		
p _H ^a					0,06				0,54				0,15	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,19				0,38				0,55	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					1,03	[1,00-1,07]			1,00	[0,95-1,05]			0,96	[0,92-1,00]

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans le modèle en catégorie, sans les cantons sans SAU; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR à partir du modèle log-linéaire semi-quantitatif discret ; ^cPente estimée par le modèle log-linéaire quantitatif (SIRR), sans les cantons sans SAU

Tableau 31 : Incidence des HME (âges 0-14) par catégorie d'exposition aux oléagineux à échelle cantonale (France, 1990-2013)

	Population 0-14 ans		Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)				LAL à Précurseurs B (LAL-Pré B)				Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)			
	canton	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Leucémies														
Part SAU=0	117	1160876,1	877	952,9	0,92	[0,86-0,98]	706	775,2	0,91	[0,85-0,98]	203	184,8	1,10	[0,96-1,26]
0<Part SAU oléagineux <=5%	2756	8545754,5	6809	6830	1,00	[0,97-1,02]	5481	5497,3	1,00	[0,97-1,02]	1304	1303	1,00	[0,95-1,06]
Q1 Part SAU oléa.]5,0-6,63]	163	409975,6	342	326,3	1,05	[0,94-1,17]	285	262,0	1,09	[0,97-1,22]	51	61,8	0,83	[0,63-1,09]
Q2 Part SAU oléa.]6,63-8,84]	176	402448,5	344	320,0	1,07	[0,97-1,19]	283	257,0	1,10	[0,98-1,24]	53	60,7	0,87	[0,67-1,14]
Q3 Part SAU oléa.]8,84-11,89]	198	407949,0	352	323,8	1,09	[0,98-1,21]	267	259,8	1,03	[0,91-1,16]	62	61,3	1,01	[0,79-1,30]
Q4 Part SAU oléa.]11,89-65,33]	250	407212,9	353	323,9	1,09	[0,98-1,21]	289	259,9	1,11	[0,99-1,25]	60	61,2	0,98	[0,76-1,26]
Total	3660	11334216,6	9077	9077			7311	7311			1733	1733		
pH ^a					0,15				0,13				0,58	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,90				0,62				0,48	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					1,06	[1,01-1,12]			1,07	[1,01-1,14]			0,92	[0,81-1,05]
	Population 0-14 ans		Lymphomes de Hodgkin (LH)				Lymphomes de Burkitt (LNH-Bu)				LNH sans les Burkitt (LNH-sans Bu)			
Lymphomes	canton	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	184	172	1,07	[0,93-1,24]	120	112,7	1,06	[0,89-1,27]	154	133,1	1,16	[0,99-1,36]
0<Part SAU oléagineux <=5%	2756	8545754,5	1351	1375	0,98	[0,93-1,04]	817	852,4	0,96	[0,89-1,03]	999	1021	0,98	[0,92-1,04]
Q1 Part SAU oléa.]5,0-6,63]	163	409975,6	69	66,8	1,03	[0,82-1,31]	50	41,3	1,21	[0,92-1,60]	46	49,4	0,93	[0,70-1,24]
Q2 Part SAU oléa.]6,63-8,84]	176	402448,5	59	65,6	0,90	[0,70-1,16]	46	40,4	1,14	[0,85-1,52]	48	48,4	0,99	[0,75-1,32]
Q3 Part SAU oléa.]8,84-11,89]	198	407949,0	72	67,0	1,07	[0,85-1,35]	47	41,1	1,14	[0,86-1,52]	48	49,3	0,97	[0,73-1,29]
Q4 Part SAU oléa.]11,89-65,33]	250	407212,9	78	66,7	1,17	[0,94-1,46]	49	41,1	1,19	[0,90-1,58]	55	49,2	1,12	[0,86-1,46]
Total	3660	11334216,6	1813	1813			1129	1129			1350	1350		
pH ^a					0,51				0,19				0,91	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,69				0,73				0,91	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					1,07	[0,95-1,20]			1,21	[1,05-1,39]			0,99	[0,86-1,14]

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans le modèle en catégorie, sans les cantons sans SAU; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR à partir du modèle log-linéaire semi-quantitatif discret ; ^c Pente estimée par le modèle log-linéaire quantitatif (SIRR), sans les cantons sans SAU

L'analyse de l'association entre l'intensité du maraîchage et l'incidence des leucémies ne mettait pas en évidence de tendance nette pour les LA, ni pour les LAL et les LAL-Pré B. Le dernier quartile d'exposition était positif et proche de la significativité pour les LAM, mais il ne semblait pas y avoir de tendance nette entre les catégories. Le modèle quantitatif trouvait une association positive mais non-significative (Tableau 32).

Les LH montraient des résultats assez hétérogènes et l'hypothèse de log-linéarité était rejetée. En revanche les LNH présentaient des résultats allant plutôt dans le sens d'une association inverse, avec une pente log-linéaire négative significative (SIRR=0,84 [0,74-0,95] pour une augmentation de 10% de la part de la SAU en maraîchage, non montré). Lorsqu'on stratifiait sur les sous-types de LNH, l'association inverse semblait un peu plus forte pour les LNH autres que les Burkitt (SIRR=0,79 [0,66-0,94] pour une augmentation de 10% de la part de la SAU en maraîchage) (Tableau 32).

L'association avec les cultures industrielles ne présentait aucune tendance particulière pour les leucémies et ses sous-types, avec des pentes proches de 1 et non significatives lorsqu'on considérait le modèle log-linéaire quantitatif (Tableau 33). Les lymphomes de Hodgkin ne présentaient pas d'association particulière avec les cultures industrielles, en revanche, comme pour l'activité maraîchère, on trouvait une association négative significative avec les LNH, et après stratification, cette association demeurait et semblait plus forte avec les LNH autres que les Burkitt (Tableau 33).

L'association entre l'intensité de l'activité fourragère et l'incidence des leucémies était non significative, que ce soit pour l'ensemble des LA ou pour ses sous-types. Les pentes des modèles quantitatifs étaient proches de 1 (Tableau 34). Pour les lymphomes, aucune tendance n'était également mise en évidence (Tableau 34).

Ainsi cette première analyse brute de l'association entre l'intensité de l'activité agricole dans son ensemble et par grand groupe de culture et l'incidence des hémopathies malignes dans les cantons mettait en évidence deux « signaux positifs » : association positive et significative entre l'intensité de l'activité oléagineuse et les LAL, et un sous-type de lymphomes, les LNH-Bu ; association positive et significative dans le dernier quartile d'exposition de l'activité céréalière et les LH. Des associations négatives étaient également suggérées entre l'intensité des cultures maraîchères et industrielles et l'incidence des LNH, en particulier les LNH-sans Bu.

Tableau 32 : Incidence des HME (âges 0-14) par catégorie d'exposition à l'activité maraîchère à échelle cantonale (France, 1990-2013)

Leucémies	Population 0-14 ans		Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)				LAL à Précurseurs B (LAL-Pré B)				Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)			
	cant	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	877	952,9	0,92	[0,86-0,98]	706	775,2	0,91	[0,85-0,98]	203	184,8	1,10	[0,96-1,26]
0<Part SAU maraichage <=5%	3133	8858509,1	7138	7078	1,01	[0,99-1,03]	5751	5695,5	1,01	[0,98-1,04]	1318	1350	0,98	[0,93-1,03]
Q1 Part SAU mar.]5,0-6,03]	98	323108,4	267	257,3	1,04	[0,92-1,17]	212	206,7	1,03	[0,90-1,17]	50	48,8	1,03	[0,78-1,35]
Q2 Part SAU mar.]6,03-7,99]	94	331578,1	267	264,2	1,01	[0,90-1,14]	217	212,3	1,02	[0,89-1,17]	58	50,1	1,16	[0,90-1,50]
Q3 Part SAU mar.]7,99-10,78]	109	330172,4	268	262,4	1,02	[0,91-1,15]	210	210,6	1,00	[0,87-1,14]	42	49,6	0,85	[0,63-1,15]
Q4 Part SAU mar.]10,78-100]	109	329972,4	260	262,4	0,99	[0,88-1,12]	215	210,7	1,02	[0,89-1,17]	62	49,8	1,24	[0,97-1,60]
Total	3660	11334216,6	9077	9077			7311	7311			1733	1733		
p _H ^a					0,99				1,00				0,22	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,95				0,99				0,34	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					0,97	[0,92-1,03]			0,97	[0,91-1,04]			1,07	[0,95-1,22]
Lymphomes	Population 0-14 ans		Lymphomes de Hodgkin (LH)				Lymphomes de Burkitt (LNH-Bu)				LNH sans les Burkitt (LNH-sans Bu)			
	cant	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	184	172	1,07	[0,93-1,24]	120	112,7	1,06	[0,89-1,27]	154	133,1	1,16	[0,99-1,36]
0<Part SAU maraichage <=5%	3133	8858509,1	1394	1427	0,98	[0,93-1,03]	888	884,1	1,00	[0,94-1,07]	1066	1059	1,01	[0,95-1,07]
Q1 Part SAU mar.]5,0-6,03]	98	323108,4	77	52,6	1,47	[1,17-1,83]	29	32,5	0,89	[0,62-1,28]	37	38,9	0,95	[0,69-1,31]
Q2 Part SAU mar.]6,03-7,99]	94	331578,1	41	53,8	0,76	[0,56-1,04]	32	33,3	0,96	[0,68-1,36]	29	39,8	0,73	[0,51-1,05]
Q3 Part SAU mar.]7,99-10,78]	109	330172,4	57	54,0	1,06	[0,81-1,37]	32	33,3	0,96	[0,68-1,36]	33	39,8	0,83	[0,59-1,17]
Q4 Part SAU mar.]10,78-100]	109	329972,4	60	53,8	1,11	[0,87-1,44]	28	33,1	0,85	[0,58-1,22]	31	39,7	0,78	[0,55-1,11]
Total	3660	11334216,6	1813	1813			1129	1129			1350	1350		
p _H ^a					0,005				0,86				0,18	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,004				0,97				0,69	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					Linéarité rejetée				0,91	[0,76-1,08]			0,79	[0,66-0,94]

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans le modèle en catégorie, sans les cantons sans SAU; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR à partir du modèle log-linéaire semi-quantitatif discret ; ^cPente estimée par le modèle log-linéaire quantitatif (SIRR), sans les cantons sans SAU

Tableau 33 : Incidence des HME (âges 0-14) par catégorie d'exposition aux cultures industrielles à échelle cantonale (France, 1990-2013)

Leucémies	Population 0-14 ans		Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)				LAL à Précurseurs B (LAL-Pré B)				Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)			
	canton	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	877	952,9	0,92	[0,86-0,98]	706	775,2	0,91	[0,85-0,98]	203	184,	1,10	[0,96-1,26]
0<Part SAU Cult. Ind. <=5%	3259	9284117,5	7511	7417	1,01	[0,99-1,04]	6067	5968	1,02	[0,99-1,04]	1379	1414	0,98	[0,92-1,03]
Q1 Part SAU Cult. Ind.]5,0-6,68]	67	222695,6	169	177	0,95	[0,82-1,11]	131	142,1	0,92	[0,78-1,09]	34	33,5	1,01	[0,72-1,42]
Q2 Part SAU Cult. Ind.]6,68-8,39]	62	220666,9	167	175,1	0,95	[0,82-1,11]	128	140,6	0,91	[0,77-1,08]	43	33,3	1,29	[0,96-1,74]
Q3 Part SAU Cult. Ind.]8,39-11,23]	69	224363,8	170	178,6	0,95	[0,82-1,11]	134	143,4	0,93	[0,79-1,11]	41	33,8	1,21	[0,89-1,65]
Q4 Part SAU Cult. Ind.]11,23-100]	86	221496,7	183	176,2	1,04	[0,90-1,20]	145	141,5	1,02	[0,87-1,21]	33	33,3	0,99	[0,70-1,39]
Total	3660	11334216,6	9077	9077			7311	7311			1733	1733		
p ^H ^a					0,75				0,46				0,32	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,68				0,50				0,43	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					0,96	[0,89-1,04]			0,95	[0,87-1,03]			1,04	[0,89-1,23]
Lymphomes	Population 0-14 ans		Lymphomes de Hodgkin (LH)				Lymphomes de Burkitt LNH-Bu				LNH sans les Burkitt (LNH-sans Bu)			
	cantons	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,	184	172	1,07	[0,93-1,24]	120	112,7	1,06	[0,89-1,27]	154	133,	1,16	[0,99-1,36]
0<Part SAU Cult. Ind. <=5%	3259	9284117,	1482	1496	0,99	[0,94-1,04]	927	926,8	1,00	[0,94-1,07]	1116	1110	1,01	[0,95-1,07]
Q1 Part SAU Cult. Ind.]5,0-6,68]	67	222695,6	28	36,4	0,77	[0,53-1,11]	26	22,4	1,16	[0,79-1,70]	19	26,9	0,71	[0,45-1,11]
Q2 Part SAU Cult. Ind.]6,68-8,39]	62	220666,9	33	36,2	0,91	[0,65-1,28]	19	22,2	0,86	[0,55-1,34]	23	26,6	0,86	[0,57-1,30]
Q3 Part SAU Cult. Ind.]8,39-11,23]	69	224363,8	45	36,5	1,23	[0,92-1,65]	17	22,6	0,75	[0,47-1,21]	15	27,0	0,56	[0,33-0,92]
Q4 Part SAU Cult. Ind.]11,23-100]	86	221496,7	41	36,1	1,14	[0,84-1,54]	20	22,3	0,90	[0,58-1,39]	23	26,7	0,86	[0,57-1,30]
Total	3660	11334216	1813	1813			1129	1129			1350	1350		
p ^H ^a					0,30				0,61				0,05	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,23				0,62				0,28	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					1,03	[0,87-1,21]			0,90	[0,72-1,12]			0,75	[0,60-0,94]

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans le modèle en catégorie, sans les cantons sans SAU; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR à partir du modèle log-linéaire semi-quantitatif discret ; ^c Pente estimée par le modèle log-linéaire quantitatif (SIRR), sans les cantons sans SAU

Tableau 34 : Incidence des HME (âges 0-14) par catégorie d'exposition aux fourrages à échelle cantonale (France, 1990-2013)

Leucémies	Population 0-14 ans		Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)				LAL à Précurseurs B (LAL-Pré B)				Leucémies aiguës myéloïdes (LAM)			
	cantons	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	877	952,9	0,92	[0,86-0,98]	706	775,2	0,91	[0,85-0,98]	203	184,8	1,10	[0,96-1,26]
0<Part Sau fourrage <=5%	1977	7181013,4	5768	5746	1,00	[0,98-1,03]	4647	4627,3	1,00	[0,98-1,03]	1106	1097,3	1,01	[0,95-1,07]
Q1 Part SAU fourrage]5,0-7,44]	396	747816,2	605	593,5	1,02	[0,94-1,10]	487	476,3	1,02	[0,94-1,12]	121	112,7	1,07	[0,90-1,28]
Q2 Part SAU fourrage]7,44-11,30]	402	750860,6	610	596,4	1,02	[0,94-1,11]	480	478,8	1,00	[0,92-1,10]	103	113,1	0,91	[0,75-1,10]
Q3 Part SAU fourrage]11,30-21,79]	409	745737,5	621	590,5	1,05	[0,97-1,14]	513	473,5	1,08	[0,99-1,18]	95	111,9	0,85	[0,69-1,04]
Q4 Part SAU fourrage]21,79-69,33]	359	747912,8	596	597,2	1,00	[0,92-1,08]	478	480,0	1,00	[0,91-1,09]	105	113,2	0,93	[0,77-1,12]
Total	3660	11334216,6	9077	9077			7311	7311			1733	1733		
p ^H ^a					0,84				0,59				0,32	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,72				0,45				0,44	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					1,00	[0,98-1,03]			1,00	[0,97-1,03]			0,97	[0,92-1,03]
Lymphomes	Population 0-14 ans		Lymphomes de Hodgkin (LH)				Lymphomes de Burkitt LNH-Bu				LNH sans les Burkitt (LNH-sans Bu)			
	cantons	PA/an	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	117	1160876,1	184	172	1,07	[0,93-1,24]	120	112,7	1,06	[0,89-1,27]	154	133,1	1,16	[0,99-1,36]
0<Part Sau fourrage <=5%	1977	7181013,4	1173	1151	1,02	[0,96-1,08]	736	715,4	1,03	[0,96-1,11]	821	856,1	0,96	[0,90-1,03]
Q1 Part SAU fourrage]5,0-7,44]	396	747816,2	107	122,7	0,87	[0,72-1,05]	73	75,2	0,97	[0,77-1,22]	95	90,2	1,05	[0,86-1,29]
Q2 Part SAU fourrage]7,44-11,30]	402	750860,6	114	123	0,93	[0,77-1,11]	64	75,5	0,85	[0,66-1,08]	89	90,6	0,98	[0,80-1,21]
Q3 Part SAU fourrage]11,30-21,79]	409	745737,5	119	123	0,97	[0,81-1,16]	64	75,1	0,85	[0,67-1,09]	91	90,3	1,01	[0,82-1,24]
Q4 Part SAU fourrage]21,79-69,33]	359	747912,8	116	121,2	0,96	[0,80-1,15]	72	75,1	0,96	[0,76-1,21]	100	89,8	1,11	[0,92-1,35]
Total	3660	11334216,6	1813	1813			1129	1129			1350	1350		
p ^H ^a					0,49				0,37				0,65	
p du test d'écart à la linéarité ^b					0,46				0,43				0,92	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c					0,97	[0,92-1,03]			0,96	[0,89-1,03]			1,04	[0,98-1,11]

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans le modèle en catégorie, sans les cantons sans SAU; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR à partir du modèle log-linéaire semi-quantitatif discret ; ^c Pente estimée par le modèle log-linéaire quantitatif (SIRR), sans les cantons sans SAU

III.C.4 Stabilité de l'association trouvée avec les oléagineux et les céréales par grande période et après ajustement sur d'autres cultures

Notre analyse descriptive des corrélations entre les cultures avait montré que les oléagineux et les céréales étaient très corrélés (0,80). On sait par ailleurs que ces cultures sont souvent cultivées en rotation. C'est pourquoi nous avons étudié l'association entre les oléagineux et les LAL d'une part, et les LNH-Bu d'autre part, en ajustant sur l'activité céréalière. En utilisant à la fois les variables quantitatives et les variables en catégorie, ces ajustements ne montraient aucune modification de l'association trouvée avec les oléagineux (non montrés). Nous avons procédé de la même façon pour l'association entre les céréales et les LH, en ajustant sur les oléagineux. L'association dans le dernier quartile était du même ordre de grandeur mais n'était plus statistiquement significative (SIR=1,14 [0,99-1,30] $p=0,07$).

Lorsque nous stratifions sur deux grandes périodes (1990-2001 ; 2002-2013) les associations trouvées avec les oléagineux, l'association était plus nette dans la période la plus récente (Tableau 35), mais avec un test de l'interaction non significatif pour les LNH-Bu ($p=0,17$) et les LAL ($p=0,23$). Au contraire, l'association entre les LH et le fait de vivre dans un canton ayant une activité céréalière intense était légèrement plus élevée dans la première période que dans la deuxième, même si l'interaction était statistiquement non significative ($p=0,85$) et l'association demeurait positive dans la deuxième période (résultats non montrés).

Nous n'avons pas réalisé de stratification par période pour les associations négatives trouvées entre l'incidence des LNH-sans Bu et l'activité en cultures maraîchères et industrielles, car les effectifs étaient limités dans les strates exposées pour ces cultures. A cette étape, nous n'avons pas non plus ajusté l'une des cultures sur l'autre, ces catégories n'étant pas disjointes, car certaines cultures, comme la pomme de terre, pouvaient être catégorisées en culture maraîchère ou en cultures industrielles, en fonction de l'usage qu'il en était fait.

