

9

Cancers de l'enfant

Dans l'expertise collective de l'Inserm intitulée « Pesticides : Effets sur la santé », publiée en 2013, un chapitre était consacré aux résultats des études épidémiologiques sur le rôle de l'exposition aux pesticides dans la survenue des cancers de l'enfant (Inserm, 2013). Les études considérées étaient principalement des études cas-témoins et des études de cohortes publiées avant 2011, et parfois très anciennes. La plupart des recherches épidémiologiques sur le lien entre l'exposition aux pesticides et les cancers de l'enfant ont porté sur les leucémies aiguës et les tumeurs du système nerveux central (SNC), qui constituent les deux formes principales de cancers diagnostiqués avant l'âge de 15 ans.

Après une introduction sur les cancers de l'enfant, nous reviendrons rapidement sur les conclusions de cette expertise concernant les leucémies aiguës et les tumeurs du SNC, puis une actualisation des données épidémiologiques à partir des résultats des études publiées plus récemment sera présentée. Les conclusions des études sur la proximité des cultures, qui sont relativement récentes et qui n'avaient pas été évoquées dans l'expertise collective de 2013 seront analysées. Enfin, nous évoquerons les résultats des études, moins nombreuses, concernant les autres types de cancers de l'enfant.

Cancers de l'enfant : quelques repères

En France, le Registre national des cancers de l'enfant (RNCE)²² recense environ 1 700 nouveaux cas de cancers de l'enfant diagnostiqués chaque année chez les enfants de moins de 15 ans. Ce nombre correspond à un taux d'incidence standardisé sur l'âge de l'ordre de 156 cas par million d'enfants par an, comparable aux taux d'incidence observés globalement en Europe et en Amérique du Nord, même si des différences entre pays persistent pour certains types de cancer (Steliarova-Foucher et coll., 2017). Le taux

22. <https://rnce.inserm.fr> [consulté le 9 septembre 2020]

d'incidence des cancers de l'enfant est par ailleurs assez stable depuis 2000 en France (Goujon et coll., 2018).

Les principaux types de cancer diagnostiqués chez les enfants sont les leucémies aiguës (LA, environ 30 % des nouveaux cas), les tumeurs du SNC (environ 25 %), les lymphomes (environ 10 %) et les tumeurs embryonnaires (environ 20 %, répartis en neuroblastomes, néphroblastomes, rhabdomyosarcomes, rétinoblastomes et hépatoblastomes).

De par le monde, les cancers sont une des causes principales de décès chez les enfants. En France en particulier, ils sont la deuxième cause de décès chez les 1-14 ans, après les accidents. Malgré une importante amélioration de la survie ces dernières décennies, il y a une forte hétérogénéité entre les différents types de cancers de l'enfant. Alors que, d'après le RNCE, la probabilité de survie à 5 ans après le diagnostic est estimée à plus de 80 % globalement en France sur une période récente (2000-2014) et les dernières analyses de l'étude EURO CARE estiment le taux à 78 % en Europe sur la période 2000-2007 (Gatta et coll., 2014), il est inférieur à 70 % par exemple pour les leucémies aiguës myéloïdes et certains sous-types de tumeurs du SNC. Des différences de survie, parfois importantes, existent également entre les pays, y compris en Europe (Gatta et coll., 2014).

Le taux d'incidence des cancers de l'enfant varie selon l'âge et le type de cancer. Ainsi, pour les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL, environ 80 % des LA), l'incidence présente un pic bien marqué autour de 2 ans, tandis que l'incidence des leucémies aiguës myéloïdes (LAM, environ 15 % des LA) est un peu plus élevée avant un an. Les tumeurs embryonnaires sont des tumeurs du très jeune enfant, qui surviennent pour plus de la moitié des cas avant 5 ans. Au contraire, peu de cas de lymphomes et de tumeurs osseuses sont diagnostiqués avant 5 ans, l'incidence augmentant avec l'âge. Pour les tumeurs du SNC, globalement, l'incidence est relativement stable entre 0 et 14 ans.