Tableau 35 : Incidence des LAL et LNH-Bu par catégorie d'exposition aux oléagineux stratifiée sur deux grandes périodes

Période 1990-2001	Leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL)				Lymphomes de Burkitt LNH-BU			
	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	420	451,0	0,93	[0,85-1,02]	61	55,6	1,10	[0,85-1,41]
0<Part Sau oléagineux <=5%	3300	3290,4	1,00	[0,97-1,04]	411	429,3	0,96	[0,87-1,05]
Q1 Part SAU oléagineux]5-6,63]	160	155,1	1,03	[0,88-1,20]	32	20,5	1,56	[1,10-2,21]
Q2 Part SAU oléagineux]6,63-8,84]	146	153,4	0,95	[0,81-1,12]	22	20,3	1,08	[0,71-1,65]
Q3 Part SAU oléagineux]8,84-11,89]	174	155,0	1,12	[0,97-1,30]	20	20,6	0,97	[0,63-1,51]
Q4 Part SAU oléagineux]11,89-65,33]	154	149,1	1,03	[0,88-1,21]	20	19,8	1,01	[0,65-1,57]
Total	4354	4354			566	566		
p _H ^a			0,61				0,17	
p du test d'écart à la linéarité ^b			0,56				0,13	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c			1,02	[0,95-1,11]			1,11	[0,90-1,37]
Période 2002-2013	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
Part SAU=0	457	502,4	0,91	[0,83-1,00]	59	57,1	1,03	[0,80-1,33]
0<Part Sau oléagineux <=5%	3509	3538,9	0,99	[0,96-1,02]	406	423,2	0,96	[0,87-1,06]
Q1 Part SAU oléagineux]5-6,63]	182	171,3	1,06	[0,92-1,23]	18	20,8	0,87	[0,55-1,38]
Q2 Part SAU oléagineux]6,63-8,84]	198	166,6	1,19	[1,03-1,37]	24	20,1	1,19	[0,80-1,78]
Q3 Part SAU oléagineux]8,84-11,89]	178	168,8	1,05	[0,91-1,22]	27	20,5	1,32	[0,90-1,92]
Q4 Part SAU oléagineux]11,89-65,33]	199	175,1	1,14	[0,99-1,31]	29	21,3	1,36	[0,95-1,96]
Total	4723	4723			563	563		
p _H ^a			0,05				0,19	
p du test d'écart à la linéarité ^b			0,43				0,75	
Pente log-linéaire par unité de 10% ^c			1,10	[1,02-1,18]			1,30	[1,08-1,57]
p interaction période*Q_oléagineux			0,23				0,17	

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans le modèle en catégorie, en excluant les cantons sans SAU; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR à partir du modèle log-linéaire semi-quantitatif discret; ^c Pente estimée par le modèle log-linéaire quantitatif (SIRR), en excluant les cantons sans SAU

IV. Discussion

IV.A Premiers résultats

Ces résultats préliminaires ne trouvaient pas d'association entre la part de SAU totale dans les cantons et l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant. Par culture, les résultats montraient que l'incidence des LAL et des lymphomes de Burkitt dans les cantons était associée positivement à la part d'activité agricole oléagineuse (LAL : SIRR=1,06 [1,01-1,12] ($p = 0,02$) et LNH-Bu : SIRR=1,21 [1,05-1,39] ($p = 0,008$) pour une augmentation de 10% de la part de SAU en oléagineux). Ce résultat était stable lorsque nous ajustions sur les cultures céréalières, très corrélées aux oléagineux, mais lorsque nous stratifiions sur la période, l'association était plus nette pour la période la plus récente (2002-2013), que ce soit pour les LAL ou pour les LNH-Bu mais de manière plus marquée pour les LNH-Bu. Dans les cantons ayant l'activité céréalière la plus intense, le taux d'incidence des LH était significativement plus élevé que dans les autres cantons (1,14 [1,02-1,28]). Cette association n'était plus statistiquement significative en ajustant sur les oléagineux, mais demeurait positive et proche du seuil de significativité. La stratification par période ne montrait pas d'interaction significative. L'incidence des LNH sans les Burkitt était en revanche plus faible dans les cantons avec une activité maraîchère et de cultures industrielles importantes.

IV.B Forces, limites de l'étude et perspectives

Comme pour notre étude sur les UV, cette analyse préliminaire s'appuyait sur les données du RNHE, ce qui garantissait une quasi-exhaustivité des cas, sur une période un peu plus longue allant de 1990 à 2013. Les données de population provenaient des recensements de l'INSEE, ce qui permettait d'avoir des estimations fiables de la population pédiatrique cantonale.

Les données du Recensement général Agricole de 2000 portaient également sur l'ensemble des exploitations du territoire métropolitain, et même si elles reposaient sur des déclarations des agriculteurs, ce qui pouvait entraîner des biais de mesure, nous évitions les biais de sélection.

En revanche, nous n'avons pas pu obtenir des données à un niveau très fin, les

cultures étaient regroupées dans des catégories très agrégées et examinées au niveau des cantons. Ce n'était pas très important pour les différentes activités de maraîchage ou les activités arboricoles, que nous avons nous-mêmes dû agréger au début de notre analyse car elles étaient toutes très peu fréquentes et concentrées sur des petites surfaces. Par contre, cela était plus fâcheux pour des cultures beaucoup plus fréquentes. En effet nous trouvons une association positive entre l'incidence des LAL et des LNH-Bu et les cultures d'oléagineux, mais cette catégorie regroupait des cultures différentes, comme le colza, le tournesol, ou encore le soja sur lesquelles des substances diverses pouvaient être utilisées. Certaines cultures spécifiques pouvaient même être partagées dans deux grandes catégories différentes. Par exemple, la culture du maïs pouvait entrer dans la catégorie « céréales » ou la catégorie « fourrages » dans notre base de recensement agricole, en fonction des usages qu'il en était fait. Il en allait de même pour la culture de la pomme de terre, qui pouvait être intégrée dans le « maraîchage », ou dans la catégorie « cultures industrielles ».

Cependant, la suite du projet GEOCAP-AGRI va nous permettre d'exploiter des données beaucoup plus précises du RA, avec l'accès aux données détaillées via une plateforme sécurisée du centre d'accès sécurisé aux données (CASD). Nous nous appuierons sur ce premier travail descriptif pour explorer certaines cultures spécifiques et préciser les résultats observés à cette étape.

Une autre limite des données du recensement agricole demeurera tout de même pour la suite du projet, c'est le fait que les données de SAU totale ou par culture sont estimées au niveau de la commune du siège de l'exploitation, qui n'est pas nécessairement la commune où les cultures sont exploitées. Nous pensons que cette erreur de mesure, qui peut conduire à surestimer ou sous-estimer la part d'une catégorie de cultures dans la surface totale d'un canton, devrait être en partie lissée lorsque nous raisonnons à échelle cantonale, car il est peu probable, même si cela doit arriver de temps en temps, que la commune du siège, si elle est différente de la commune où sont les parcelles, soit très éloignée géographiquement. Mais l'utilité de ce « lissage » est aussi contrebalancée par le fait qu'en n'exploitant pas le niveau communal nous manquons peut-être d'une finesse qui serait aussi informative même si plus sujette à erreur.

Dans ces premiers travaux descriptifs, nous avons considéré que les cultures ne variaient pas beaucoup au cours du temps et nous avons estimé notre indicateur avec

uniquement les données du RA de 2000. Notre analyse des variations temporelles du RA entre 1988 et 2000 montrait que cette hypothèse n'était que partiellement vraie. Dans la suite de nos travaux, où nous aurons accès aux données sans secret statistique pour les trois RA de 1988, 2000 et 2010, nous pourrions attribuer la valeur de SAU du RA le plus proche de l'année de diagnostic des cas et ainsi prendre en compte les variations temporelles des surfaces agricoles cantonales. Cela nous semble en effet important d'avoir une estimation la plus exacte possible de la SAU, d'autant plus que nous avons constaté que notre résultat entre les oléagineux et l'incidence des LAL et des LNH-Bu variait dans le temps, avec une association positive plus marquée sur la période 2002-2013, même si le test d'interaction était statistiquement non significatif.

Cette légère instabilité dans le temps de l'association entre les oléagineux et l'incidence des LAL et des LNH-Bu est à approfondir dans les prochaines analyses. Elle pourrait être liée à différents facteurs, comme une amélioration au cours du temps de l'enregistrement des cas par le registre dans certaines régions (même si cette hypothèse ne va pas dans le sens de la diminution d'incidence observée sur 2000-2014 pour la France entière), ou des changements en termes d'exposition à des facteurs de risque présents à l'échelle cantonale et non pris en compte dans les analyses ou encore, si l'augmentation d'incidence est liée à l'utilisation de pesticides agricoles, refléter des changements de pratiques culturales, avec une évolution des produits versés dans les champs. Il est prévu dans des analyses ultérieures de tester également la stabilité de l'association en stratifiant sur des grandes régions géographiques.

Dans cette première analyse, nous avons partiellement pris en compte le degré d'urbanisation en regroupant les cantons sans SAU dans une catégorie commune et en les excluant des modèles. Ce groupe était en effet majoritairement constitué de cantons très urbains, concentrés dans l'agglomération parisienne. Le choix de les exclure a été motivé par des travaux antérieurs de l'équipe EPICEA qui montraient des résultats singuliers d'incidence des leucémies dans l'agglomération parisienne par rapport au reste de la France, en particulier pour le groupe des LAL (Marquant F et al., 2016). Ce sous-type diagnostique présentait une incidence significativement plus basse dans cette région. Différentes hypothèses ont été suggérées pour expliquer cette incidence, comme un mode de vie singulier, ou encore une proximité plus grande entre les personnes favorisant la transmission de virus. Cette région présente également des concentrations de pollution

plus importantes que la moyenne française. Dans notre étude, nous trouvons par ailleurs une incidence plus élevée du groupe des lymphomes dans son ensemble et du sous-groupe LNH-sans Bu dans les cantons sans SAU que dans le reste des cantons de France métropolitaine. Nous analyserons plus finement le degré d'urbanisation dans la suite du projet, en prenant en compte par exemple la tranche d'unité urbaine (définie par l'INSEE).

Par la suite, nous prendrons en compte également d'autres variables contextuelles, comme l'indicateur socio-économique utilisé dans la partie sur les UV, le Fdep99, estimé cette fois-ci à échelle cantonale. L'exposition aux UV sera également considérée, car elle était liée positivement à l'incidence des LAL-Pré B (deuxième partie du manuscrit).

Une des difficultés de l'étude de ces activités agricoles en France résidait dans le fait qu'un certain nombre d'entre elles étaient corrélées ou même fonctionnaient par rotation, comme les céréales et les oléagineux, ou les céréales à paille et le maïs, d'après les Enquêtes sur les Pratiques Culturelles du ministère de l'Agriculture⁶. Ainsi, même si pour la suite du projet nous aurons accès aux cultures détaillées du recensement agricole, il est difficile de distinguer l'effet propre d'une culture, sauf dans de rares cas, comme la vigne, qui n'est pas (ou très peu) associée à d'autres cultures. Dans notre étude, la prise en compte des céréales ne changeait pas les résultats observés pour les oléagineux, et l'ajustement sur les oléagineux ne faisait pas totalement disparaître l'association entre l'incidence des LH et une activité céréalière intense, même si elle n'était plus statistiquement significative.

Une étude française s'intéressant aux liens entre l'activité agricole et l'incidence de la maladie de Parkinson et utilisant les données de recensement agricole, a pris en compte cette corrélation en construisant des profils d'activités agricoles combinant plusieurs cultures (Kab S et al., 2017). Cette méthode pourrait être envisagée pour la suite de notre étude. L'étude sur la maladie de Parkinson considérait par ailleurs l'activité agricole dans son ensemble, en intégrant également l'élevage. Dans notre approche préliminaire, nous avons utilisé la présence des cultures, mais si ultérieurement nous

⁶ <http://agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/pratiques-culturelles/>

décidons d'adopter une approche par « système agricole » en ayant recours à des méthodes de classification par profil agricole, il pourrait être intéressant d'intégrer les données sur l'élevage.

L'étude préliminaire ne mettait pas en évidence d'association avec le pourcentage de surface du canton consacré à la culture de la vigne, alors que ce sont les cultures recevant en moyenne la plus grande quantité des pesticides en France. Cependant, dans certains sous-types (LAM et sous-groupes de lymphomes), nous étions limités en puissance statistique, car nous avons un faible nombre de cas attendus dans les catégories exposées. Il en allait de même pour l'arboriculture, qui présentait le plus petit nombre de cas attendus dans les catégories d'exposition.

Enfin, étant donné l'état actuel des connaissances sur la question posée et l'approche écologique descriptive que nous avons adoptée, nous avons fait le choix de ne pas prendre formellement en compte la multiplicité des tests que nous avons faits. Nous restons pour le reste très prudents sur l'interprétation des résultats trouvés et nous avons réalisé des tests de sensibilité sur les résultats principaux et avec un degré de significativité relativement élevé ($p=0,02$ pour les LAL et $p=0,008$ pour les lymphomes de Burkitt ; incidence plus élevée de LH avec un $p=0,02$ dans la dernière catégorie d'exposition à une activité céréalière).

IV.C Comparaisons aux données de la littérature

Des études d'incidence trouvaient une association entre l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant et la surface agricole totale, notamment l'étude texane de Carozza et al. de 2008, qui rapportait une association positive et statistiquement significative pour les LAL, les LAM, les LH et les LNH variant de 1,3 (LAL) à 2,1 (LNH et LH). L'étude de Booth et al. plus récente (2015) trouvait une association positive mais statistiquement non significative avec les LAL et n'étudiait pas les lymphomes. Ces études utilisaient le même type de données que notre étude, c'est-à-dire issues de recensements agricoles. Cependant les articles publiés n'étaient pas très précis sur la définition de ce qu'ils nommaient « total cropland ». Il n'est pas certain que cela corresponde tout à fait à notre définition de la Surface Agricole Utilisée, qui comprenait à la fois les terres arables (dont les jachères), les cultures permanentes, les surfaces toujours en herbe et les jardins familiaux des agriculteurs. Ainsi les comparaisons avec ces études

sont complexes, même s'il est peu probable que la définition diffère grandement entre l'Europe et les Etats-Unis. Par ailleurs deux autres études américaines utilisant le même type de données ne retrouvaient pas d'associations avec un indicateur de « surface agricole totale » (Walker et al., 2007 ; Thompson et al, 2008).

Les études s'appuyant sur des données d'occupation des sols trouvaient également des résultats contrastés. Deux études notaient une association positive entre la surface agricole totale et certaines hémopathies malignes (Carozza et al., 2009 ; Gomez-Barroso et al., 2016), mais l'une des deux études ne présentait pas de résultat significatif (Carozza et al., 2009). La dernière étude sur ce type de données ne montrait pas d'association avec les LA (Malagoli et al., 2016) et n'étudiait pas d'autres types de cancers. Ces trois études manquaient par ailleurs de puissance statistique avec très peu de cas exposés pour certains sous-types de cancers. Même si ces données n'étaient pas de même nature que les données déclaratives des recensements agricoles, une étude (pas encore publiée) du département santé-environnement de Santé Publique France trouvait que globalement les données d'occupation des sols de Corine Land Cover (base utilisée par l'étude de Gomez-Barroso et al. en 2016) estimaient correctement le fait agricole dans son ensemble, en comparant les surfaces estimées avec la SAU totale issue des données du recensement agricole (De Crouy-Chanel et al., poster 2015). En revanche l'étude montrait que le manque de précision de la base Corine Land Cover (25 hectares) pouvait aboutir à des surestimations ou sous-estimations lorsqu'on regardait l'activité agricole par groupe de cultures spécifiques.

Dans notre étude, nous ne trouvons pas d'association avec la vigne, l'arboriculture et les fourrages. Aucune étude d'incidence fondée sur les données de recensements agricoles n'étudiait l'exposition aux vignes ou à l'arboriculture. En revanche l'étude de Carozza et al. de 2008 trouvait des associations positives et statistiquement significatives entre la culture du maïs et l'incidence des LAM, des LH et des LNH, ainsi qu'entre la culture de l'avoine et l'incidence des LAL et des LNH. L'étude de Booth et al. n'étudiait pas les lymphomes mais trouvait une association entre l'incidence des LAM et la culture d'avoine. Il n'est pas aisé de nous comparer à ces études car nous n'avons pas les mêmes groupes de cultures. Dans notre base, la culture de maïs pouvait être tantôt classée dans la catégorie céréales, tantôt dans la catégorie fourrages, selon l'usage qui était fait de la production des parcelles.

Les études utilisant les données d'occupation des sols et étudiant des cultures spécifiques trouvaient des résultats assez hétérogènes en se fondant sur des catégories de cultures très agrégées. L'étude espagnole de Gomez-Barroso et al. trouvait des associations entre « des cultures irriguées et des cultures hétérogènes » et l'incidence des hémopathies malignes. Ces nomenclatures de la base Corine Land Cover recouvrant des cultures très diverses, il était difficile d'interpréter ces résultats. Par ailleurs, l'étude espagnole ne trouvait pas d'association avec la catégorie « vignes », mais montrait une association entre la culture d'oliviers et l'incidence des LA. L'étude de Malagoli et al. qui portait uniquement sur les LA observait une association positive avec la proximité de terres arables mais statistiquement non significative.

Nous observions une incidence plus élevée de LH dans les cantons ayant une intense activité céréalière par rapport aux autres cantons. Comme cela a été souligné plus haut, il est difficile de comparer nos résultats avec l'étude de Carozza et al. de 2008, qui trouvait des associations positives et statistiquement significatives entre la culture du maïs et l'incidence des LH, car le maïs peut être classé en céréales ou en fourrages dans notre base.

Nous trouvions une association entre l'activité agricole en oléagineux et l'incidence des LAL et des lymphomes de Burkitt. L'étude de Carozza trouvait une association entre le soja et l'incidence des LAM, des LH et des LNH. Cependant, la culture de soja est minoritaire parmi les oléagineux en France par rapport à la culture du colza ou du tournesol. Les autres études ne trouvent pas d'association avec des cultures pouvant entrer dans la catégorie « oléagineux ».

Dans cette étude, une association inverse entre une activité intense maraîchère/en cultures industrielles et l'incidence des LNH sans les Burkitt a été mise en évidence. L'étude de Booth et al. trouvait une association positive et statistiquement significative entre l'incidence des LAL et la culture de betteraves sucrières ainsi que la culture d'haricots secs. Les autres études, d'incidence ou cas-témoins utilisant des données d'occupation des sols, ne trouvaient pas d'association avec ce type de cultures.

Ainsi, il était difficile de comparer nos résultats aux autres études du fait des différentes catégories de cultures considérées et du fort niveau d'agrégation des cultures dans notre étude. En outre, les différences entre pays en termes de pratiques culturelles et

de systèmes agricoles rendent les comparaisons délicates.

IV.D Conclusions

Cette étude préliminaire mettait en évidence une association positive et statistiquement significative au niveau des cantons entre le pourcentage de la surface d'un canton consacré à la culture des oléagineux et l'incidence des LAL et des lymphomes de Burkitt, qui n'était pas modifiée après prise en compte de l'activité céréalière, mais semblait plus forte dans la deuxième période de l'étude (2002-2013). Les oléagineux regroupent principalement la culture du colza et du tournesol en France, même si d'autres oléagineux comme le soja sont également cultivés. Une incidence plus élevée de LH dans les cantons ayant une activité céréalière intense a été observée, cette association semblait stable dans le temps. L'association n'était plus statistiquement significative après ajustement sur les oléagineux, mais gardait le même ordre de grandeur.

Une association négative statistiquement significative était retrouvée entre l'incidence des LNH-sans Bu et l'activité maraîchère ainsi que l'activité de cultures industrielles, ces deux dernières catégories étant spatialement corrélées et contenant des cultures communes.

Ces résultats sont à approfondir avec des données plus détaillées du recensement agricole, et en ajustant sur d'autres facteurs contextuels. La construction de profils de pratique culturale sera également envisagée.

Par ailleurs la deuxième partie du projet GEOCAP-AGRI, fondée sur une étude cas-témoins individuelle sur l'ensemble de la population métropolitaine, qui combinera à la fois des données d'occupation des sols comme la base européenne Corine Land Cover, et la base du Registre Parcellaire Graphique et des données issues du recensement agricole, permettra de construire un indicateur plus local de la présence d'activité agricole. Cette étude mettra en parallèle de l'indicateur de proximité des cultures les adresses géolocalisées des cas et témoins du programme GEOCAP (un peu plus de 20 000 cas de cancers et 60 000 témoins entre 2002 et 2013).

Quatrième Partie :
Conclusions générales et perspectives

I. Conclusions

Dans la première partie de ce travail, nous nous sommes penchés sur le rôle de l'exposition aux radiations UV résidentielles d'origine solaire sur l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant. Une des forces de cette étude était de s'appuyer sur des données objectives d'estimation de rayonnement UV, à partir de la base européenne EUROSUN. Ce projet présente des estimations d'UV à une échelle de 5x5 km pour toute l'Europe à partir de données satellites, sur une longue période (1988-2007). A partir de ces estimations que nous avons obtenues à échelle communale, et des données du RNHE sur la période 1990-2009, nous avons mis en évidence une association positive et statistiquement significative entre l'incidence d'un sous-type particulier de leucémies, les LAL-Pré B, et le fait de résider au moment du diagnostic dans une commune plus exposée aux UV. Cette association était spécifique aux plus jeunes enfants, de 0 à 4 ans. Elle demeurait stable après la prise en compte de diverses variables contextuelles disponibles à l'échelle de la commune, comme le niveau socio-économique et le degré d'urbanisation.

Afin de prendre en compte des facteurs de risque individuels fortement soupçonnés d'être liés aux LAL dans la relation écologique entre les UV résidentiels et les LAL-Pré B, nous avons conduit une analyse poolée à partir des études cas-témoins ESCALE et ESTELLE menées précédemment dans l'équipe EPICEA sur la France métropolitaine entière (2003-2004 pour la première, 2010-2011 pour la seconde). Ces enquêtes contenaient par ailleurs l'histoire résidentielle des cas et des témoins, ce qui nous permettait d'étudier l'association entre l'exposition résidentielle aux UV autour de la naissance et le risque de LAL-Pré B. Il en résultait que l'association avec l'exposition résidentielle aux UV à la naissance était retrouvée. Elle n'était pas différente de l'association observée avec l'exposition au diagnostic, ces deux expositions étant par ailleurs très fortement liées, ce qui limitait fortement la possibilité de les étudier « séparément ». La prise en compte des facteurs de risque individuels des LAL disponibles dans les études ESCALE et ESTELLE (allaitement, mise en garde collective avant 1 an, infections banales répétées précoces, utilisation de pesticides par la mère durant la grossesse, proximité du trafic routier, proximité de stations-service et de garages automobiles, tabac paternel autour de la naissance) ne modifiait pas l'association entre les UV et les LAL-Pré B. Très peu d'études ont été publiées sur ce sujet et nous ne trouvons

pas le même résultat qu'une étude californienne qui était très proche de notre étude en termes de design, de méthodes et de puissance.

La deuxième exposition étudiée au cours de cette thèse et soupçonnée d'être liée à l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant était l'exposition résidentielle de l'enfant aux pesticides agricoles. Une réflexion a d'abord été menée, à partir de la littérature et d'échanges avec des chercheurs et acteurs de Santé Publique, sur la manière d'approcher cette exposition, sachant qu'aucune base disponible n'existe sur les produits répandus dans les champs. Ainsi il a été décidé d'utiliser l'intensité de l'activité agricole à échelle cantonale en tant que proxy de l'exposition aux pesticides dans une première approche descriptive. Nous nous sommes appuyés sur des données issues du recensement agricole de 2000, pour étudier l'association entre la part de la Surface Agricole Utilisée, totale et par culture spécifique, dans les cantons, et l'incidence des hémopathies. Nous trouvons deux « signaux positifs » : association positive et statistiquement significative entre l'incidence des LAL et celle des LNH-Bu et l'intensité de la culture d'oléagineux sur la période 1990-2013. Cette association semblait plus nette dans la période 2002-2013 et n'était pas modifiée après la prise en compte de l'activité céréalière, très liée à la culture des oléagineux. Une association entre une intense activité céréalière et l'incidence des LH a été également observée, semblait stable par période et restait positive mais statistiquement non significative après ajustement sur les oléagineux. Une association négative était également suggérée entre l'incidence des LNH-sans Bu et la culture maraîchère ainsi que les cultures industrielles.

II. Perspectives

Afin d'approfondir l'étude de l'association entre les LAL-Pré B et l'exposition aux UV, des études ayant des informations sur la pigmentation de la peau, la sensibilité au soleil, la prise de vitamine D seraient nécessaires. Pour l'instant, nous ne disposons pas de telles données. Il serait par ailleurs nécessaire d'étudier cette exposition au niveau individuel, pour comparer avec les résultats observés au niveau de la commune.

L'étude sur la présence d'activités agricoles à l'échelle cantonale sera approfondie d'une part en accédant aux données complètes et détaillées des Recensements Agricoles de 1988, 2000 et 2010, ce qui nous permettra d'étudier finement des cultures spécifiques. D'autre part, dans le cadre du programme GEOCAP-AGRI mené en collaboration par

l'équipe EPICEA et le département Santé Environnement de Santé Publique France, une étude plus fine de la proximité individuelle des domiciles aux cultures sera réalisée. Cette étude combinera à l'aide d'un outil SIG deux bases d'occupation des sols, Corine Land Cover et le Registre Parcellaire Graphique ainsi que les bases du Recensement Agricole. Elle s'appuiera également sur le géocodage des résidences au diagnostic des cas du registre RNHE et d'un échantillon de 5000 témoins par an constitué par l'INSEE et représentatif de la population pédiatrique. Ces données sont issues du Programme GEOCAP de l'équipe EPICEA, sur la période 2002-2013. L'utilisation des données de la Banque Nationale des ventes pour les Distributeurs, qui fournit les données sur la vente des pesticides en France depuis 2008, est prévue à plus long terme. Jusqu'à présent, nous ne pouvons l'exploiter car elle fournissait uniquement les adresses des distributeurs, et non des acheteurs des produits.

Cinquième Partie :
Bibliographie

Thèse

GOUBIN-GUYOT A. Epidémiologie descriptive des hémopathies malignes de l'enfant en France métropolitaine. Thèse soutenue le 29 septembre 2008, université Paris Sud, 121 p.

Ouvrage

SOMMELET D, CLAVEL J, LACOUR B. Epidémiologie des cancers de l'enfant. Paris: Springer, 2009, 371 p., Springer-Verlag France. ISBN: 978-2-287-78336-4.

Articles

ACQUAVELLA J, OLSEN G, COLE P, et al. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol.* 1998 Jan;8(1):64-74.

ADAMI J, GRIDLEY G, NYRÉN O, et al. Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *International Journal of Cancer* 1999; 80(5):641-5.

AHLBOM A, DAY N, FEYCHTING M, et al. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer.* 2000 Sep;83(5):692-8.

AJROUCHE R, RUDANT J, ORSI L, et al. Childhood acute lymphoblastic leukaemia and indicators of early immune stimulation: the Estelle study (SFCE). *Br J Cancer.* 2015 Mar 17;112(6):1017-26.

AMIGOU A, SERMAGE-FAURE C, ORSI L, et al. Road traffic and childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect.* 2011 Apr;119(4):566-72.

BAAN R, GROSSE Y, STRAIF K, et al. A review of human carcinogens—part F: chemical agents and related occupations. *Lancet Oncol.* 2009 ; 10:1143–1144.

BAILEY HD, FRITSCHI L, INFANTE-RIVARD C, et al. Parental occupational pesticide exposure and the risk of childhood leukemia in the offspring: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer.* 2014 Nov 1;135(9):2157-72.

BAILEY HD, INFANTE-RIVARD C, METAYER C, et al. Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: Findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer.* 2015 Dec 1;137(11):2644-63.

BELLE C S, HEMON D, RUDANT J, et al. Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study. *Br J Cancer.* 2006 Mar 13;94(5):763-70.

BELLE C S, BACCAÏNI B, GOUBIN A, et al. Childhood leukaemia and population movements in France, 1990-2003. *Br J Cancer.* 2008 Jan 15;98(1):225-31.

BENTHAM G. Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *BMJ* 1996; 312(7039):1128-31.

BERTRAND KA, CHANG ET, ABEL GA. Sunlight exposure, vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma in the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control* 2011; 22(12):1731-41.

BLAIR A, DOSEMECI M, HEINEMAN EF. Cancer and other causes of death among male and female farmers from twenty-three states. *Am J Ind Med.* 1993 May;23(5):729-42.

BLAIR A, RITZ B, WESSELING C, et al. Pesticides and human health. *Occup Environ Med.* 2015 Feb;72(2):81-2.

BLANC P, GSCHWIND B, LEFÈVRE M, WALD L. The HelioClim project: Surface solar irradiance data for climate applications. *Remote Sensing* 2011; 3, 2, 343-361.

BOFFETTA P, DE VOCHT F. Occupation and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Mar;16(3):369-72.

BOFFETTA P, VAN DER HEL O, KRICKER A, et al. Exposure to ultraviolet radiation and risk of malignant lymphoma and multiple myeloma--a multicentre European case-control study. *Int J Epidemiology* 2008; 37(5):1080-94.

BONIOL M, CATTARUZZA MS, AUTIER P, et al. Individual sun exposure can be assessed using meteorological satellite measurements. *International Conference Epidemiology and Exposure* 2006; S245.

BOOTH BJ, WARD MH, TURYK ME, et al. Agricultural crop density and risk of childhood cancer in the midwestern United States: an ecologic study. *Environ Health.* 2015 Oct 15;14:82.

BOSCOE FP & SCHYMURA MJ. Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993-2002. *BMC Cancer* 2006 ; 6:264.

BOUCHE G, LEPAGE B, MIGEOT V, et al. Intérêt de la détection et de la prise en compte d'une surdispersion dans un modèle de Poisson : illustration à partir d'un exemple. *RESP* 2009; 57(4):285-96.

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 Sep;66(9):598-606.

BUCKLEY JD, MEADOWS AT, KADIN ME, et al. Pesticide exposures in children with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer.* 2000 Dec 1;89(11):2315-21.

CAHOON EK, PFEIFFER RM, WHEELER DC, et al. Relationship between ambient ultraviolet radiation and non-Hodgkin lymphoma subtypes: a U.S. population-based study of racial and ethnic groups. *Int J Cancer.* 2015 Mar 1;136(5):E432-41.

CARLOS-WALLACE FM, ZHANG L, et al. Parental, In Utero, and Early-Life Exposure to Benzene and the Risk of Childhood Leukemia: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol.* 2016 Jan 1;183(1):1-14.

CAROZZA SE, LI B, ELGETHUN K, et al. Risk of childhood cancers associated with residence in agriculturally intense areas in the United States. *Environ Health Perspect.* 2008 Apr;116(4):559-65.

CAROZZA SE, LI B, WANG Q, et al. Agricultural pesticides and risk of childhood cancers. *Int J Hyg Environ Health.* 2009 Mar;212(2):186-95.

- CARTWRIGHT R, MACNALLY R, STAINES A. The increasing incidence of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the possible role of sunlight. *Leukemia&Lymphoma* 1994 ; 14(5-6) :387-94.
- CHEVRIER C, SERRANO T, LECERF R, et al. Environmental determinants of the urinary concentrations of herbicides during pregnancy: the PELAGIE mother-child cohort (France). *Environ Int.* 2014 Feb;63:11-8.
- CHEN M, CHANG CH, TAO L, et al. Residential Exposure to Pesticide During Childhood and Childhood Cancers: A Meta-Analysis. *Pediatrics.* 2015 Oct;136(4):719-29.
- 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.
- CLIFFORD P, RICHARDSON S, HÉMON D. Assessing the significance of the correlation between two spatial processes. *Biometrics.* 1989 Mar;45(1):123-34.
- COLBORN T. Neurodevelopment and endocrine disruption. *Environ Health Perspect* 2004; 112:944–9.
- CRONKITE EP, BULLIS J, INOUE T, et al. Benzene inhalation produces leukemia in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1984 Sep 15;75(2):358-61.
- CRONKITE EP, DREW RT, INOUE T, et al. Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. *Am J Ind Med.* 1985;7(5-6):447-56.
- DEL RISCO KOLLERUD R, BLAASAAS KG, CLAUSSEN B. Risk of leukaemia or cancer in the central nervous system among children living in an area with high indoor radon concentrations: results from a cohort study in Norway. *Br J Cancer.* 2014 Sep 23;111(7):1413-20.
- DEMOURY C, GOUJON-BELLE C, GUYOT-GOUBIN A, et al. Spatial variations of childhood acute leukaemia in France, 1990-2006: global spatial heterogeneity and cluster detection at 'living-zone' level. *Eur J Cancer Prev.* 2012 Jul;21(4):367-74.
- DEMOURY C, MARQUANT F, IELSCH G, et al. Residential Exposure to Natural Background Radiation and Risk of Childhood Acute Leukemia in France, 1990-2009. *Environ Health Perspect.* 2017 Apr;125(4):714-720
- DICH J, ZAHM SH, HANBERG A et al. Pesticides and cancer. *Cancer Causes Control.* 1997 May;8(3):420-43.
- DOLL R, WAKEFORD R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol.* 1997 Feb;70:130-9.
- DORN RC, TAYLOR DON, SCHNEIDER R. Sunlight Exposure and Risk of Developing Cutaneous and Oral Squamous Cell Carcinomas in White Cats. *JNCI* 1971; 46(5):1073-8.
- DRAPER G, VINCENT T, KROLL ME, et al. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *BMJ.* 2005 Jun 4;330(7503):1290.

- DREIHER J, KORDYSH E. Non-Hodgkin lymphoma and pesticide exposure: 25 years of research. *Acta Haematol.* 2006;116(3):153-64.
- DULOUT FN, PASTORI MC, OLIVERO OA et al. Sister-chromatid exchanges and chromosomal aberrations in a population exposed to pesticides. *Mutat Res.* 1985 Aug;143(4):237-44.
- EDEN T. Aetiology of childhood leukaemia. *Cancer Treat Rev.* 2010 Jun;36(4):286-97.
- ELLIOTT P, TOLEDANO MB, BENNETT J, et al. Mobile phone base stations and early childhood cancers: case-control study. *BMJ.* 2010 Jun 22;340:c3077.
- ELLISON MJ, CHILDS JD. Pyrimidine dimers induced in *Escherichia coli* DNA by ultraviolet radiation present in sunlight. *Photochem Photobiol.* 1981 Oct;34(4):465-9.
- FAURE C, MOLLIE A, BELLEC S, et al. Geographical variations in the incidence of childhood acute leukaemia in France over the period 1990-2004. *Eur J Cancer Prev.* 2009 Aug;18(4):267-79.
- 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.
- FISCHER MS, KRIPKE ML. Systemic alteration induced in mice by ultraviolet light irradiation and its relationship to ultraviolet carcinogenesis. *Bulletin OMS* 1977; 80(11):908-12.
- FLOWER KB, HOPPIN JA, LYNCH CF, et al. Cancer risk and parental pesticide application in children of Agricultural Health Study participants. *Environ Health Perspect.* 2004 Apr;112(5):631-5.
- FREEDMAN DM, ZAHM SH, DOSEMECI M. Residential and occupational exposure to sunlight and mortality from non-Hodgkin's lymphoma: composite (threefold) case-control study. *BMJ* 1997; 314(7092):1451-5.
- FREEDMAN DM, KIMLIN MG, HOFFBECK RW, et al. Multiple indicators of ambient and personal ultraviolet radiation exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma (United States). *J Photochem Photobiol B.* 2010 Dec 2;101(3):321-5.
- GIANNINI MS. Suppression of pathogenesis in cutaneous leishmaniasis by UV irradiation. *Infect Immun.* 1986 Mar;51(3):838-43.
- GOLD E, GORDIS L, TONASCIA J, SZKLO. Risk factors for brain tumors in children. *Am J Epidemiol* (1979) 109 (3): 309-319.
- GOMEZ-BARROSO D, GARCIA-PEREZ J, LOPEZ-ABENTE G, et al. Agricultural crop exposure and risk of childhood cancer: new findings from a case-control study in Spain. *Int J Health Geogr.* 2016 May 31;15(1):18
- GOUJON-BELLEC S, MOLLIE A, RUDANT J, et al. Time trends and seasonal variations in the diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukemia in France. *Cancer Epidemiol.* 2013 Jun;37(3):255-61.
- GOUJON S et al. Article sur les variations spatio-temporelles de l'incidence des cancers

de l'enfant entre 2000 et 2014, article en cours de finalisation (2017)

GRANDIN L, ORSI L, TROUSSARD X, et al. UV radiation exposure, skin type and lymphoid malignancies: results of a French case-control study. *Cancer Causes Control* 2008; 19(3):305-15.

GRANT WB & GARLAND CF. The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Research* 2006; 26(4A):2687-99.

GRANT WB. Ultraviolet exposure and non-Hodgkin's lymphoma: beneficial and adverse effects? *Cancer Causes Control* 2012; 23(4):653-5; author reply 657-8.

GREAVES M. Infection, immune responses and the aetiology of childhood leukemia. *Nature Reviews Cancer* 2006; 6: 193-203.

GREENLAND S, SHEPPARD AR, KAUNE WT, et al. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology*. 2000 Nov;11(6):624-34.

GUNIER RB, WARD MH, AIROLA M, et al. Determinants of agricultural pesticide concentrations in carpet dust. *Environ Health Perspect*. 2011 Jul;119(7):970-6.

HAURI D, SPYCHER B, HUSS A, et al. Domestic radon exposure and risk of childhood cancer: a prospective census-based cohort study. *Environ Health Perspect*. 2013 Oct;121(10):1239-44.

HAYASHI Y, AURELIAN L. Immunity to Herpes Simplex Virus Type 2: Viral antigen-presenting capacity of epidermal cells and its impairment by ultraviolet radiation. *Journal of Immunology* 1986; 136(3):1087-92.

HOUOT J, MARQUANT F, GOUJON S, et al. Residential Proximity to Heavy-Traffic Roads, Benzene Exposure, and Childhood Leukemia-The GEOCAP Study, 2002-2007. *Am J Epidemiol*. 2015 Oct 15;182(8):685-93.

HSU WL, PRESTON DL, SODA M, et al. The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950-2001. *Radiat Res*. 2013 Mar;179(3):361-82.

HUSSEIN MR. Ultraviolet radiation and skin cancer. *Journal of Cutaneous Pathology* 2005; 32(3):191-205.

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 Jan-Mar;10(1-2):81-99.

JIANG W, ANANTHASWAMY HN, MULLER HK, et al. UV irradiation augments lymphoid malignancies in mice with one functional copy of wild-type p53. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001 Aug 14;98(17):9790-5.

JONES DR, SUTTON AJ, ABRAMS KR, et al. Systematic review and meta-analysis of mortality in crop protection product manufacturing workers. *Occup Environ Med*. 2009 Jan;66(1):7-15.

- KAB S, SPINOSI J, CHAPERON L, et al. Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population
- KELLER-BYRNE JE, KHUDER SA, SCHAUB EA. Meta-analysis of leukemia and farming. *Environ Res.* 1995 Oct;71(1):1-10.
- KELLER-BYRNE JE, KHUDER SA, SCHAUB EA, et al. A meta-analysis of non-Hodgkin's lymphoma among farmers in the central United States. *Am J Ind Med.* 1997 Apr;31(4):442-4.
- KENDALL GM, LITTLE MP, WAKEFORD R, et al. A record-based case-control study of natural background radiation and the incidence of childhood leukaemia and other cancers in Great Britain during 1980-2006. *Leukemia.* 2013 Jan;27(1):3-9
- KHEIFETS L, AHLBOM A, CRESPI CM, et al. Pooled analysis of recent studies on magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer.* 2010 Sep 28;103(7):1128-35.
- KHUDER SA, SCHAUB EA, KELLER-BYRNE JE. Meta-analyses of non-Hodgkin's lymphoma and farming. *Scand J Work Environ Health.* 1998 Aug;24(4):255-61.
- KHUDER SA, MUTGI AB, SCHAUB EA, et al. Meta-analysis of Hodgkin's disease among farmers. *Scand J Work Environ Health.* 1999 Oct;25(5):436-41.
- KINLEN LJ. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain. *Lancet.* 1988 Dec 10;2(8624):1323-7.
- KINLEN LJ. Epidemiological evidence for an infective basis in childhood leukemia. *British Journal of Cancer* 1995; 71(1): 1-5.
- KINLEN LJ. An examination, with a meta-analysis, of studies of childhood leukaemia in relation to population mixing. *Br J Cancer.* 2012 Sep 25;107(7):1163-8.
- KOUTROS S, ALAVANJA MC, LUBIN JH, et al. An update of cancer incidence in the Agricultural Health Study. *J Occup Environ Med.* 2010 Nov;52(11):1098-105.
- KRICKER A, ARMSTRONG BK, HUGHES AM et al. Personal sun exposure and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the Interlymph Consortium. *Int J Cancer* 2008; 122(1):144-54.
- LACOUR B, CLAVEL J. Aspects épidémiologiques des cancers de l'enfant, *Rev Prat* 2014; 64(9):1264-9.
- LAURIER D, BARD D. Epidemiologic studies of leukemia among persons under 25 years of age living near nuclear sites. *Epidemiol Rev.* 1999;21(2):188-206.
- LAURIER D, VALENTY M, TIRMARCHE M. Radon exposure and the risk of leukemia: a review of epidemiological studies. *Health Phys.* 2001 Sep;81(3):272-88.
- LEISS JK, SAVITZ DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am J Public Health.* 1995 Feb;85(2):249-52.
- LITTLE J. *Epidemiology of Childhood Cancer.* Lyon, France: IARC Scientific Publications No. 149, 1999. 385 p.

- LOMBARDI C, HECK JE, COCKBURN M, et al. Solar UV radiation and cancer in young children. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2013; 22(6):1118-28.
- MADEWELL BR, CONROY JD, HODGKINS EM. Sunlight-skin cancer association in the dog: a report of three cases. *Journal of Cutaneous Pathology* 1981; 8(6):434-43.
- MALAGOLI C, COSTANZINI S, HECK JE, et al. Passive exposure to agricultural pesticides and risk of childhood leukemia in an Italian community. *Int J Hyg Environ Health*. 2016 Nov;219(8):742-748
- MARQUANT F, GOUJON S, FAURE L, et al. Risk of Childhood Cancer and Socio-economic Disparities: Results of the French Nationwide Study Geocap 2002-2010. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016 Nov;30(6):612-622.
- MARTIN RM, GUNNELL D, OWEN CG, et al. Breast-feeding and childhood cancer: A systematic review with metaanalysis. *Int J Cancer*. 2005 Dec 20;117(6):1020-31.
- MCNALLY RJ, EDEN TO. An infectious aetiology for childhood acute leukemia: a review of the evidence. *Br J Haematol* 2004;127:243-63.
- MEINERT R1, SCHÜZ J, KALETSCH U, et al. Leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in childhood and exposure to pesticides: results of a register-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol*. 2000 Apr 1;151(7):639-46; discussion 647-50.
- 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 Dec;18(10):1209-26.
- METAYER C, MILNE E, DOCKERTY JD, et al. Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring: a Childhood Leukemia International Consortium study. *Epidemiology*. 2014 Nov;25(6):811-22.
- METAYER C, PETRIDOU E, ARANGURÉ JM, et al. Parental Tobacco Smoking and Acute Myeloid Leukemia: The Childhood Leukemia International Consortium. *Am J Epidemiol*. 2016 Aug 15;184(4):261-73.
- MILIGI L, COSTANTINI AS, VERALDI A, et al. Cancer and pesticides: an overview and some results of the Italian multicenter case-control study on hematolymphopoietic malignancies. *Ann N Y Acad Sci*. 2006 Sep; 1076:366-77.
- MONNEREAU A, GLASER SL, SCHUPP CW, et al. Exposure to UV radiation and risk of Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *Blood*. 2013 Nov 14;122(20):3492-9.
- MORIYAMA T, RELLING MV, YANG JJ. Inherited genetic variation in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015 Jun 25;125(26):3988-95.
- MUSSELMAN JR& SPECTOR LG. Childhood cancer incidence in relation to sunlight exposure. *British Journal of cancer* 2011; 104(1):214-20.
- NEHÉZ M, BOROS P, FERKE A, et al. Cytogenetic examination of people working with agrochemicals in the southern region of Hungary. *Regul Toxicol Pharmacol*. 1988 Mar;8(1):37-44.
- ORSI L, RUDANT J, BONAVENTURE A, et al. Genetic polymorphisms and childhood

acute lymphoblastic leukemia: GWAS of the ESCALE study (SFCE). *Leukemia* 2012; 26(12):2561-4.

ORSI L, RUDANT J, AJROUCHE R, et al. Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. *Cancer Causes Control*. 2015 Jul;26(7):1003-17.

OSTREA EM JR, BIELAWSKI DM, POSESION NC JR, et al. Combined analysis of prenatal (maternal hair and blood) and neonatal (infant hair, cord blood and meconium) matrices to detect fetal exposure to environmental pesticides. *Environ Res*. 2009 Jan;109(1):116-22.

PAPAEMMANUIL E, HOSKING FJ, VIJAYAKRISHNAN J et al. Loci on 7p12.2, 10q21.2 and 14q11.2 are associated with risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nature Genetics* 2009; 41(9):1006-10.

PEARCE MS, SALOTTI JA, LITTLE MP, et al. Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2012 Aug 4;380(9840):499-505.

PEH SC, NADARAJAH VS, TAI YC, et al. Pattern of Epstein-Barr virus association in childhood non-Hodgkin's lymphoma: experience of university of malaya medical center. *Pathol Int*. 2004 Mar;54(3):151-7.

PETRIDOU ET, DIKALIOTI SK, SKALKIDOU A, et al. Sun exposure, birth weight, and childhood lymphomas: a case control study in Greece. *Cancer Causes Control* 2007; 18(9):1031-7.

PRESTON DL, KUSUMI S, TOMONAGA M, et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res*. 1994 Feb;137(2 Suppl):S68-97.

PUEBLA-OSORIO N, MIYAHARA Y, COIMBATORE S, et al. Induction of B-cell lymphoma by UVB radiation in p53 haploinsufficient mice. *BMC Cancer*. 2011 Jan 26;11:36.

QUIRÓS-ALCALÁ L, BRADMAN A, NISHIOKA M, et al. Pesticides in house dust from urban and farmworker households in California: an observational measurement study. *Environ Health*. 2011 Mar 16;10:19.

RAASCHOU-NIELSEN O, ANDERSEN CE, ANDERSEN HP, et al. Domestic radon and childhood cancer in Denmark. *Epidemiology*. 2008 Jul;19(4):536-43.

REY G, JOUGLA E, FOUILLET A, et al. Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997 - 2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Public Health* 2009; 9:33.

REYNOLDS P, VON BEHREN J, GUNIER RB, et al. Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. *Environ Health Perspect*. 2002 Mar;110(3):319-24.

REYNOLDS P, VON BEHREN J, GUNIER RB, et al. Agricultural pesticides and lymphoproliferative childhood cancer in California. *Scand J Work Environ Health*.

2005;31 Suppl 1:46-54; discussion 5-7.

REYNOLDS P, VON BEHREN J, GUNIER RB, et al. Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. *Epidemiology*. 2005 Jan;16(1):93-100.

RODVALL Y, DICH J, WIKLUND K. Cancer risk in offspring of male pesticide applicators in agriculture in Sweden. *Occup Environ Med*. 2003 Oct;60(10):798-801.

RUDANT J, BACCAÏNI B, RIPERT M, et al. Population-mixing at the place of residence at the time of birth and incidence of childhood leukaemia in France. *Eur J Cancer*. 2006 May;42(7):927-33.

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 Dec;115(12):1787-93.

RUDANT J, MENEGAUX F, LEVERGER G, et al. Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control*. 2008 Dec;19(10):1277-90.

RUDANT J, ORSI L, MENEGAUX F, et al. Childhood acute leukemia, early common infections, and allergy: The ESCALE Study. *Am J Epidemiol*. 2010 Nov 1;172(9):1015-27.

RUDANT J, LIGHTFOOT T, URAYAMA KY, et al. Childhood acute lymphoblastic leukemia and indicators of early immune stimulation: a Childhood Leukemia International Consortium study. *Am J Epidemiol*. 2015 Apr 15;181(8):549-62.

RULL RP, GUNIER R, VON BEHREN J, et al. Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Res*. 2009 Oct;109(7):891-9.

SCHWARTZBAUM JA, GEORGE SL, PRATT CB, et al. An exploratory study of environmental and medical factors potentially related to childhood cancer. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19(2):115-21.

SCHÜZ J, ERDMANN F. Environmental Exposure and Risk of Childhood Leukemia: An Overview. *Arch Med Res*. 2016 Nov;47(8):607-614.

SEE RH, DUNN BP, SAN RH. Clastogenic activity in urine of workers occupationally exposed to pesticides. *Mutat Res*. 1990 Jul;241(3):251-9.

SERMAGE-FAURE C, LAURIER D, GOUJON-BELLE C, et al. Childhood leukemia around French nuclear power plants--the Geocap study, 2002-2007. *Int J Cancer*. 2012 Sep 1;131(5):E769-80.

SERMAGE-FAURE C, DEMOURY C, RUDANT J, et al. Childhood leukaemia close to high-voltage power lines--the Geocap study, 2002-2007. *Br J Cancer*. 2013 May 14;108(9):1899-906.

SMEDBY KE, HJALGRIM H, MELBYE M, et al. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst*. 2005 Feb 2;97(3):199-209.

SMITH MA, SIMON R, STRICKLER HD, et al. Evidence that childhood acute

- lymphoblastic leukemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions. *Cancer Causes Control*. 1998 May;9(3):285-98.
- SPYCHER BD, LUPATSCH JE, ZWAHLEN M, et al. Background ionizing radiation and the risk of childhood cancer: a census-based nationwide cohort study. *Environ Health Perspect*. 2015 Jun;123(6):622-8.
- THOMPSON JA, CAROZZA SE, ZHU L. Geographic risk modeling of childhood cancer relative to county-level crops, hazardous air pollutants and population density characteristics in Texas. *Environ Health*. 2008 Sep 25;7:45.
- TIMONEN T, NÄHYÄ S, KOSKELA T, et al. Are sunlight deprivation and influenza epidemics associated with the onset of acute leukemia? *Haematologica* 2007; 92(11):1553-6.
- TONG J, QIN L, CAO Y, et al. Environmental radon exposure and childhood leukemia. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 2012;15(5):332-47.
- TREVIÑO LR, YANG W, FRENCH D, et al. Germline genomic variants associated with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nature Genetics* 16 août 2009; 41(9):1001-1005.
- TURNER MC, WIGLE DT, KREWSKI D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2010 Jan;118(1):33-41.
- UEHARA M, TAKAHASHI K, HOSHUYAMA T, et al. Geographical correlation between ambient UVB level and mortality risk of leukemia in Japan. *Environ Res*. 2003 Jun;92(2):78-84.
- URAYAMA KY, MA X, SELVIN S, ET AL. Early life exposure to infections and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Int J Cancer*. 2011 Apr 1;128(7):1632-43. doi: 10.1002/ijc.25752.
- VAN DEN BERG H, ZAIM M, YADAV RS, et al. Global trends in the use of insecticides to control vector-borne diseases. *Environ Health Perspect* 2012; 120:577–88.
- VAN DER MARK M, BROUWER M, KROMHOUT H, et al. Is pesticide use related to Parkinson disease? Some clues to heterogeneity in study results. *Environ Health Perspect*. 2012 Mar;120(3):340-7.
- VAN DER RHEE H, COEBERGH JW, DE VRIES E. Is prevention of cancer by sun exposure more than just an effect of vitamin D? A systematic review of epidemiological studies. *European Journal of Cancer* 2013; 49(6):1422-36.
- VAN MAELE-FABRY G, DUHAYON S, LISON D. A systematic review of myeloid leukemias and occupational pesticide exposure. *Cancer Causes Control*. 2007 Jun;18(5):457-78.
- VAN MAELE-FABRY G, DUHAYON S, MERTENS C, et al. Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies. *Environ Res*. 2008 Jan;106(1):121-37.

VEIERØD MB, SMEDBYE KE LUND E, et al. Pigmentary characteristics, UV radiation exposure, and risk of non-Hodgkin lymphoma: a prospective study among Scandinavian women. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 2010; 19(6):1569-76.

WAKEFORD R, LITTLE MP. Risk coefficients for childhood cancer after intrauterine irradiation: a review. *Int J Radiat Biol.* 2003 May;79(5):293-309.

WALKER KM, CAROZZA S, COOPER S, et al. Childhood cancer in Texas counties with moderate to intense agricultural activity. *J Agric Saf Health.* 2007 Jan;13(1):9-24.

WARD MH, LUBIN J, GIGLIERANO J, et al. Proximity to crops and residential exposure to agricultural herbicides in Iowa. *Environ Health Perspect.* 2006 Jun;114(6):893-7.

WIGLE DT, TURNER MC, KREWSKI D. A systematic review and meta-analysis of childhood leukemia and parental occupational pesticide exposure. *Environ Health Perspect.* 2009 Oct;117(10):1505-13.

WONG KY, TAI BC, CHIA SE, et al. Sun exposure and risk of lymphoid neoplasms in Singapore. *Cancer Causes Control* 2012 ;23(7):1055-64.

ZHENG T, MAYNE ST, BOYLE P, et al. Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut.1935-1988. *Cancer* 1992; 70(4):840-9.

Rapports

IARC. Some metals and metallic compounds. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.23, IARC Lyon France, 1980

IARC. Occupational Exposures in Insecticide Application, and Some Pesticides. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.53, IARC Lyon France, 1991

IARC. Solar and ultraviolet radiation. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.55, IARC Lyon France, 1992

IARC. Chemical Agents and Related Occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 100F, IARC Lyon France, 2012

IARC. Some Organophosphate Insecticides and Herbicides. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.112, IARC Lyon France, 2015

IARC. 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and Some Organochlorine Insecticides. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol.113, IARC Lyon France, 2017 (sous presse)

INSERM. Pesticides. Effets sur la santé. Collection expertise collective, Inserm, Paris, 2013

UNSCEAR. Sources and Effects of Ionizing Radiation: UNSCEAR 2000 Report to the general assembly, with Scientific Annex: Bernan Assoc, 2000

Sitographie

OMS, programme INTERSUN :

<http://www.who.int/uv/intersunprogramme/fr/>

INCHEM (Chemical Safety Information from Intergovernmental Organizations), dossier de 1994 sur les UV :

<http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc160.htm>

Eurosunproject :

<http://www.eurosun-project.org/>

Sénat :

<https://www.senat.fr/rap/102-215-2/102-215-238.html>

Site du ministère de l'agriculture, page sur le recensement agricole :

<http://agreste.agriculture.gouv.fr/recensement-agricole-2010/>

Site du ministère de l'agriculture, page sur les Enquêtes Pratiques Culturelles :

<http://agreste.agriculture.gouv.fr/enquetes/pratiques-culturelles/>

Poster

De Crouy-Chanel P , Spinosi J , Moisan F. Contribution des SIG à la construction d'un indicateur d'exposition aux pesticides d'usage agricole en France, poster, 2015

Sixième Partie :

Annexes

Annexe A : Association entre l'exposition aux UV résidentiels au diagnostic et l'incidence des LAL par groupe d'âge (France, 1990-2009)

Déciles UV (J/cm ²)	0-4 ans				5-9 ans				10-14 ans			
	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%	O	E	SIR	IC 95%
[85,5-90,3]	380	376	1,01	0,91-1,12	236	230	1,02	0,90-1,16	135	142	0,95	0,80-1,12
[90,3-94,1]	353	367	0,96	0,87-1,07	238	225	1,06	0,93-1,20	134	140	0,96	0,81-1,14
[94,1-97,2]	354	372	0,95	0,86-1,06	210	228	0,92	0,80-1,05	141	141	1,00	0,85-1,18
[97,2-99,1]	362	380	0,95	0,86-1,06	239	228	1,05	0,93-1,19	138	138	1,00	0,84-1,18
[99,1-100,2]	442	505	0,88	0,80-0,96	261	286	0,91	0,81-1,03	158	168	0,94	0,81-1,10
[100,2-100,9]	265	279	0,95	0,84-1,07	159	162	0,98	0,84-1,14	110	95,5	1,15	0,96-1,39
[100,9-105,5]	380	395	0,96	0,87-1,06	243	240	1,01	0,89-1,15	151	148	1,02	0,87-1,20
[105,5-109,3]	399	362	1,10	1,00-1,22	224	219	1,02	0,90-1,17	148	136	1,09	0,93-1,28
[109,3-123,9]	403	369	1,09	0,99-1,20	230	229	1,01	0,88-1,15	145	143	1,01	0,86-1,19
[123,9-137,8]	438	371	1,18	1,08-1,30	234	227	1,03	0,91-1,17	133	142	0,94	0,79-1,11
Total	3776	3776			2274	2274			1393	1393		
p _H ^a			0,0004				0,79				0,83	
p du test d'écart à la linéarité ^b			0,12				0,71				0,76	
Pente par unité de 25 J/cm ²			1,16	1,08-1,25			1,02	0,93-1,11			1,00	0,89-1,13

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans les 10 catégories d'exposition aux UV; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR

Annexe B : Association entre l'exposition aux UV résidentiels au diagnostic et l'incidence des LAL par sexe (France, 1990-2009)

Déciles UV (J/cm ²)	Garçons				Filles			
	O	E	SIR	95% IC	O	E	SIR	95% IC
[85,5-90,3]	429	422	1,02	0,92-1,12	322	326,6	0,99	0,88-1,10
]90,3-94,1]	423	411,7	1,03	0,93-1,13	302	320,6	0,94	0,84-1,05
]94,1-97,2]	390	416,5	0,94	0,85-1,03	315	324,7	0,97	0,87-1,08
]97,2-99,1]	426	418,8	1,02	0,93-1,12	313	326,8	0,96	0,86-1,07
]99,1-100,2]	484	536,4	0,90	0,83-0,99	377	421,7	0,89	0,81-0,99
]100,2-100,9]	286	300,8	0,95	0,85-1,07	248	236,3	1,05	0,93-1,19
]100,9-105,5]	439	440,5	1,00	0,91-1,09	335	342,7	0,98	0,88-1,09
]105,5-109,3]	403	403,3	1,00	0,91-1,10	368	313,5	1,17	1,06-1,30
]109,3-123,9]	440	416,9	1,06	0,96-1,16	338	323,8	1,04	0,94-1,16
]123,9-137,8]	463	416,3	1,11	1,02-1,22	342	323,3	1,06	0,95-1,18
Total	4183	4183			3260	3260		
p _H ^a			0,10				0,03	
p du test d'écart à la linéarité ^b			0,30				0,10	
Pente par unité de 25 J/cm ²			1,08	1,01-1,16			1,09	1,01-1,18

E = Nombre de cas attendus ; O = Nombre de cas observés ; SIR et IC 95% = Ratio standardisé d'incidence et son intervalle de confiance à 95%

^adegré de significativité du test d'hétérogénéité des SIR observés dans les 10 catégories d'exposition aux UV; ^bdegré de significativité du test d'écart à la log-linéarité des SIR

Annexe C : Comparaison de l'exposition aux UV chez les cas inclus et non-inclus dans les enquêtes ESCALE et ESTELLE

LAL-Pré B					
ESCALE					
		Cas inclus (n=532)		Cas non-inclus (n=110)	
Exposition UV		n	%	n	%
Non-exposés (≤ 105 J/cm ²)		348	65,4	81	73,6
Exposés (> 105 J/cm ²)		184	34,6	29	26,4

ESTELLE					
		Cas inclus (n=497)		Cas Non-inclus (n=141)	
Exposition UV		n	%	n	%
Non-exposés (≤ 105 J/cm ²)		332	66,8	94	66,7
Exposés (> 105 J/cm ²)		165	33,2	47	33,3

Annexe D : Association entre l'exposition aux UV résidentiels et les LAL-Pré B après ajustement sur les variables candidates chez les 0-4 ans

Étude poolée (ESCALE + ESTELLE)				
	Témoins 0-4 ans	LAL-Pré B 0-4 ans	OR^a	[IC 95%]
	% exposés	% exposés		
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	28,9	34,5	1,34	[1,08-1,67]
Allaitement* versus Non	58,3	53,2	0,80	[0,65-0,99]
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	28,9	34,5	1,34	[1,07-1,66]
Mise en collectivité* versus Non	14,1	10,0	0,67	[0,48-0,92]
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	28,9	34,5	1,29	[1,04-1,61]
Infections banales répétées* versus Non	43,7	39,5	0,84	[0,68-1,04]
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	28,2	34,1	1,31	[1,06-1,62]
Tabac paternel pendant la préconception versus Non	43,3	52,7	1,39	[1,13-1,70]
Étude ESCALE				
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	30,5	35,0	1,22	[0,90-1,64]
Usage maternel de pesticides domestiques pendant la grossesse versus Non	32,5	54,5	2,49	[1,87-3,3]
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	30,5	35,0	1,25	[0,94-1,66]
Exposition modérée+élevée au trafic routier versus Non	75	80,1	1,35	[0,97-1,88]
UV > 105,5 J/cm ² versus UV ≤ 105,5 J/cm	30,5	35,0	1,26	[0,95-1,68]
Proximité d'un garage ou d'une station-service versus Aucune	6,5	11,6	1,87	[1,18-2,97]

^a: Odds ratios estimés à partir d'un modèle multivarié avec l'exposition aux UV et les variables candidates, ainsi qu'un ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation maternel, l'âge maternel, le degré d'urbanisation, et le rang de naissance

*Les trois variables ont été étudiées sur un sous-échantillon d'enfants âgés de plus de 1 an

LAL-Pré B : LAL à précurseurs B

Annexe E : Articles publiés et soumis relatifs à la thèse

Residential exposure to solar ultraviolet radiation and incidence of childhood hematological malignancies in France

Astrid Coste¹ · Stéphanie Goujon^{1,2} · Mathieu Boniol³ · Fabienne Marquant¹ · Laure Faure^{1,2} · Jean-François Doré⁴ · Denis Hémon¹ · Jacqueline Clavel^{1,2}

Received: 16 March 2015 / Accepted: 1 July 2015
© Springer International Publishing Switzerland 2015

Abstract

Purpose Few studies have investigated the relationship between solar ultraviolet radiation (UV) and childhood hematological malignancies (CHM). This study addresses the associations between residential UV exposure at diagnosis and the incidence of types and subtypes of CHM, by age and gender, in France, over a long period, on the fine scale of the 36,326 *Communes* that constitute mainland France.

Methods The 9,082 cases of acute leukemia and 3,563 cases of lymphoma diagnosed before the age of 15 years from 1990 to 2009 were provided by the French National Registry of Childhood Hematological Malignancies. The incidence of CHM was calculated by *Commune*, year, age and gender and expressed as the standardized incidence ratio (SIR). UV data from 1988 to 2007 were extracted from the EUROSUN database.

Results The annual daily average UV exposure of the children ranged from 85.5 to 137.8 J/cm². For each additional 25 J/cm², there was a significant increase in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia (PBC-ALL) in children aged less than 5 years (SIR 1.18; 95 % CI 1.10–1.27). Further analysis of PBC-ALL in the young children suggested a better fit of models with a threshold, with the risk increasing above 100 J/cm², for which the SIR was 1.24 (95 % CI 1.14–1.36) for a 25 J/cm² increase. The results remained stable in analyses stratifying by deprivation index or degree of urbanization of the *Communes*.

Conclusion The study suggests that higher residential UV exposure may be positively associated with a higher incidence of PBC-ALL in early childhood.

Keywords Ultraviolet radiation · Sun exposure · Children · Hematological malignancies

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s10552-015-0629-x) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Astrid Coste
astrid.coste@inserm.fr

¹ INSERM, UMR1153 Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Research Center (CRESS), Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancers Team (EPICEA), Paris Descartes University, 94007 Villejuif, France

² French National Registry of Childhood Hematological Malignancies (NRCH), Villejuif, France

³ Institute of Global Public Health at iPRI, International Prevention Research Institute, University of Strathclyde, Lyon, France

⁴ Cancer Research Center of Lyon (CRCL), INSERM UMR 1052 CNRS 52B6, Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69373 Lyon Cedex 08, France

Abbreviations

UV	Ultraviolet
CHM	Childhood hematological malignancies
AL	Acute leukemia
ALL	Acute lymphoblastic leukemia
AML	Acute myeloid leukemia
PBC-ALL	Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia
NHL	Non-Hodgkin's lymphoma
HL	Hodgkin's lymphoma

Introduction

Acute leukemia (AL) and lymphoma are the most frequent childhood hematological malignancies (CHM). Several genetic diseases and polymorphisms [1], and non-genetic

exposures (including ionizing radiation and, for Hodgkin's and Burkitt's lymphoma, Epstein Barr virus) are known risk factors. Some factors related to early immune stimulations and environmental exposures (pesticide use at home and, for AL, extremely low-frequency electromagnetic fields) are also suspected [2, 3].

Solar ultraviolet (UV) radiation, UVA (315–400 nm) and UVB (280–315 nm), exposures are ubiquitous with marked gradients within and between countries.

Solar UV radiation, a known risk factor for skin cancers [4], plays a role in vitamin D synthesis and, through this mechanism, has also been identified as a potential protective factor for some cancers [5, 6]. UV radiation, especially UVB radiation, may also induce systemic immune suppression. Animal study findings have raised the question of whether UV radiation may influence the development of hematological malignancies by means of its immunosuppressive effect [7–9].

The effects of UV radiation on human health are multiple and complex, and may act in positive or negative ways on the emergence of hematological malignancies. The general population's exposure to solar UV radiation is known to have increased in recent decades. In addition to experimental biological investigations of the association between UV radiation and the incidence of hematological malignancies, the results of which are still not conclusive, epidemiological studies have been conducted. The results are mixed for adults, and only four studies have been published for children.

The association between the incidence of non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and UV radiation exposure among adults has been much studied in the last 20 years. However, the results remain a subject of debate. Most North American studies and a few others, including pooled studies, have found an inverse association between UV radiation exposure and NHL incidence [10–13]. However, some studies found a positive association [14–16]. There have been few studies of leukemia and Hodgkin's lymphoma, and UV radiation exposure. Most of the studies conducted have found an inverse association between UV radiation and cancer incidence [17–20]. An ecological study in Japan found a positive correlation between UVB radiation level and leukemia mortality risk, but only for two subtypes: 'lymphoid leukemia' and 'other malignant neoplasms of lymphoid and histiocytic tissue' [21].

To the authors' knowledge, four studies, with different designs and sample sizes, on the association between childhood hematological malignancies and UV radiation exposure have been published. Three studies found a negative association, for leukemia [22, 24] and/or NHL [23, 24], while the fourth study [25] showed an increased risk of lymphoblastic leukemia in 2- to 4-year-old children during the light season (April–September).

In that context, the objective of the present study was to analyze the association between population exposure to UV radiation and the incidence of types and subtypes of CHM, over a long time period.

Materials and methods

The association between the UV exposure of the subjects' places of residence at the time of diagnosis and the incidence rates of CHM was studied. For this purpose, quantitative estimates of average annual exposures to UV radiation for the 1988–2007 period of the 36,326 French *Communes*, the smallest administrative subdivisions of the country, were associated with the incidence data of the corresponding *Communes* of France by year, age and gender.

Cases, time period, geographic units and population counts

The CHM cases were provided by the French National Registry of Childhood Hematological Malignancies (NRCH) [26]. Since 1990, the registry has included all the malignant or borderline hematological diseases occurring in children aged less than 15 years residing in mainland France at the time of diagnosis. For each case, the registry provided the date of birth, date of diagnosis and address where the child was living at the time of diagnosis. All the CHM cases diagnosed between 1990 and 2009 and having a known residential *Commune* at diagnosis were included (99.9 % of the cases). For the study period (1990–2009), 9,082 cases of AL and 3,563 cases of lymphoma were included.

An incidence study was performed at the *Commune* level over the study period. The cases consisted in all children diagnosed with AL or lymphoma before the age of 15 years and registered in the NRCH during the period. The annual national CHM incidence rates estimated by the NRCH, by age and gender, were used as reference rates. The annual estimates of the *Commune* populations, by year of age and gender, were provided by the French National Institute for Statistics and Economic Research (INSEE) for the census years: 1990, 1999, 2006, 2007, 2008 and 2009. For the other years, the estimates for the *Communes* were interpolated using the annual estimates provided by INSEE for the 96 French mainland *Départements* (larger administrative units with an average of 360 *Communes* per *Département*).

UV radiation exposure at the time of diagnosis

UV radiation exposure data were provided by the European EUROSUN project, the aims of which are to quantify sun

exposure in Europe and its effects on health. The European Meteosat satellites provided images from which an assessment of solar surface irradiance (SSI) was obtained for the 1988–2007 period (HelioClim-1 database for 1988–2005, HelioClim-3 database for 2004–2007). SSI is the solar irradiance observed at ground level on horizontal surfaces and is integrated over the whole spectrum [27]. An algorithm enables derivation of the spectral distribution every 10 nm from the total irradiance observations. The EUROSUN data provide an assessment of UVA and UVB radiation in Europe on a 5×5 km grid. Each *Commune* was allocated the annual average UVA and UVB radiation estimated at the location of the town hall. The spatial correlation between UVB and UVA radiation exposures was almost equal to 1. Consequently, the associations of UVA and UVB radiation exposures with CHM could not be analyzed separately, and the exposure variable used for a given *Commune* was therefore the daily average UV (UVA + UVB) radiation exposure over the period 1988–2007.

Statistical analysis

All analyses were implemented with SAS v9.3 software.

The standardized incidence ratio (SIR) was used to characterize the spatial differentials of incidence over the study period. The SIR was calculated as the ratio of the observed number of cases to the corresponding expected number of cases obtained from the *Commune* numbers of at-risk person-years (PY), by age (1 year) and gender, and the national annual age- and gender-specific incidence rates.

The Poisson regressions were fitted for all the analyses using the *Communes* of residence at diagnosis as the basic statistical unit, with their expected number of cases (E_i) as the offsets and observed number of cases (O_i) as the observations. As most of the analyses which were performed on this small scale led to under-dispersion, *Communes* were grouped using the decile of the covariate of interest.

Since there were no prior hypotheses with regard to the shape of the relationship between leukemia or lymphoma incidence and sun exposure, two models were compared using the log-likelihood test to determine the degree of adequacy of a log-linear association. In the first model, the UV radiation exposure variable was qualitative and categorized to obtain UV radiation-based geographic zoning, which consisted of 10 groups of *Communes* ('deciles') D_k , $k = 1, \dots, 10$ with equal pediatric populations (0–14 years):

$$\ln E(O_k) = \ln(E_k) + \sum_{h=1}^{10} \beta_h \cdot X_h,$$

In which $E(O_k)$ is the expected value of the observed number of cases (O_k) in decile D_k of the *Communes*; E_k is the expected number of cases; X_h is an indicator variable with a value of one for decile D_h and 0 for the other deciles; and β_h is the corresponding regression coefficient.

For the second model, a semiquantitative discrete UV radiation variable was built:

$$\ln E(O_k) = \ln(E_k) + \alpha_0 + \beta \cdot UV_k,$$

in which UV_k is the pediatric population-weighted average value of the UV radiation exposure in decile D_k . In this model, e^β estimated the SIR variation with an increase of 1 UV radiation unit. In this study, one UV radiation unit is equal to an increase of 25 J/cm^2 , which is about half of the UV radiation range for the *Communes*.

A value of the deviance/degrees of freedom ratio greater than two was considered to indicate an over-dispersed model. In the event of over-dispersion that was not explained by a more adequate model, a negative binomial error was used instead of the Poisson error.

Considering the shape of some of the associations between UV_k and the SIR, even when log-linearity was not formally rejected, a model with a segmented linear regression with one change point (τ) was also fitted to some observed CHM counts:

$$\ln E(O_k) = \ln(E_k) + \alpha_1 + \beta \cdot (UV_k - \tau)^+,$$

in which UV_k is the pediatric population-weighted average value of the UV radiation exposure in the decile, D_k , $(UV_k - \tau)^+$ is the positive part of $(UV_k - \tau)$ which takes the value zero if $UV_k \leq \tau$ and $(UV_k - \tau)$ otherwise. In order to determine whether there was convincing evidence of a change point and determine the best change point, segmented linear regressions were fitted to the observations with values of τ every 2 J/cm^2 and the AIC criterion was used to identify the best model.

The regression models included no term of spatial autocorrelation even though exposures to UV are spatially correlated, since previous analyses of the data had not shown any spatial autocorrelation between CHM rates in France [28–30].

Analyses were performed by type and subtype of CHM, by age group and gender. The study had a statistical power of 80 % for underlying exact SIR less than 0.85 or greater than 1.15 for most types of CHM with a two-sided Poisson test at the 5 % level for a general pediatric population exposure frequency of 10 %.

The stability of the results was first assessed by examining their consistency across three time periods (1990–1996, 1997–2003, 2004–2009) and five large geographic subdivisions of France (Paris area, northwest, northeast, southeast, southwest).

In order to account for potential confounding or effect modification, analyses were repeated after stratification by, or adjustment for, the urban status and sociodemographic characteristics of the *Communes* extracted from the 1999 census data. The French deprivation index FDep99 [31] was defined as the first component (68 % of the total variation) of a principal component analysis of four census variables: median income of the households, proportion of blue-collar workers, proportion of unemployed and proportion of baccalaureate (high school diploma) holders.

In a parallel analysis, the correlation between *Commune* sun exposure at birth and at diagnosis was estimated with data from two national population-based case–control studies conducted by the authors' team. The ESCALE study was conducted between 2003 and 2004 and included 763 AL cases and 1,681 controls [32]. The ESTELLE study was conducted between 2010 and 2011 and included 747 AL cases and 1,421 controls [33].

Results

UV (UVA + UVB) radiation exposure varied between 85.5 and 137.8 J/cm² with a median of 100.2 J/cm². A clear north–south gradient of UV radiation exposure was observed, together with locally slightly higher UV radiation exposures in the Paris area and Alsace region (Fig. 1).

The main subtypes of leukemia were acute lymphoblastic leukemia (ALL), which accounted for 82.0 % of all AL, and acute myeloid leukemia (AML), which accounted for 16.3 % of all AL (Table 1). The lymphomas consisted in 58.7 % non-Hodgkin's lymphoma (NHL) and 41.3 % Hodgkin's lymphoma.

UV radiation exposure was positively associated with the incidence of AL (Table 2), with a significant log-linear

trend. The association was limited to ALL, with a 9 % increase in SIR (SIR = 1.09; 95 % CI [1.03–1.14]) for an increase of 25 J/cm². A positive linear trend was found and was borderline significant for NHL, particularly the Burkitt subtype. However, the overall heterogeneity test for the ten deciles of exposure was clearly not significant (Table 3).

Age at diagnosis significantly interacted with UV radiation exposure ($p = 0.007$). The association between UV radiation exposure and ALL was only observed for children aged less than 5 years (SIR = 1.16; 95 % CI [1.08–1.25]) (Supplementary table A). For the children aged more than 5 years, the SIR was almost equal to 1 and not significant. In contrast, gender had no significant modifying effect (Supplementary table B).

The results were also heterogeneous across the three main subtypes of ALL ($p = 0.036$). A positive and still very highly significant association only remained for PBC-ALL, the most common ALL subtype with 5,977 cases (Table 2). The modifying effect of age at diagnosis also remained significant for PBC-ALL ($p = 0.035$) (Table 4). A positive linear trend, borderline significant, was found for the 10- to 14-year age group. However, the heterogeneity test was not significant, and the shape of the association was quite different from that of the 0- to 4-year age group.

The association between UV radiation exposure and the incidence of PBC-ALL in young children did not seem to be linear over the whole range of UV radiation exposure since the SIR was significantly greater than one only in the last three UV radiation exposure deciles (Table 4). Threshold log-linear Poisson regressions were adjusted with various possible values of the threshold, and the clearly best fit with the data was obtained with a threshold value of 100 J/cm². The corresponding SIR was 1.24 (95 % CI [1.14–1.36]) for a 25-J/cm² difference in UV exposure among *Communes* exposed to 100 J/cm² or more (Table 4 and Supplementary figure).

The associations observed between residential UV radiation exposure and PBC-ALL diagnosed before age 5 years in the three time periods (1990–1996, 1997–2003, 2004–2009) were very similar, and no modifying effect of time period on the association between UV radiation exposure and PBC-ALL diagnosed before age 5 years was observed (Table 5).

Analyzing this association across 5 large French regions (northeast, Paris area, northwest, southwest, southeast) showed that it was positive and significant in the southeast region (SIR = 1.25; 95 % CI [1.07, 1.45]), where UV radiation exposure is both greater on average than in the other regions and more variable (Table 5). In the southwest and northwest, the association was positive but not statistically significant. The UV radiation exposure variability in the Paris area was so limited that it could not be considered separately. This was also practically the case for the

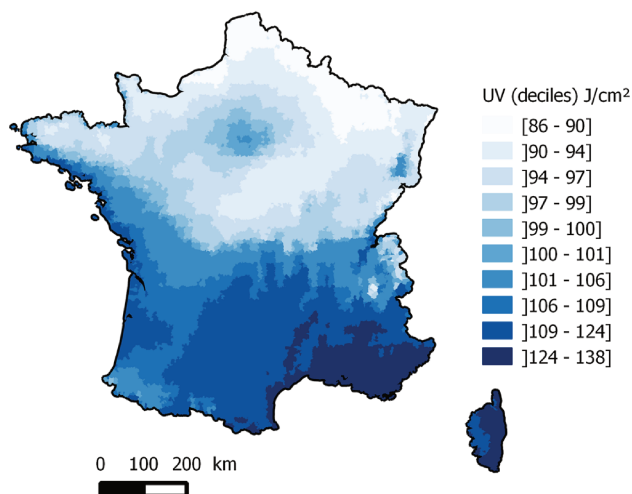


Fig. 1 UV radiation: spatial variations in France, 1988–2007 (J/cm²). The 36,326 *Communes* in France

Table 1 Distribution of childhood hematological malignancies, by age and gender (France 1990–2009)

	Boys				Girls				Both			
	0–4 years	5–9 years	10–14 years	Total	0–4 years	5–9 years	10–14 years	Total	0–4 years	5–9 years	10–14 years	Total
	<i>Leukemia</i>											
ALL	2,030	1,321	832	4,183	1,746	953	561	3,260	3,776	2,274	1,393	7,443
PBC-ALL	1,765	849	498	3,112	1,630	792	443	2,865	3,395	1,641	941	5,977
B-ALL	72	115	63	250	27	39	19	85	99	154	82	335
T-ALL	164	345	262	771	72	111	92	275	236	456	354	1,046
AML	351	171	226	748	343	175	210	728	694	346	436	1,476
NOS AL	45	28	29	102	30	18	13	61	75	46	42	163
Total	2,426	1,520	1,087	5,033	2,119	1,146	784	4,049	4,545	2,666	1,871	9,082
<i>Lymphoma</i>												
NHL	293	621	569	1,483	132	216	260	608	425	837	829	2,091
Lymphoblastic	75	121	145	341	44	40	62	146	119	161	207	487
Burkitt	167	357	239	763	46	85	59	190	213	442	298	953
Mature	51	143	184	378	42	90	137	269	93	233	321	647
HL	56	255	551	862	10	81	519	610	66	336	1,070	1,472
Total	349	876	1,120	2,345	142	297	779	1,218	491	1,173	1,899	3,563

AL acute leukemia, ALL acute lymphoblastic leukemia, AML acute myeloblastic leukemia, PBC-ALL precursor B-cell ALL, B-ALL burkitt-cell leukemia, T-ALL T-cell ALL, AL NOS not otherwise specified AL, HL Hodgkin's lymphoma, NHL non-Hodgkin's lymphoma

Table 2 Incidence of childhood leukemia (ages 0–14) by decile of UV radiation exposure (France, 1990–2009)

UV radiation deciles (J/cm ²)	Acute leukemia (AL)				Acute lymphoblastic leukemia (ALL)				Acute myeloid leukemia (AML)			
	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI
[85.5–90.3]	923	913.4	1.01	0.95–1.08	751	748.6	1.00	0.93–1.08	159	148.6	1.07	0.92–1.25
[90.3–94.1]	888	893.4	0.99	0.93–1.06	725	732.2	0.99	0.92–1.06	140	145.3	0.96	0.82–1.14
[94.1–97.2]	888	904	0.98	0.92–1.05	705	741.2	0.95	0.88–1.02	159	146.7	1.08	0.93–1.27
[97.2–99.1]	919	909.6	1.01	0.95–1.08	739	745.6	0.99	0.92–1.07	166	147.7	1.12	0.97–1.31
[99.1–100.2]	1,082	1,170.5	0.92	0.87–0.98	861	958.1	0.90	0.84–0.96	198	191.3	1.04	0.90–1.19
[100.2–100.9]	633	654.9	0.97	0.89–1.04	534	537.1	0.99	0.91–1.08	91	106.1	0.86	0.70–1.05
[100.9–105.5]	920	955.2	0.96	0.90–1.03	774	783.2	0.99	0.92–1.06	129	154.8	0.83	0.70–0.99
[105.5–109.3]	938	874.8	1.07	1.01–1.14	771	716.8	1.08	1.00–1.15	145	142.3	1.02	0.87–1.20
[109.3–123.9]	925	903.6	1.02	0.96–1.09	778	740.7	1.05	0.98–1.13	140	146.6	0.96	0.81–1.13
[123.9–137.8]	966	902.7	1.07	1.00–1.14	805	739.6	1.09	1.02–1.17	149	146.7	1.02	0.86–1.19
Total	9,082	9,082			7,443	7,443			1,476	1,476		
<i>p</i> for heterogeneity ^a			0.03				0.01				0.24	
<i>p</i> for departure from log-linearity ^b			0.11				0.09				0.19	
Trend by unit of 25 J/cm ²			1.06	1.01–1.11			1.09	1.03–1.14			0.97	0.86–1.08

UV radiation deciles	Precursor B-cell ALL (PBC-ALL)				Burkitt-cell leukemia (B-ALL)				T-cell ALL (T-ALL)			
	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI
[85.5–90.3]	581	599.8	0.97	0.89–1.05	40	33.8	1.18	0.87–1.61	122	106.2	1.15	0.96–1.37
[90.3–94.1]	552	586.8	0.94	0.87–1.02	52	33.1	1.57	1.20–2.06	109	103.9	1.05	0.87–1.27
[94.1–97.2]	571	594.3	0.96	0.89–1.04	27	33.5	0.81	0.55–1.18	98	104.9	0.93	0.77–1.14
[97.2–99.1]	607	599.1	1.01	0.94–1.10	24	33.5	0.72	0.48–1.07	97	104.5	0.93	0.76–1.13
[99.1–100.2]	666	773.8	0.86	0.80–0.93	47	42.4	1.11	0.83–1.48	136	131	1.04	0.88–1.23
[100.2–100.9]	444	433	1.03	0.93–1.13	25	23.9	1.05	0.71–1.55	61	74.1	0.82	0.64–1.06
[100.9–105.5]	615	628.5	0.98	0.90–1.06	40	35.4	1.13	0.83–1.54	112	110.4	1.01	0.84–1.22
[105.5–109.3]	638	575.2	1.11	1.03–1.20	24	32.4	0.74	0.50–1.11	101	101	1.00	0.82–1.21
[109.3–123.9]	653	593.4	1.10	1.02–1.19	27	33.7	0.80	0.55–1.17	93	105.3	0.88	0.72–1.08
[123.9–137.8]	650	593.1	1.10	1.01–1.18	29	33.5	0.87	0.60–1.25	117	104.7	1.12	0.93–1.34
Total	5,977	5,977			335	335			1,046	1,046		
<i>p</i> for heterogeneity ^a			<0.0001				0.02				0.43	
<i>p</i> for departure from log-linearity ^b			0.31				0.06				0.34	
Trend by unit of 25 J/cm ²			1.12	1.03–1.22			0.75	0.57–0.97			1.00	0.87–1.15

All of the measures of association and those of their confidence limits which do not include the value 1 are given in bold characters

E expected number of cases, *O* observed number of cases, *SIR* and *95 % CI* standardized incidence ratio and its 95 % confidence interval

^a *p* value of the test for heterogeneity of the SIR observed across the 10 strata of UV radiation exposure

^b *p* value of the test for departure from log-linearity of the SIR

northeast region, where the population exposed to more than 100 J/cm² was very small (2.7 %). However, when the southeast was excluded, the association between PBC-ALL diagnosed before age 5 years and UV radiation exposure was positive and significant (SIR: 1.46; 95 % CI [1.14–1.87] for a 25-unit increase in UV above 100 J/cm²). Overall, there was no statistically significant modifying effect of the UV radiation PBC-ALL association by region (*p* = 0.63).

A significant log-linear trend between PBC-ALL incidence and a French deprivation index (Fdep) was

observed, with a slightly higher incidence of PBC-ALL before age 5 years in less deprived *Communes* (*p* = 0.03). No modifying or confounding effect of this variable on the association between *Commune* UV radiation exposure and PBC-ALL diagnosed before age 5 years was evidenced. Sensitivity analyses on the southeast of France, the region with the highest and most variable UV radiation exposure, which was also the region where the Fdep was most associated with PBC-ALL, did not show any modifying effect of Fdep on the

Table 3 Incidence of childhood lymphoma (ages 0–14) by decile of UV radiation exposure (France, 1990–2009)

UV radiation deciles (J/cm ²)	Lymphoma				Non-Hodgkin's lymphoma (NHL)				Hodgkin's lymphoma (HL)				
	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI	
[85.5–90.3]	297	361.7	0.82	0.73–0.92	176	212.2	0.83	0.72–0.96	121	149.5	0.81	0.68–0.97	
[90.3–94.1]	384	354.4	1.08	0.98–1.20	221	207.7	1.06	0.93–1.21	163	146.8	1.11	0.95–1.29	
[94.1–97.2]	347	358.1	0.97	0.87–1.08	192	209.9	0.91	0.79–1.05	155	148.3	1.05	0.89–1.22	
[97.2–99.1]	334	355.3	0.94	0.84–1.05	200	208.8	0.96	0.83–1.10	134	146.5	0.91	0.77–1.08	
[99.1–100.2]	495	440.1	1.12	1.03–1.23	291	260.8	1.12	0.99–1.25	204	179.3	1.14	0.99–1.31	
[100.2–100.9]	257	249.8	1.03	0.91–1.16	139	147.7	0.94	0.80–1.11	118	102.1	1.16	0.97–1.38	
[100.9–105.5]	373	376.9	0.99	0.89–1.10	221	221.0	1.00	0.88–1.14	152	155.9	0.98	0.83–1.14	
[105.5–109.3]	346	345.1	1.00	0.90–1.11	220	202.2	1.09	0.95–1.24	126	143.0	0.88	0.74–1.05	
[109.3–123.9]	360	362.0	0.99	0.90–1.10	222	211.1	1.05	0.92–1.20	138	150.9	0.91	0.77–1.08	
[123.9–137,8]	370	359.6	1.03	0.93–1.14	209	209.8	1.00	0.87–1.14	161	149.9	1.07	0.92–1.25	
Total	3,563	3,563			2,091	2,091			1,472	1,472			
<i>p</i> for heterogeneity ^a				0.01				0.08				0.03	
<i>p</i> for departure from log-linearity ^b				0.28				0.09				0.26	
Trend by unit of 25 J/cm ²				1.05				0.97–1.17				1.02	0.88–1.20

UV radiation deciles (J/cm ²)	Lymphoblastic-NHL				Mature-NHL				Burkitt-NHL				
	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI	<i>O</i>	<i>E</i>	SIR	95 % CI	
[85.5–90.3]	32	49.3	0.65	0.46–0.92	60	65.8	0.91	0.71–1.17	83	96.6	0.86	0.69–1.07	
[90.3–94.1]	61	48.3	1.26	0.98–1.62	73	64.4	1.13	0.90–1.43	87	94.5	0.92	0.75–1.14	
[94.1–97.2]	49	48.8	1.00	0.76–1.33	60	65.1	0.92	0.72–1.19	83	95.5	0.87	0.70–1.08	
[97.2–99.1]	45	48.6	0.93	0.69–1.24	55	64.6	0.85	0.65–1.11	100	95.2	1.05	0.86–1.28	
[99.1–100.2]	70	60.9	1.15	0.91–1.45	86	80.1	1.07	0.87–1.33	134	119.3	1.12	0.95–1.33	
[100.2–100.9]	30	34.4	0.87	0.61–1.25	44	45.4	0.97	0.72–1.30	65	67.6	0.96	0.75–1.23	
[100.9–105.5]	54	51.5	1.05	0.80–1.37	65	68.4	0.95	0.75–1.21	101	100.7	1.00	0.83–1.22	
[105.5–109.3]	47	47.1	1.00	0.75–1.33	78	62.7	1.24	1.00–1.55	95	92.0	1.03	0.84–1.26	
[109.3–123.9]	56	49.2	1.14	0.88–1.48	68	65.5	1.04	0.82–1.32	98	96.0	1.02	0.84–1.24	
[123.9–137,8]	43	48.8	0.88	0.65–1.19	58	65.1	0.89	0.69–1.15	107	95.5	1.12	0.93–1.35	
Total	487	487			647	647			953	953			
<i>p</i> for heterogeneity ^a				0.12				0.48				0.55	
<i>p</i> for departure from log-linearity ^b				0.08				0.39				0.81	
Trend by unit of 25 J/cm ²				1.01				0.83–1.18				1.14	0.99–1.31

All of the measures of association and those of their confidence limits which do not include the value 1 are given in bold characters

E expected number of cases, *O* observed number of cases, *SIR* and *95 % CI* standardized incidence ratio and its 95 % confidence interval

^a *p* value of the test for heterogeneity of the SIR observed across the 10 strata of exposure to UV

^b *p* value of the test for departure from log-linearity of the SIR

association between UV radiation exposure and PBC-ALL (data not shown).

No association between PBC-ALL and urban status was observed (*p* = 0.51). No modifying or confounding effect of urban status on the association between UV radiation exposure and PBC-ALL before age 5 years was observed (data not shown).

Considering the ESCALE and ESTELLE case-control data, a strong correlation (*r*) between the sun exposure of the *Commune* of residence of the controls at birth and that

of their *Commune* of residence at inclusion in the study was found, especially for the youngest children (aged less than 5 years) (*r* = +0.90 for ESCALE and ESTELLE).

Discussion

There was a positive association between the *Commune* spatial variability of UV radiation exposure and that of the incidence of PBC-ALL for the children aged less than

Table 4 Association between UV radiation exposure and incidence of PBC-ALL by age group at diagnosis (France, 1990–2009)

UV radiation deciles (J/cm ²)	0–4 years old				5–9 years old				10–14 years old			
	<i>O</i>	<i>E</i>	<i>SIR</i>	95 % CI	<i>O</i>	<i>E</i>	<i>SIR</i>	95 % CI	<i>O</i>	<i>E</i>	<i>SIR</i>	95 % CI
[85.5–90.3]	336	337.7	0.99	0.89–1.11	166	166.0	1.00	0.86–1.16	79	96.1	0.82	0.66–1.02
[90.3–94.1]	309	330.0	0.94	0.84–1.05	165	162.4	1.02	0.87–1.18	78	94.3	0.83	0.66–1.03
[94.1–97.2]	320	334.6	0.96	0.86–1.07	158	164.5	0.96	0.82–1.12	93	95.2	0.98	0.80–1.20
[97.2–99.1]	330	341.4	0.97	0.87–1.08	177	164.2	1.08	0.93–1.25	100	93.5	1.07	0.88–1.30
[99.1–100.2]	387	454.0	0.85	0.77–0.94	179	206.4	0.87	0.75–1.00	100	113	0.88	0.73–1.07
[100.2–100.9]	245	251.1	0.98	0.86–1.11	121	117.3	1.03	0.86–1.23	78	64.6	1.21	0.97–1.51
[100.9–105.5]	343	355.4	0.97	0.87–1.07	174	173.3	1.00	0.87–1.17	98	99.8	0.98	0.81–1.20
[105.5–109.3]	360	325.5	1.11	1.00–1.23	171	158.2	1.08	0.93–1.26	107	91.6	1.17	0.97–1.41
[109.3–123.9]	371	331.8	1.12	1.01–1.24	171	164.9	1.04	0.89–1.20	111	96.8	1.15	0.95–1.38
[123.9–137.8]	394	333.6	1.18	1.07–1.30	159	163.7	0.97	0.83–1.13	97	95.8	1.01	0.83–1.24
Total	3,395	3,395			1,641	1,641			941	941		
Heterogeneity <i>p</i> ^a			0.0002				0.68				0.08	
Departure from log-linearity <i>p</i> ^b			0.11				0.58				0.16	
Trend by unit of 25 J/cm ²			1.18	1.10–1.27			1.00	0.90–1.12			1.15	1.00–1.32
Trend with threshold ^c			1.24	1.14–1.36								

All of the measures of association and those of their confidence limits which do not include the value 1 are given in bold characters

E expected number of cases, *O* observed number of cases, *SIR* and 95 % *CI* standardized incidence ratio and its 95 % confidence interval

^a *p* value of the test for heterogeneity of the *SIR* observed across the 10 strata of UV radiation exposure

^b *p* value of the test for departure from log-linearity of the *SIR*

^c Trend with threshold: The threshold value which achieved the best fit to the data was 100 J/cm², and the UVT variable is therefore the excess of UV radiation (in units of 25 J/cm²) above 100 J/cm², that is: UVT = 0 if UV ≤ 100 J/cm², UVT = (UV – 100)/25 if UV ≥ 100 J/cm²

Table 5 Association between UV radiation exposure and incidence of PBC-ALL diagnosed before age 5 years in France 1990–2009, by time period and in 5 French regions

Variable	Strata	Min ^a	P10 ^a	Median ^a	P90 ^a	Max ^a	% pop (<5 years old) >100 J/cm ²	<i>O</i>	<i>E</i>	<i>SIR</i>	95 % CI
	1997–2003	85.5	90.4	100.2	123.6	137.8	51.0	1,145	1,145	1.29	1.11–1.49
	2004–2009	85.5	90.5	100.2	123.6	137.8	51.7	1,074	1,074	1.24	1.06–1.45
Geographic areas	South-East	93.8	103.5	116.5	130.8	137.8	96.0	852	784.5	1.25	1.07–1.45
	South-West	96.9	103.2	109.2	113.7	123.7	97.5	426	394.8	1.67	0.88–3.20
	Paris area ^b	97.3	99.1	100.2	100.9	101.7	54.8	–	–	–	–
	North-West	88.2	93.0	97.6	104.4	117.8	26.3	685	682.5	1.12	0.59–2.11
	Northeast	85.5	88.7	91.2	98.1	112.1	2.7	800	828.2	0.29	0.003–24.53
Overall association	France 1990–2009	85.5	90.3	100.2	123.5	137.8	50.9	3,395	3,395	1.24	1.14–1.36

All of the measures of association and those of their confidence limits which do not include the value 1 are given in bold characters

O observed number of cases, *E* expected number of cases, *SIR* estimated trend in *SIR* by unit of a 25 J/cm² above 100 J/cm² obtained from the slope of the adjusted Poisson regression of observed over expected number of cases as a linear function of *Commune* UVT exposure, with UVT = 0 if UV ≤ 100 J/cm², UVT = (UV – 100)/25 if UV ≥ 100 J/cm²

^a UV radiation distribution per stratum weighted by the population aged less than 5 years

^b Paris was excluded because of the very low variability of the UV radiation distribution in that area

5 years in France for the period 1990–2009. No significant association was evidenced for the other CHM or at other ages. The association observed was the same for

both genders and was not modified by time period. No regional heterogeneity was observed. Stratification by, or adjustment for, a French deprivation index (*Fdep99*) and

an urban unit variable did not significantly change the association between UV radiation exposure and the incidence of PBC-ALL in young children.

The power of the comparisons was evaluated a priori to be greater than 80 % for SIR less than 0.85 or greater than 1.15 for most types of CHM, for a frequency of exposure of 10 %. Even though multiple comparisons were performed by studying the association for each type of CHM, subtype of leukemia, age group, gender and some potential confounding factors, the statistical significance level of the association and its consistency with respect to several stratifications do not suggest a random association.

The strengths of this study consist in the objectivity of the sun exposure data, available on a fine scale (*Communes*), and the exhaustiveness and high quality of the incidence data, and the long time period studied, which enabled large numbers of CHM cases to be studied by type and subtype. The population studied was relatively homogeneous and lived over a large area with a fairly wide distribution of UV radiation exposures.

Because of the very high spatial correlation between UVA and UVB, it was not possible to distinguish their associations with CHM.

Although the *Commune* UV radiation exposures were highly autocorrelated, an autocorrelated structure for the observed Poisson count was not considered relevant as the dependent variable was not spatially autocorrelated in any of the studies conducted in France. The small yearly variations in CHM incidence that had previously been observed [34] were taken into account in the estimates of the expected number of cases for each *Commune*.

As a result of the highly autocorrelated and smooth continuous spatial variation in *Commune* sun exposure, the sun exposure in the *Commune* of residence at inclusion in the study for the controls was very closely correlated with that of the *Commune* of birth in two large population-based case-control studies conducted by the authors' team on the same population of children (ESCALE: 2003–2004 and ESTELLE: 2010–2011). It is therefore unlikely that the findings of this study are dependent on considering the *Commune* at birth rather than the *Commune* at diagnosis. As a result, the association observed cannot be specifically related to a particular exposure time window for the children or their parents: before conception, during pregnancy, at birth, since birth, and around diagnosis.

The present study detected a positive spatial correlation between a population exposure index, *Commune* sun exposure and *Commune* PBC-ALL incidence in young children. Even though it is likely that this association does exist in the French pediatric population, it may be either a direct individual association or, alternatively, reflect the effect of some other unknown individual or *Commune* characteristics, which are related to residential sun exposure and influence

the incidence of this particular group of ALL. This is not the case for the increased incidence of children leukemia that has been observed in France in the close vicinity of nuclear power plants [35] or high-voltage power lines [3]. Both increased incidences are very localized spatially and cannot explain the trend association found in this study.

Of the four studies published on the association between residential sun exposure and CHM, three used very different methods, populations or exposure variables, compared to those used herein. The international study conducted by Musselman and Spector [22] found an inverse association between sun exposure and leukemia (lymphoid and acute non-lymphocytic leukemia), and, after adjusting on a socioeconomic index, no significant association with lymphoma, as in the present study. The exposure was assessed by the absolute latitude and by an annual solar radiation measurement based on NASA data. The study was conducted on a very large scale, in 57 countries (some partially covered), located on different continents. The Greek study [23] found an inverse association between NHL and individual sun exposure. The study was based on interviews and measured individual sun exposure in a country with a very different level of UV radiation exposure to that in France. In addition, the association reported was based on a limited number of subjects (87 NHL cases, 164 controls). A large Finnish study [25], which included 7,423 cases between 1964 and 2003, both adults and children, found, in a subgroup analysis, lower numbers of ALL in the dark season among children aged 2–4 years. The results were quite similar to those of the present study.

The study [24] most similar to the present study in terms of methods and power was a large Californian study, which included 10,476 cases and 207,568 controls. The exposure assessment was ecological and obtained from a geostatistical model that estimated ground-level UV radiation from UV radiation measurement station data. An inverse relationship was found for ALL and non-Hodgkin's lymphoma for children 0–5 years old. In contrast, the present study showed a significant positive association between sun exposure at diagnosis and PBC-ALL in young children (less than 5 years old) and no significant association with lymphoma. The Californian study analyzed sun exposure at birth, and it may be that the correlation between sun exposure at birth and at diagnosis for the Californian children is not as strong as that observed in France. Furthermore, California has a different level of UV radiation exposure than France, as the maximum yearly average residential exposure to sun in France (137.8 J/cm^2) is less than the first quartile of exposure in the Californian study (148.4 J/cm^2). In addition, large fractions of the Californian population have different skin pigmentations and lifestyles. These may also contribute to explaining the different results. The Californian study recorded data on 'ethnicity,' and the authors found a negative association

with UV radiation exposure for children with Hispanic mothers (Hispanics were the largest ethnic group in the study) and African-American mothers, but not for children with Caucasian mothers. In the present study, no information on 'ethnicity' was available, but the majority of the French population is of Caucasian origin.

Conclusion

This study suggests a positive geographic association between population residential UV radiation exposure greater than 100 J/cm² and the incidence of PBC-ALL, essentially for children under the age of 5 years. The systemic immune suppression induced by UV radiation may be a biological hypothesis for this finding. However, further ecological studies are necessary in order to replicate this result in other populations and investigate whether these findings are due to other spatially heterogeneous ecological factors that are associated with both population residential sun exposure and the particular subgroup of ALL. An additional question is whether there is an association between the individual UV radiation exposure of the child/mother/father and the risk of CHM. Investigation for such an association could only be conducted in the context of individual case-control studies and, possibly, sufficiently large cohort studies, which include precise individual information on exposure to sun and take into account individual childhood leukemia risk factors potentially associated with individual UV radiation exposure. Future studies should also address residential history, skin type and other factors that may be correlated with UV radiation exposure. Meanwhile, irrespective of whether the association is direct or not, it should be considered and taken into account in other spatial studies of the variability of childhood leukemia incidence rates in relation to other factors including environmental and behavioral factors.


Acknowledgments This study was supported by the 'Institut de Veille Sanitaire' (InVS), 'Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail' (ANSES; EST-2013/1/205), 'Association pour la recherche sur le cancer' (ARC), 'Institut National du Cancer' (INCa), which provided financial support to the 'Plateforme de recherche sur les cancers de l'enfant,' 'Agence Nationale de la Recherche' (ANR) and 'Cancéropôle Ile-de-France.' It is part of the 'Investissement d'Avenir' HOPE-EPI program supported by the ANR. The authors are particularly grateful to all the NRCH research assistants who collected the cases' data and the pediatric oncology teams for their help in data collection.

References

- Orsi L, Rudant J, Bonaventure A et al (2012) Genetic polymorphisms and childhood acute lymphoblastic leukemia: GWAS of the ESCALE study (SFCE). *Leukemia* 26:2561–2564. doi:10.1038/leu.2012.148
- Rudant J, Menegaux F, Leverger G et al (2007) Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies: the ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect* 115:1787–1793. doi:10.1289/ehp.10596
- Sermage-Faure C, Demoury C, Rudant J et al (2013) Childhood leukaemia close to high-voltage power lines—the Geocap study, 2002–2007. *Br J Cancer* 108:1899–1906. doi:10.1038/bjc.2013.128
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (1992) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 55:1–316
- Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P (2014) Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:76–89. doi:10.1016/S2213-8587(13)70165-7
- Doré J-F, Chignol M-C (2014) Vitamin D and cancer. *OCL* 21:D306. doi:10.1051/ocl/2013058
- International Programme on Chemical Safety (1994) Ultraviolet radiation. *Environ Health Criteria (EHC)* 160:1–157
- Jiang W, Ananthaswamy HN, Muller HK et al (2001) UV irradiation augments lymphoid malignancies in mice with one functional copy of wild-type p53. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:9790–9795. doi:10.1073/pnas.171066498
- Puebla-Osorio N, Miyahara Y, Coimbatore S et al (2011) Induction of B-cell lymphoma by UVB radiation in p53 haploinsufficient mice. *BMC Cancer* 11:36. doi:10.1186/1471-2407-11-36
- Freedman DM, Zahm SH, Dosemeci M (1997) Residential and occupational exposure to sunlight and mortality from non-Hodgkin's lymphoma: composite (threefold) case-control study. *BMJ* 314:1451. doi:10.1136/bmj.314.7092.1451
- Kricker A, Armstrong BK, Hughes AM et al (2008) Personal sun exposure and risk of non hodgkin lymphoma: a pooled analysis from the interlymph consortium. *Int J Cancer* 122:144–154. doi:10.1002/ijc.23003
- Wong K-Y, Tai B-C, Chia S-E et al (2012) Sun exposure and risk of lymphoid neoplasms in Singapore. *Cancer Causes Control* 23:1055–1064. doi:10.1007/s10552-012-9974-1
- Cahoon EK, Pfeiffer RM, Wheeler DC et al (2015) Relationship between ambient ultraviolet radiation and non-Hodgkin lymphoma subtypes: a US population-based study of racial and ethnic groups. *Int J Cancer* 136:E432–E441. doi:10.1002/ijc.29237
- Bentham G (1996) Association between incidence of non-Hodgkin's lymphoma and solar ultraviolet radiation in England and Wales. *BMJ* 312:1128–1131. doi:10.1136/bmj.312.7039.1128
- Grandin L, Orsi L, Troussard X et al (2008) UV radiation exposure, skin type and lymphoid malignancies: results of a French case-control study. *Cancer Causes Control CCC* 19:305–315. doi:10.1007/s10552-007-9093-6
- Bertrand KA, Chang ET, Abel GA et al (2011) Sunlight exposure, vitamin D, and risk of non-Hodgkin lymphoma in the Nurses' Health Study. *Cancer Causes Control* 22:1731–1741. doi:10.1007/s10552-011-9849-x
- Grant WB, Garland CF (2006) The association of solar ultraviolet B (UVB) with reducing risk of cancer: multifactorial ecologic analysis of geographic variation in age-adjusted cancer mortality rates. *Anticancer Res* 26:2687–2699
- Boscoe FP, Schymura MJ (2006) Solar ultraviolet-B exposure and cancer incidence and mortality in the United States, 1993–2002. *BMC Cancer* 6:264. doi:10.1186/1471-2407-6-264
- Mohr SB, Garland CF, Gorham ED et al (2011) Ultraviolet B and incidence rates of leukemia worldwide. *Am J Prev Med* 41:68–74. doi:10.1016/j.amepre.2011.04.003
- Monnereau A, Glaser SL, Schupp CW et al (2013) Exposure to UV radiation and risk of Hodgkin lymphoma: a pooled analysis. *Blood* 122:3492–3499. doi:10.1182/blood-2013-04-497586

21. Uehara M, Takahashi K, Hoshuyama T et al (2003) Geographical correlation between ambient UVB level and mortality risk of leukemia in Japan. *Environ Res* 92:78–84. doi:[10.1016/S0013-9351\(03\)00034-3](https://doi.org/10.1016/S0013-9351(03)00034-3)
22. Musselman JRB, Spector LG (2010) Childhood cancer incidence in relation to sunlight exposure. *Br J Cancer* 104:214–220. doi:[10.1038/sj.bjc.6606015](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6606015)
23. Petridou ET, Dikaloti SK, Skalkidou A et al (2007) Sun exposure, birth weight, and childhood lymphomas: a case control study in Greece. *Cancer Causes Control* 18:1031–1037. doi:[10.1007/s10552-007-9044-2](https://doi.org/10.1007/s10552-007-9044-2)
24. Lombardi C, Heck JE, Cockburn M, Ritz B (2013) Solar UV radiation and cancer in young children. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 22:1118–1128. doi:[10.1158/1055-9965.EPI-12-1316](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1316)
25. Timonen T, Näyhä S, Koskela T, Pukkala E (2007) Are sunlight deprivation and influenza epidemics associated with the onset of acute leukemia? *Haematologica* 92:1553–1556. doi:[10.3324/haematol.10799](https://doi.org/10.3324/haematol.10799)
26. Lacour B, Guyot-Goubin A, Guissou S et al (2010) Incidence of childhood cancer in France: National Children Cancer Registries, 2000–2004. *Eur J Cancer Prev* 19:173–181. doi:[10.1097/CEJ.0b013e32833876c0](https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32833876c0)
27. Blanc P, Gschwind B, Lefèvre M, Wald L (2011) The HelioClim project: surface solar irradiance data for climate applications. *Remote Sens* 3:343–361. doi:[10.3390/rs3020343](https://doi.org/10.3390/rs3020343)
28. Bellec S, Hémon D, Rudant J et al (2006) Spatial and space–time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study. *Br J Cancer* 94:763–770. doi:[10.1038/sj.bjc.6602980](https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602980)
29. Faure C, Mollié A, Bellec S et al (2009) Geographical variations in the incidence of childhood acute leukaemia in France over the period 1990–2004. *Eur J Cancer Prev* 18:267–279. doi:[10.1097/CEJ.0b013e32832bf43a](https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32832bf43a)
30. Demoury C, Goujon-Bellec S, Guyot-Goubin A et al (2012) Spatial variations of childhood acute leukaemia in France, 1990–2006: global spatial heterogeneity and cluster detection at “living-zone” level. *Eur J Cancer Prev* 21:367–374. doi:[10.1097/CEJ.0b013e32834e31d8](https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e32834e31d8)
31. Rey G, Jouglu E, Fouillet A, Hémon D (2009) Ecological association between a deprivation index and mortality in France over the period 1997–2001: variations with spatial scale, degree of urbanicity, age, gender and cause of death. *BMC Pub Health* 9:33. doi:[10.1186/1471-2458-9-33](https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-33)
32. Amigou A, Sermage-Faure C, Orsi L et al (2011) Road traffic and childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect* 119:566–572. doi:[10.1289/ehp.1002429](https://doi.org/10.1289/ehp.1002429)
33. Ajrouche R, Rudant J, Orsi L et al (2014) Maternal reproductive history, fertility treatments and folic acid supplementation in the risk of childhood acute leukemia: the ESTELLE study. *Cancer Causes Control* 25:1283–1293. doi:[10.1007/s10552-014-0429-8](https://doi.org/10.1007/s10552-014-0429-8)
34. Goujon-Bellec S, Mollié A, Rudant J et al (2013) Time trends and seasonal variations in the diagnosis of childhood acute lymphoblastic leukaemia in France. *Cancer Epidemiol* 37:255–261. doi:[10.1016/j.canep.2013.01.001](https://doi.org/10.1016/j.canep.2013.01.001)
35. Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S et al (2012) Childhood leukemia around French nuclear power plants—the geocap study, 2002–2007. *Int J Cancer* 131:E769–E780. doi:[10.1002/ijc.27425](https://doi.org/10.1002/ijc.27425)

Residential exposure to ultraviolet light and risk of precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia: assessing the role of individual risk factors, the ESCALE and ESTELLE studies

Astrid Coste¹  · Denis Hémon¹ · Laurent Orsi¹ · Mathieu Boniol³ · Jean-François Doré⁴ · Laure Faure^{1,2} · Jacqueline Clavel^{1,2} · Stéphanie Goujon^{1,2}

Received: 30 January 2017 / Accepted: 27 July 2017
© Springer International Publishing AG 2017

Abstract

Background In a previous nationwide ecological study based on 20 years of registration and 7,443 cases of acute lymphoblastic leukemia (ALL), we reported a positive association between residential solar ultraviolet (UV) light at diagnosis and childhood precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia (PBC-ALL).

Objective The present study investigated the influence of suspected individual risk factors for ALL on the association between UV and PBC-ALL, and evaluated this association at the residence at birth.

Methods Individual data collected by interviews in the ESCALE (2003–2004) and ESTELLE (2010–2011) nationwide case–control studies, which included 1,511 cases of leukemia aged less than 15 years and 3,102 population controls, were analyzed. Municipalities of residences at birth and at diagnosis/interview were extracted and assigned UV

radiation exposure from the EUROSUN database. The potential confounders or effect modifiers considered were strongly suspected risk factors for ALL that were available in the ESCALE and ESTELLE studies.

Results UV exposure at diagnosis was associated with PBC-ALL (OR = 1.27 [1.08–1.48]) for UV > 105.5 J/cm² compared to UV ≤ 105.5 J/cm². Considering exposure to UV at birth rather than at diagnosis/inclusion yielded almost identical results as both variables were strongly correlated. Taking into account the suspected ALL risk factors did not affect this association in the pooled study.

Conclusion Our findings suggest that our previous observation of an ecological association between residential UV radiation exposure at diagnosis and PBC-ALL was not confounded or modified by individual risk factors, and that the critical exposure time window may be prenatal.

Keywords Ultraviolet radiation · Sun exposure · Children · Hematological malignancies · Acute lymphoblastic leukemia

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s10552-017-0936-5) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Astrid Coste
astrid.coste@inserm.fr

¹ Epidemiology of Childhood and Adolescent Cancers Research Group (EPICEA), Epidemiology and Biostatistics Sorbonne Paris Cité Center (CRESS), INSERM, UMR 1153, Paris Descartes University, 75014 Paris, France

² French National Registry of Childhood Hematological Malignancies (NRCH), Villejuif, France

³ University of Strathclyde Institute of Global Public Health at iPRI, International Prevention Research Institute, Lyon, France

⁴ Cancer Research Center of Lyon (CRCL), INSERM, UMR 1052 CNRS 52B6, Centre Léon Bérard, 28 rue Laënnec, 69373 Lyon Cedex 08, France

Abbreviations

UV	Ultraviolet
AL	Acute leukemia
ALL	Acute lymphoblastic leukemia
PBC-ALL	Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia

Introduction

Acute leukemia (AL) is the most frequent childhood cancer, with about 470 cases per year in France. Among children, acute lymphoblastic leukemia (ALL) is more frequent (80% of cases) than acute myeloid leukemia, which accounts for

only 15% of cases. Precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia (PBC-ALL) constitutes the most frequent subtype of ALL (about 80%). Several genetic diseases and polymorphisms [1], and non-genetic exposures such as high dose ionizing radiation are known risk factors [2–4]. Some factors related to early immune stimulations [5] and environmental exposures (paternal smoking at preconception, pesticide use at home, and extremely low-frequency electromagnetic fields) are also suspected [6, 7].

Solar ultraviolet (UV) radiation, a known risk factor for skin cancers [8], plays a role in vitamin D synthesis and, through this mechanism, has also been identified as a potential protective factor for some cancers [9, 10]. UV radiation, especially UVB radiation, may also induce systemic immune suppression [11]. Animal study findings have raised the question of whether UV radiation influences the development of hematological malignancies by means of its immunosuppressive effect [11–13]. In addition to animal studies of the association between UV radiation and the incidence of hematological malignancies, the results of which are still not conclusive, epidemiological studies have been conducted.

Four studies on the association between residential sun exposure and incidence of childhood AL have been published. The international study conducted by Musselman and Spector [14] found an inverse association between sun exposure and lymphoid leukemia with a rate ratio of 0.94 [0.88–1.00] for an increase of one category of exposure. A Finnish study [15] found lower numbers of ALL in the dark season (October–March) among children aged 2–4 years. Considering UV radiation exposure at the place of birth, a large record-based case–control study conducted in California found a negative relationship for ALL for children aged 0–5 years ($OR_{Q4/Q1} = 0.89$ [0.81–0.99]), with a significant trend [16].

Initially, a French ecological study was conducted by our team [17]. It was very similar to the US-based study in terms of method, design and statistical power, even though sun exposure is greater in California than in France. The study was based on the French National Registry of Childhood Hematological Malignancies, and included the 9,082 cases of AL diagnosed before the age of 15 years in mainland France from 1990 to 2009. The incidence of childhood AL was estimated by municipality of residence, year, age and gender, and expressed as the standardized incidence ratio (SIR). UV radiation data were extracted from the European EUROSUN database of ground-level UV radiation estimates from 1988 to 2007 obtained from satellite images. In contrast to the US-based study, the French study showed a significant positive association between residential sun exposure at diagnosis and incidence of ALL, specific to PBC-ALL, particularly in children aged less than 5 years. The SIR ratio was equal to 1.24 [1.14–1.36] for a 25 J/cm² increase above 100 J/cm²

using a threshold linear model, and the SIRs were positive and significant above 105.5 J/cm² with a categorical model in deciles. The association, which was not modified by taking into account the socioeconomic and urban statuses of the municipality, or the period or region of diagnosis, may be the result of a direct ecological association, or may reflect individual or ecologic factors associated with residential UV radiation exposure and PBC-ALL.

As a second step, the present study aimed to assess the role of individual risk factors in the ecological association with residential UV radiation exposure. A pooled analysis of two nationwide French case–control studies, the ESCALE study (2003–2004) and the ESTELLE study (2010–2011), was conducted. Both studies included information on strongly suspected individual risk factors for acute lymphoblastic leukemia and on residential history, which enabled exposure to residential UV radiation at the time of diagnosis and of birth to be studied.

Materials and methods

The ESCALE and ESTELLE studies were conducted to investigate the role of infectious, environmental, and genetic factors in childhood acute leukemia, lymphoma, neuroblastoma, and brain tumor. This paper focuses on acute leukemia.

Case and control ascertainment

In both studies, the AL cases were identified directly by the investigators of the French National Registry of Childhood Hematological Malignancies (NRCH). The cases resided in mainland France at the time of diagnosis, were aged less than 15 years, and were diagnosed in 2003–2004 (ESCALE) and 2010–2011 (ESTELLE). When the ESCALE study was carried out, 843 AL cases were eligible to participate, 764 of whom consented (91%). In the ESTELLE study, 745 of the 801 eligible AL cases (93%) participated.

Population controls were randomly selected in 2003–2004 (ESCALE) and 2010–2011 (ESTELLE) using a quota sampling method based on random digit dialing [18, 19]. The quotas were designed to make the age and gender distributions of the controls similar to those of all ESCALE/ESTELLE cases. Additional quotas ensured that the control group had the same distribution as the general population in terms of number of children aged less than 15 years living in the household, conditional on age.

Criteria for non-eligibility and exclusion

The reasons for non-eligibility among the cases were: the child was in palliative care or had died (ESCALE: 41

cases; ESTELLE: eight cases); the child had been adopted (ESTELLE: five cases); the biologic mother's death (ESCALE: 10 cases; ESTELLE: four cases); a non-French-speaking or absent mother (ESCALE: 29 cases; ESTELLE: 32 cases); and a mother with a serious social or psychiatric disorder (ESCALE: 15 cases; ESTELLE: 12 cases). These non-eligibility criteria were selected for ethical reasons (palliative care or death of the child) and practical reasons (other criteria).

The controls were selected among children who were free from cancer; who had not been adopted; and whose biologic mother was alive, free from serious psychiatric disorders, and French speaking.

Finally, 1,681 of the 2,360 eligible controls (71%) participated in the ESCALE study and 1,421 of the 1,662 eligible controls (86%) participated in the ESTELLE study.

The municipalities of residence at diagnosis (cases) or interview (controls), and, subsequently, the UV radiation exposure estimates, were available for 758 (99%) of the 764 participating AL cases and 1,658 (98%) of the 1,681 participating controls in ESCALE, and for 740 (99%) of the 745 participating AL cases and 1,414 (99%) of the 1,421 participating controls in ESTELLE.

Among the AL cases, 532 cases of PBC-ALL in ESCALE and 497 cases in ESTELLE were included.

Data collection

The same trained interviewers carried out the telephone interviews with the mothers of both the cases and controls using structured questionnaires. In the ESCALE study, half of the cases' mothers were interviewed less than 4 months after the diagnosis. The cases' mothers were interviewed on average 6 months after diagnosis in the ESTELLE study. In both studies, the questionnaire elicited information on demographic and socioeconomic characteristics; childhood environment; lifestyle; familial history of cancer; maternal reproductive history; child-care history; duration of breastfeeding; history of repeated early common infections; and residential history from birth to diagnosis/interview.

UV radiation exposure

As in our previous paper [17], UV radiation exposure data for the 36,326 municipalities were derived by the European EUROSUN project, the aims of which were to quantify sun exposure in Europe and its effects on health. The European Meteosat satellites provided images from which an assessment of solar surface irradiance was obtained for the 1988–2007 period (HelioClim-1 database for 1988–2005, HelioClim-3 database for 2004–2007). An algorithm enabled derivation of the spectral distribution every 10 nm

from the total irradiance observations and estimates of UV radiation were obtained [20]. The EUROSUN data yield an assessment of UVA and UVB radiation in Europe on a 5×5 km² grid.

Each municipality of the cases and controls was allocated the average of daily UVA and UVB radiation estimated at the location of the town hall between 1988 and 2007. The municipality is the smallest administrative unit in France, with a median of 75.7 inhabitants <15 years old (IQR = 32.2–189.5) and a median area of 10.8 km² (IQR = 6.4–18.4).

The spatial correlation between UVB and UVA radiation exposures was almost equal to 1. Consequently, the associations of UVA and UVB radiation exposures with PBC-ALL could not be analyzed separately, and the exposure variable used for a given municipality was therefore the average of daily total UV (UVA + UVB) radiation exposure over the period 1988–2007.

On the basis of the EUROSUN data, the average daily UV radiation in France varied from 85.5 to 137.8 J/cm² with a median of 100.2 J/cm² (supplementary Figure A).

In our previous study [17], considering a model with a categorical UV radiation exposure variable (based on population deciles), we evidenced a positive and significant association between PBC-ALL and residential UV radiation exposure only in the last three deciles (>105.5 J/cm²). Consequently, in the present study UV radiation exposure was included in the model as a binary variable, with a cutoff at 105.5 J/cm², the 70th percentile of UV radiation exposure for French children.

Potential confounder selection and exposure definitions

The known or strongly suspected risk factors for ALL that were available in the ESCALE and ESTELLE studies were selected as “candidate variables” which might explain the association between ALL and residential UV radiation exposure. “Strongly suspected” risk factors were factors that were found to be associated with ALL in a meta-analysis by the Childhood Leukemia International Consortium (breastfeeding, day-care attendance before age 1 year, repeated early infections [5], domestic use of pesticides by the mother during pregnancy [6], folic acid supplementation [21]), but also in well-designed studies that were conducted in different populations (exposure to benzene through proximity to heavy-traffic roads [22–25], proximity to gas stations and automotive repair garages [26, 27], paternal smoking at preconception [18, 28]). Even though folic acid supplementation was associated with the risk of ALL, it was not selected as a potential confounder, because the prevalence in the general population was not high enough until the end of the 2000s to be a candidate as

a confounder in the association between UV and PBC-ALL between 1990 and 2009.

Based on previously published results, dichotomous variables (never/ever) were considered for paternal tobacco exposure at preconception, repeated early infections, breastfeeding, day-care attendance before age 1 year, use of domestic pesticides by the mother during pregnancy and proximity to garages or gas stations. For road traffic exposure, a composite exposure indicator (low, medium, high) based on the proximity of heavy-traffic roads, the density of heavy-traffic roads and traffic NO₂ concentration, which had been used in a previous study, was considered by grouping the “medium” and “high” categories [22]. Maternal exposure to pesticides, proximity to heavy-traffic roads and to gas stations, and automotive repair garages were only available in the ESCALE study.

Statistical analysis

All analyses were implemented with SAS v9.3 software.

Unconditional logistic regression models were fitted for all analyses, adjusted on age, gender, maternal age at birth, maternal education, size of urban units and birth order. The last four factors had been shown to be associated with many of the selected variables and with ALL status in the previous case-control studies. Heterogeneity between studies was systematically tested in pooled analyses.

First, the crude association between UV residential exposure at diagnosis and risk of PBC-ALL was analyzed in a pooled analysis of ESCALE and ESTELLE. A descriptive analysis, using correlation coefficients (UV as a continuous variable) and Kappa coefficients (UV as a binary variable), was conducted in order to investigate whether the mobility of the study population between birth and diagnosis/interview changed residential UV radiation exposure. The association with residential UV radiation exposure at the time of birth was then considered.

The associations between the candidate variables and PBC-ALL were evaluated, and then we investigated the association between UV radiation exposure and PBC-ALL with adjustment on each selected variable in the pooled analysis when the variable was available in both studies, in ESCALE study otherwise. The presence of an interaction between UV radiation exposure and the candidate variable was also tested.

To evaluate potential selection bias for the cases and controls, on the one hand, we compared the UV radiation exposure of the non-participant cases to that of the participant cases for both studies, using the registry, which contains addresses for all cases; on the other hand, we

compared the exposure of the controls to that of the general pediatric population, using French census data.

Specific analyses of the 0–4-year old children were also conducted because the mothers of the younger children were less likely to have recall bias for the candidate variable exposure than the mothers of older children. Moreover, a stronger association between residential UV radiation exposure and PBC-ALL was observed in this age group in our previous ecological study [17].

Results

Socio-demographic characteristics of study population

Overall, the 532 cases of PBC-ALL and 1,658 controls in ESCALE, and 497 cases of PBC-ALL, and 1,414 controls in ESTELLE were included.

The distribution of the cases and controls by maternal age and socio-demographic characteristics is shown in Table 1. Case mothers were significantly younger than control mothers ($p < 0.0001$), and there were more second-born children among the controls than among the cases of PBC-ALL ($p < 0.0001$). No significant differences were observed in terms of maternal education ($p = 0.55$) and size of the urban unit ($p = 0.20$).

Case and control UV radiation exposure

The 3,072 participating controls were distributed in 2,221 municipalities with, on average, 1.4 controls per municipality (IQR = 1–3) and a median UV exposure of 100.2 J/cm² equivalent to the median UV radiation exposure of the French pediatric population [17]. In both studies, approximately 70% of the controls lived in a municipality with an average daily UV radiation level lower than 105.5 J/cm²; the remaining 30% were considered “exposed”.

The 1,029 cases of PBC-ALL who participated were distributed in 856 municipalities with, on average, 1.2 cases per municipality (IQR = 1–2) and a median UV exposure of 100.4 J/cm².

There were 110 cases of PBC-ALL diagnosed in 2003 and 2004 in the registry but not included in ESCALE, and 141 cases of PBC-ALL diagnosed in 2010 and 2011 in the registry but not included in ESTELLE. In ESCALE, there was a higher percentage of cases exposed to UV radiation (35%) than among the non-included cases (26%). In ESTELLE, there was the same percentage of exposed cases among the included (about 33%) and non-included cases (33%) of PBC-ALL (data not shown).

Table 1 Case and control comparability based on socio-demographic factors (pooled study ESCALE + ESTELLE)

Socio-demographic variables	Controls <i>n</i> = 3072 %	PBC-ALL <i>n</i> = 1029 %	<i>p</i> ^a	pH ^b
Maternal age (year)				
<25	9.9	14.8		
25–29	36.1	28.5		
30–34	34.8	27.4		
≥35	19.3	13.0	<0.0001	0.26
Maternal education				
No diploma	7.1	8.4		
<Baccalaureate	26.8	26.8		
Baccalaureate	20.3	19.2		
>Baccalaureate	45.7	45.6		
Missing	0.1		0.55	0.30
Size of urban units (population)				
<5000	37.9	35.5		
5000–199,000	22.8	22.1		
≥200,000	39.3	42.4	0.20	0.84
Birth order				
First-born	41.8	49.8		
2nd-born and more	58.2	50.2	<0.0001	0.84

PBC-ALL precursor B-cell lymphoblastic leukemia

^a *p* value of the χ^2 test for equality of proportions

^b *p* value of the heterogeneity test between the studies ESCALE and ESTELLE for the association between the outcome and the studied variable

Association between residential UV radiation exposure and PBC-ALL at diagnosis and at birth

A positive and significant association between PBC-ALL and residential exposure to UV radiation at diagnosis was observed in the pooled analysis (OR = 1.27 [1.08–1.48] for UV > 105.5 J/cm² compared to UV ≤ 105.5 J/cm², Table 2), with no significant heterogeneity between studies (*p* = 0.89).

Residential UV radiation exposure at birth was strongly correlated with exposure at diagnosis/interview (*r* = 0.90) and the analysis of concordance considering binary exposure variables showed Kappa coefficients greater than 0.85 (not shown). The same analyses as those for UV radiation exposure at diagnosis were performed for birth residential UV exposure and almost identical results were found, with no heterogeneity of the association between studies (pooled OR = 1.30 [1.11–1.53]), Table 2. UV radiation levels at

Table 2 Association between PBC-ALL and UV radiation exposure of the municipality of residence at diagnosis and at birth (Pooled study ESCALE + ESTELLE, 0–14 years old)

Time of exposure	UV residential exposure	Controls		PBC-ALL		OR ^b [95% CI]
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Diagnosis	UV ≤ 105.5 J/cm ²	2188	71.2	680	66.1	1 [ref]
	UV > 105.5 J/cm ²	884	28.8	349	33.9	1.27 [1.08–1.48]
	pH ^a					0.89
Birth	UV ≤ 105.5 J/cm ²	2207	71.8	678	65.9	1 [ref]
	UV > 105.5 J/cm ²	827	26.9	329	32	1.30 [1.11–1.53]
	Missing	38	1.2	22	2.1	
	pH ^a					0.66

PBC-ALL precursor B-cell lymphoblastic leukemia

^a *p* value of the heterogeneity test for the association between UV radiation and PBC-ALL between the studies ESCALE and ESTELLE

^b Odds Ratio of the unconditional logistic regression, adjusted on age, gender and study

diagnosis and birth were so strongly correlated, with the same associations with PBC-ALL, that it was not possible to distinguish the effect of one window of exposure from that of the other. We decided to use UV radiation exposure at diagnosis in the following analyses, but termed it 'UV radiation exposure'.

Adding the non-included cases did not change the results in the pooled analysis and in ESCALE study (not shown).

Prevalence of the candidate variables and their association with PBC-ALL

Most of the candidate variables had prevalences greater than 40% for the controls (Supplementary Table 1). Four variables were available in both studies. The results of the association between PBC-ALL status and the candidate variables showed no significant heterogeneity between studies (Supplementary Table 1). All the candidate variables were associated with PBC-ALL status, positively for parental smoking during preconception (OR = 1.33 [1.14–1.54]), negatively for breastfeeding (OR = 0.87 [0.75–1.01]), day-care attendance (OR = 0.77 [0.61–0.97]), and repeated early infections (OR = 0.81 [0.70–0.95]). With regard to the three variables only available in ESCALE (use of domestic pesticides by mothers during pregnancy, exposure to road traffic and proximity to a garage or gas station), the associations with PBC-ALL were significant, with odds ratios greater than 1.5, except for road traffic (Supplementary Table 1).

Association between UV radiation exposure and PBC-ALL status accounting for the candidate variables

The pooled results showed a positive and significant association with UV radiation exposure adjusted on the candidate variables that were available in both studies, with odds ratios ranging from 1.27 to 1.32 (Table 3). Tests for heterogeneity of the interaction between the studies were not significant, and no significant interaction between UV radiation exposure and the candidate variables was detected (not shown). For the candidate variables only available in the ESCALE study, there was no statistically significant interaction between UV radiation exposure and the candidate variables in their joint association with PBC-ALL. The odds ratios for UV exposure adjusted on the candidate variables showed no significant change (Table 3) compared to the crude odds ratio estimated with ESCALE: 1.23 [0.99–1.52] (data not shown). The OR between UV and PBC-ALL was even higher and significant after adjusting for moderate or high exposure to road traffic, and proximity to garages or gas stations (Table 3). Interestingly, the

associations between the candidate variables and PBC-ALL did not show significant variation after adjustment on residential exposure to UV radiation (Table 3).

The analyses among the younger children showed similar results as in the main analyses (data not shown).

Discussion

The main result of the present study consists in the association between childhood PBC-ALL and exposure to residential solar ultraviolet radiation, which remained positive and significant after taking the main factors suspected of being associated with ALL into account. UV radiation exposure at birth was very strongly correlated with UV radiation exposure at diagnosis, and the odds ratio (1.30 [1.11–1.53]) was very similar to that for UV radiation exposure at diagnosis (1.27 [1.08–1.48]).

In addition to our previous ecological study [17], three publications have addressed the association between residential sun exposure and AL. The international study conducted by Musselman and Spector [14] found an inverse association between sun exposure, assessed by annual solar radiation measurement, and leukemia with a rate ratio of 0.94 [0.88–1.00] for an increase of one category of exposure. A large Finnish study [15], which included 7,423 cases between 1964 and 2003, both adults and children, found, in a subgroup analysis, lower numbers of ALL in the dark season in children aged 2–4 years. The study most similar to the previous French ecological study in terms of methods and power was a large US-based study conducted in California [16], which included 10,476 cases and 207,568 controls. The exposure assessment was ecological and obtained from a geostatistical model that estimated ground-level UV radiation from UV radiation measurement station data. Considering place of birth, the authors found a lower OR (0.89 [0.81–0.99]) for the most exposed quartile versus the least exposed quartile for ALL in children aged less than 6 years and a significant trend.

However, the US-based study incorporated data on "ethnicity," and no association was observed for children with a white mother (OR Q4 vs. Q1: 0.98 [0.84, 1.13]). In our study, no information on "ethnicity" was available but the majority of the French population is of Caucasian origin. California also has greater UV radiation exposure than France: the maximum annual average residential exposure in France (137.8 J/cm²) [17] is less than the first quartile of exposure in the US-based study (148.4 J/cm²). The latter study analyzed sun exposure at birth. One of our hypotheses to explain the different results was that sun exposure may have a different effect at birth and at diagnosis. However the present study, which pooled two individual case-control studies with information on residential

Table 3 Association between UV radiation exposure and PBC-ALL adjusted on the candidate variables

	Controls % exposed	PBC-ALL % exposed	OR ^a [95% CI]
Pooled study (ESCALE + ESTELLE)			
UV > 105.5 J/cm ² versus UV ≤ 105.5 J/cm ²	29.1	34.2	1.31 [1.12–1.54]
Breastfeeding ^b versus No	54.8	52.5	0.84 [0.72–0.98]
UV > 105.5 J/cm ² versus UV ≤ 105.5 J/cm ²	29.1	34.2	1.32 [1.12–1.54]
Day-care attendance ^b versus No	13.5	11.4	0.72 [0.57–0.91]
UV > 105.5 J/cm ² versus UV ≤ 105.5 J/cm ²	29.1	34.2	1.27 [1.08–1.50]
Repeated early infections ^b versus No	42	38.2	0.84 [0.72–0.98]
UV > 105.5 J/cm ² versus UV ≤ 105.5 J/cm ²	28.8	33.9	1.30 [1.11–1.52]
Paternal smoking in preconception versus No	43.7	50.7	1.34 [1.15–1.56]
ESCALE study			
UV > 105.5 J/cm ² versus UV ≤ 105.5 J/cm ²	29.3	34.6	1.24 [0.99–1.55]
Use of domestic pesticides by the mother during pregnancy versus No	37	53.8	2.34 [1.89–2.90]
UV > 105.5 J/cm ² versus UV ≤ 105.5 J/cm ²	29.3	34.6	1.29 [1.04–1.60]
Moderate + high exposure to road traffic versus No	75	77.8	1.08 [0.83–1.41]
UV > 105.5 J/cm ² versus UV ≤ 105.5 J/cm ²	29.3	34.6	1.30 [1.05–1.61]
Proximity to garage or petrol stations versus none	6.3	10.2	1.57 [1.09–2.25]

PBC-ALL precursor B-cell lymphoblastic leukemia

The ORs in bold type correspond to the association between UV and PBC-ALL, adjusted on the candidate variables

^a Odds ratios estimated from the multivariate model with UV radiation exposure and the candidate variable, adjusting on age, gender, maternal education, maternal age, size of urban unit and birth order

^b The three variables were considered for a subsample of children aged more than 1 year

history, has shown that the exposures in both time windows were so highly correlated that it was not possible to distinguish the effects. Unknown genetic or lifestyle factors not addressed in our study and the previous other studies may also underlie the differing findings with the US-based study [16].

The previous ecological study conducted by our team showed that the association remained unchanged after taking the socioeconomic status of the municipality of residence and rural/urban status into account [17]. It is unlikely that proximity to nuclear plants or high-voltage–power lines, both of which are suspected of being risk factors for ALL [7, 29], may be confounders because both have a localized impact and are present in every region of France independently of UV radiation exposure. Known risks factors for ALL (high doses ionizing radiation, some rare genetic syndromes, and polymorphisms of genes involved in lymphocyte differentiation) are also unlikely to be involved.

Our study is the sole study to date that has incorporated individual data on highly suspected risk factors for ALL. The study tested whether the association between UV radiation exposure and PBC-ALL was modified when those variables were taken into account.

The study benefited from the reliable registration system of the French National Registry of Childhood

Hematopoietic Malignancies, which has a high degree of exhaustiveness. The participation rate of the eligible case mothers was very high in both studies (91% in ESCALE, 93% in ESTELLE). One of the main reasons for non-eligibility was a child's poor state of health or death. It is not likely that the exposure to UV radiation was related to the severity of the disease or short term survival. We found no difference in UV radiation exposure between the included and non-included PBC-ALL cases in the ESTELLE study, and even though the cases included in the ESCALE study more frequently lived in a municipality with a high exposure to UV radiation than the non-included cases, there was no significant heterogeneity of the association between studies. Moreover, the association with UV radiation in ESCALE was not changed when we added the 110 non-included cases.

The controls were randomly selected from the overall population using random digit dialing method with a quota-sampling process that successfully ensured that the responding controls had the same distribution as the case group with regard to gender and age. Although the participation rate for the controls was high, refusal to participate or inability to contact eligible households may be linked to socioeconomic factors such as parental educational level or socioeconomic status, and factors known to

be associated with some of the selected variables such as tobacco smoking or breastfeeding. Compared to figures provided by the French national perinatal surveys [30], the control samples in ESCALE and ESTELLE seemed quite representative of the general population, with slight differences in terms of maternal age and education levels, two variables we adjusted systematically. Besides, the UV radiation exposure distribution of the controls in ESCALE and ESTELLE was not different to that of the general pediatric population.

The candidate variables were obtained from interviews conducted under similar conditions for the cases' and controls' mothers, during the same period, with a standardized questionnaire, by the same interviewers, who had been specially trained for the study. Moreover, neither the subjects nor the interviewers were aware of the hypotheses under study. Although, non-differential errors cannot be excluded since exposures are based on the mother's recall and may have occurred up to 15 years before the interview, the results of the analyses restricted to the youngest children (0–4 years) did not differ from the overall results.

The UV radiation exposure of a subject's municipality of residence was obtained from satellite data, and estimated independently of case/control status. Those precise and objective data, available for almost 99% of the subjects, constitute one of the strengths of the study, and avoid differential recall bias according to case/control status on this exposure. The UV radiation exposure of the town hall of the municipality was considered a good measurement for the residential UV radiation exposures of cases and controls living in the municipality because the residential area in a municipality is often concentrated around the town hall, and the average daily UV radiation exposure does not vary greatly within a municipality, the precision of the EUROSUN $5 \times 5 \text{ km}^2$ grid being on average greater than the size of a French municipality.

Differential recall bias depending on case/control status may be possible for the candidate variables. In consequence, we chose candidate variables for which we found an association of the same order of magnitude as in the literature so that differential bias was limited.

Based on the results of our previous ecological study [17], UV radiation exposure was considered as a binary variable, with a breakpoint at 105.5 J/cm^2 . In this study, about 30% of the controls were considered exposed. The candidate variables were also relatively highly prevalent, enabling us to test confounders and effect modifiers. In addition, the subtype of interest, PBC-ALL, is the most frequent subtype of ALL. Consequently, both case–control studies (separately or pooled) included sufficient PBC-ALL cases and controls to enable investigation of joint associations. The candidate variables selected were factors strongly suspected of being associated with ALL; when pooled, the resulting

associations had the expected order of magnitude and were statistically significant, except for breastfeeding, for which the association was borderline significant.

The odds ratios between the candidate variables and PBC-ALL varied from 0.77 to 2.34. This study showed no effect modification or confounding factor after adjustment on the candidate variables. The fact that we found no significant change adds credence to the positive association between UV residential exposure and PBC-ALL.

The systemic immune suppression induced by UV radiation, especially UVB [8, 11–13] may be a biological hypothesis for this finding.

Conclusion

The association between residential UV radiation exposure and PBC-ALL evidenced in our previous ecological study was not confounded or modified by the individual socio-demographic characteristics, indicators of early exposure to infections or environmental exposures as measured by our interview-based registry-based case–control studies. We have shown that the critical exposure time window may be prenatal. The association may either be the reflection of a real individual association between UV radiation exposure and PBC-ALL, or the reflection of another unknown individual or municipal characteristic related to sun exposure, which influences the incidence of the particular subtype of leukemia. Future studies on UV radiation exposure with information on individual exposures to UV radiation, Vitamin D supplementation, skin pigmentation, and sensitivity to sunburn are necessary in order to better elucidate the potential role of UV in the induction of PBC-ALL.

Acknowledgments The ESCALE and ESTELLE studies were supported by grants from INSERM, the Ligue Nationale Contre le Cancer, the Fondation de France, the Fondation ARC pour la Recherche sur le Cancer, the Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (ANSM), the Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Environnement et du Travail (ANSES), the association Cent pour sang la vie, the association Enfants cancer et santé, the Institut National du Cancer (INCa), the Agence Nationale de la Recherche (ANR), the Cancéropôle Ile de France. Astrid Coste also received funding from the Fondation pour la Recherche Médicale (FDT20160435122) for her PhD.

References

1. Orsi L, Rudant J, Bonaventure A et al (2012) Genetic polymorphisms and childhood acute lymphoblastic leukemia: gWAS of the ESCALE study (SFCE). *Leukemia* 26:2561–2564. doi:10.1038/leu.2012.148
2. Hsu W-L, Preston DL, Soda M et al (2013) The incidence of leukemia, lymphoma and multiple myeloma among atomic bomb survivors: 1950–2001. *Radiat Res* 179:361–382. doi:10.1667/RR2892.1

3. Pearce MS, Salotti JA, Little MP et al (2012) Radiation exposure from CT scans in childhood and subsequent risk of leukaemia and brain tumours: a retrospective cohort study. *The Lancet* 380:499–505. doi:10.1016/S0140-6736(12)60815-0 (Lond Engl)
4. Preston DL, Kusumi S, Tomonaga M et al (1994) Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950–1987. *Radiat Res* 137:S68–S97
5. Rudant J, Lightfoot T, Urayama KY et al (2015) Childhood acute lymphoblastic leukemia and indicators of early immune stimulation: a Childhood Leukemia International Consortium study. *Am J Epidemiol* 181:549–562. doi:10.1093/aje/kwu298
6. Bailey HD, Infante-Rivard C, Metayer C et al (2015) Home pesticide exposures and risk of childhood leukemia: findings from the childhood leukemia international consortium. *Int J Cancer* 137:2644–2663. doi:10.1002/ijc.29631
7. Sermage-Faure C, Demoury C, Rudant J et al (2013) Childhood leukaemia close to high-voltage power lines—the Geocap study, 2002–2007. *Br J Cancer* 108:1899–1906. doi:10.1038/bjc.2013.128
8. IARC (1992) IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Solar and ultraviolet radiation. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 55:1–316
9. Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P (2014) Vitamin D status and ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2:76–89. doi:10.1016/S2213-8587(13)70165-7
10. Doré J-F, Chignol M-C (2014) Vitamin D and Cancer. *OCL* 21:D306. doi:10.1051/ocl/2013058
11. Ultraviolet radiation (EHC 160, 1994, 2nd edition). <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc160.htm>. Accessed 29 Nov 2016
12. Jiang W, Ananthaswamy HN, Muller HK et al (2001) UV irradiation augments lymphoid malignancies in mice with one functional copy of wild-type p53. *Proc Natl Acad Sci USA* 98:9790–9795. doi:10.1073/pnas.171066498
13. Puebla-Osorio N, Miyahara Y, Coimbatore S et al (2011) Induction of B-cell lymphoma by UVB radiation in p53 haploinsufficient mice. *BMC Cancer* 11:36. doi:10.1186/1471-2407-11-36
14. Musselman JRB, Spector LG (2011) Childhood cancer incidence in relation to sunlight exposure. *Br J Cancer* 104:214–220. doi:10.1038/sj.bjc.6606015
15. Timonen T, Näyhä S, Koskela T, Pukkala E (2007) Are sunlight deprivation and influenza epidemics associated with the onset of acute leukemia? *Haematologica* 92:1553–1556. doi:10.3324/haematol.10799
16. Lombardi C, Heck JE, Cockburn M, Ritz B (2013) Solar UV radiation and cancer in young children. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 22:1118–1128. doi:10.1158/1055-9965.EPI-12-1316
17. Coste A, Goujon S, Boniol M et al (2015) Residential exposure to solar ultraviolet radiation and incidence of childhood hematological malignancies in France. *Cancer Causes Control CCC* 26:1339–1349. doi:10.1007/s10552-015-0629-x
18. Rudant J, Menegaux F, Leverger G et al (2008) Childhood hematopoietic malignancies and parental use of tobacco and alcohol: the ESCALE study (SFCE). *Cancer Causes Control* 19:1277–1290. doi:10.1007/s10552-008-9199-5
19. Ajrouche et al (2014) Maternal reproductive history, fertility treatments and folic acid supplementation in the risk of childhood acute leukemia: the ESTELLE study. *Cancer Causes Control* 25(10):1283–1293
20. Blanc P, Gschwind B, Lefèvre M, Wald L (2011) The HelioClim project: surface solar irradiance data for climate applications. *Remote Sens* 3:343–361. doi:10.3390/rs3020343
21. Metayer C, Milne E, Dockerty JD et al (2014) Maternal supplementation with folic acid and other vitamins and risk of leukemia in offspring: a Childhood Leukemia International Consortium study. *Epidemiol Camb Mass* 25:811–822. doi:10.1097/EDE.0000000000000141
22. Amigou A, Sermage-Faure C, Orsi L et al (2011) Road traffic and childhood leukemia: the ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect* 119:566–572. doi:10.1289/ehp.1002429
23. Filippini T, Heck JE, Malagoli C et al (2015) A review and meta-analysis of outdoor air pollution and risk of childhood leukemia. *J Environ Sci Health* 33:36–66. doi:10.1080/10590501.2015.1002999
24. Carlos-Wallace FM, Zhang L, Smith MT et al (2016) Parental, in utero, and early-life exposure to benzene and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 183:1–14. doi:10.1093/aje/kwv120
25. Houot J, Marquant F, Goujon S et al (2015) Residential proximity to heavy-traffic roads, benzene exposure, and childhood leukemia—the GEOCAP Study, 2002–2007. *Am J Epidemiol* 182:685–693. doi:10.1093/aje/kwv111
26. Steffen C, Auclerc MF, Auvrignon A et al (2004) Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Occup Environ Med* 61:773–778. doi:10.1136/oem.2003.010868
27. Brosselin P, Rudant J, Orsi L et al (2009) Acute childhood leukaemia and residence next to petrol stations and automotive repair garages: the ESCALE study (SFCE). *Occup Environ Med* 66:598–606. doi:10.1136/oem.2008.042432
28. Orsi L, Rudant J, Ajrouche R et al (2015) Parental smoking, maternal alcohol, coffee and tea consumption during pregnancy, and childhood acute leukemia: the ESTELLE study. *Cancer Causes Control* 26:1003–1017. doi:10.1007/s10552-015-0593-5
29. Sermage-Faure C, Laurier D, Goujon-Bellec S et al (2012) Childhood leukemia around French nuclear power plants—the Geocap study, 2002–2007. *Int J Cancer* 131:E769–E780. doi:10.1002/ijc.27425
30. Blondel B, Lelong N, Kermarrec M et al (2012) Trends in perinatal health in France between 1995 and 2010: results from the National Perinatal Surveys. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 41:151–166. doi:10.1016/j.jgyn.2011.11.008 (Paris)

Rôle des expositions environnementales aux rayons ultraviolets naturels et aux pesticides liés aux activités agricoles dans l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant

Résumé : Cette thèse porte sur le rôle de deux expositions environnementales encore peu étudiées et pouvant influencer sur l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant (HME): les rayons ultraviolets (UV) et les pesticides liés aux activités agricoles.

Les leucémies (LA) et lymphomes de l'enfant sont les deux types principaux de HME et représentent respectivement environ 470 et 200 nouveaux cas par an en France. Leur prise en charge thérapeutique a fait d'immenses progrès, cependant la connaissance de leurs facteurs de risque est encore très partielle.

Les études sur les effets des UV dans les cancers de l'enfant sont peu nombreuses. Plusieurs méta-analyses récentes concluent à une augmentation du risque de LA chez l'enfant lors d'une exposition professionnelle ou domestique de la mère aux pesticides pendant la grossesse. L'exposition aux pesticides d'origine agricole a été moins étudiée, et les résultats sont hétérogènes.

La première partie de ce travail s'intéresse à l'exposition résidentielle aux UV. Une étude écologique a été réalisée à partir des observations du Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) faites sur une longue période, entre 1990-2009, et sur l'ensemble de la France métropolitaine (9 082 cas de LA et 3 563 cas de lymphomes). Les données d'exposition aux UV résidentiels étaient issues de la base européennes EUROSUN. Pour chaque commune, la moyenne quotidienne d'exposition aux UV résidentiels sur l'ensemble de la période 1988-2007 a été considérée. Une augmentation significative de l'incidence des leucémies aiguës lymphoblastiques à précurseurs B (LAL-Pré B) chez les moins de 5 ans a été observée avec l'exposition aux UV résidentiels au moment du diagnostic. L'association n'était pas modifiée après une stratification par périodes ; par tranches d'unités urbaines ; par grandes régions, et par un indicateur français de disparité socioéconomique. Une deuxième étude, basée sur deux études cas-témoins en population générale, l'enquête ESCALE (2003-2004) et l'enquête ESTELLE (2010-2011), montrait également une association positive entre le risque de LAL-Pré B et l'exposition aux UV à la naissance (corrélée à l'exposition au diagnostic). Par ailleurs, les associations n'étaient pas modifiées en prenant en compte les facteurs individuels fortement soupçonnés d'être associés aux LAL.

La dernière partie de la thèse se penche sur l'exposition résidentielle aux pesticides liés aux activités agricoles. Cette étude écologique, réalisée à l'échelle des cantons, s'appuie sur 10 994 cas de LA et 4 301 cas de lymphomes diagnostiqués sur la période 1990-2013 (données du RNHE). L'intensité de l'activité agricole dans le canton de résidence au moment du diagnostic a été choisie comme proxy de l'exposition aux pesticides. Cette intensité a été estimée à partir des données cantonales du Recensement général Agricole de 2000. Les premiers résultats ne montrent aucune association entre les HME et la part de Surface Agricole Utile totale. Les analyses par grands types de cultures suggèrent une association positive et significative entre l'intensité de cultures en oléagineux et l'incidence des LAL Pré-B et des lymphomes de Burkitt, et une association positive entre l'incidence des LH et une activité céréalière très intense. Une association négative entre l'intensité de cultures maraîchères et industrielles et l'incidence des lymphomes non hodgkiniens, hors Burkitt a été trouvée. Ces résultats seront approfondis dans le cadre du projet GEOCAP-AGRI.

Mots-clés : hémopathies malignes de l'enfant, rayons ultraviolets, pesticides agricoles, études d'incidence, études cas-témoins

Role of environmental exposures to residential ultraviolet radiation and pesticides related to agriculture in the incidence of childhood hematological malignancies

Abstract: This thesis deals with the role of two environmental exposures not much studied and that could have an impact on the incidence of childhood hematological malignancies (CHM): ultraviolet radiation (UV) and agricultural pesticides.

The two major diagnostic groups of CHM are acute leukemia (AL) and lymphomas and represent respectively around 470 and 200 new cases per year in France. Despite major progresses made in treatments, the etiology of these cancers remains largely unknown.

There are very few studies on the association between UV and CHM. Meta-analyses found a coherent association between childhood AL and parental professional or domestic pesticides exposure during pregnancy. However the association with residential exposure to agricultural pesticides has been less studied and results are heterogeneous.

The first, ecological, part of the thesis addressed the associations between residential UV exposure at diagnosis and the incidence of types and subtypes of CHM in France. The 9,082 cases of acute leukemia (AL) and 3,563 cases of lymphoma diagnosed before the age of 15 years from 1990 to 2009 were provided by the French national registry of childhood hematological malignancies (NRCH). UV data from 1988 to 2007 were extracted from the EUROSUN database. The daily average UV exposure was estimated at the municipalities of residence. There was a significant increase in precursor B-cell acute lymphoblastic leukemia (PBC-ALL) in children aged less than 5 years with residential exposure to UV. The results remained stable in analyses stratifying by deprivation index or degree of urbanization of the municipalities.

A second, individual, study found no change in the association between UV and PBC-ALL after taking into account the strongly suspected individual risk factors for ALL. Considering exposure to UV at birth rather than at diagnosis yielded almost identical results as both variables were strongly correlated. Individual data were collected by interviews in the ESCALE (2003-2004) and ESTELLE (2010-2011) nationwide case-control studies.

The last part of this work focused on the residential exposure to agricultural pesticides in an ecological study conducted at the canton level (3,660 cantons). The 10,994 cases of AL and the 4,301 cases of lymphomas diagnosed among children less than 15 years old were obtained from the NRCH over the period 1990-2013. Intensity of agricultural activities by canton was used as a proxy of residential agricultural pesticides exposure. This proxy was estimated from the 2000 French agricultural census data. No associations were found between total agricultural area and incidence of CHM. Analyses by types of crops suggested a significant positive association between oilseeds and PBC-ALL and Burkitt lymphoma, and between cereals and Hodgkin's lymphoma. A negative association between the incidence of non-Hodgkin non-Burkitt lymphomas and the intensity of fruit/vegetable and industrial crops has been observed. Those results will be further investigated in the GEOCAP-AGRI project.

Keywords: childhood hematological malignancies, ultraviolet radiation, agricultural pesticides, incidence studies, case-controls studies