Dans la plupart des registres de cancers pédiatriques à travers le monde, les cas sont codés selon la classification internationale des maladies en oncologie (CIM-O), et regroupés par types de cancers selon les catégories définies par la classification internationale des cancers de l'enfant (ICCC). Des hétérogénéités de pratiques sont souvent observées entre les pays et entre les périodes, ce qui rend parfois difficile la comparaison des résultats des études épidémiologiques. Certaines études sont en effet menées sur des périodes anciennes et parfois très longues, au cours desquelles les pratiques diagnostiques et d'enregistrement des cas se sont nettement améliorées.

Des étiologies différentes sont suspectées selon les types de cancers de l'enfant. Les facteurs de risque qui sont établis à l'heure actuelle pour les

principaux groupes diagnostiques sont les radiations ionisantes à fortes doses, certaines maladies ou syndromes génétiques rares, certaines chimiothérapies et certains virus (pour les lymphomes en particulier). Parmi les facteurs de risque fortement suspectés de jouer un rôle dans la survenue des cancers de l'enfant, on peut citer des prédispositions génétiques, certaines caractéristiques périnatales, des infections et l'exposition aux contaminants environnementaux, en particulier la pollution liée au trafic routier et les pesticides.

Leucémies aiguës de l'enfant

Résumé et conclusions de l'expertise collective Inserm de 2013

Exposition professionnelle des parents

En 2009, la méta-analyse de Wigle et coll. regroupant les données de 31 études (26 études cas-témoins, 5 cohortes d'enfants d'agriculteurs) concluait à un doublement du risque de leucémies aiguës chez les enfants dont les mères avaient été exposées professionnellement aux pesticides pendant leur grossesse, par rapport au risque estimé pour les enfants nés de mères non exposées (méta RR = 2,09 ; IC 95 % [1,51-2,88] ; 14 études) (Wigle et coll., 2009). Une augmentation du même ordre de grandeur était rapportée pour les deux principaux types de leucémies aiguës, les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL ; méta RR = 2,64 ; IC 95 % [1,40-5,00] ; 5 études) et les leucémies aiguës myéloïdes (LAM ; méta RR = 2,64 ; IC 95 % [1,48-4,71] ; 4 études). Quelques études ayant considéré plus particulièrement les grandes catégories de pesticides en lien avec la survenue de LA chez l'enfant (sans distinction LAL/LAM) ont montré une association positive avec l'exposition professionnelle de la mère pendant la grossesse aux insecticides (méta RR = 2,72 ; IC 95 % [1,47-5,04] ; 6 études) ainsi qu'aux herbicides (méta RR = 3,62 ; IC 95 % [1,28-10,3] ; 2 études). Pour l'ensemble de ces résultats, aucune hétérogénéité entre les études n'était rapportée.

Une deuxième méta-analyse (Van Maele-Fabry et coll., 2010), ayant plusieurs études en commun avec la méta-analyse de Wigle et coll., a rapporté des associations positives avec l'exposition professionnelle de la mère pendant la grossesse (toutes LA, méta RR = 1,62 ; IC 95 % [1,22-2,16] ; 10 études), notamment pour les LAM (méta RR = 2,68 ; IC 95 % [1,06-6,70] ; 2 études), sans hétérogénéité entre les études. Aucune association n'était observée pour les LAL (méta RR = 1,34 ; IC 95 % [0,70-2,59] ; 4 études).

Malgré une forte hétérogénéité entre les études, rapportées dans les deux méta-analyses précédentes (indice d'hétérogénéité $I^2 > 80\%$), l'exposition

professionnelle du père aux pesticides ne semblait pas associée au risque de LA chez l'enfant : méta RR = 1,09 ; IC 95 % [0,88-1,34] ; 27 études (Wigle et coll., 2009) et méta RR = 1,14 ; IC 95 % [0,76-1,69] ; 10 études (Van Maele-Fabry et coll., 2010). Notons que des associations positives étaient suggérées dans les analyses stratifiées sur la période d'exposition (avant ou pendant la grossesse) ou la famille de pesticides (insecticides, herbicides, fongicides), le nombre d'études incluses dans ces analyses étant toutefois plus limité.

Exposition domestique

Le rôle de l'exposition domestique aux pesticides de la mère pendant la grossesse et de l'enfant après sa naissance a également été étudié. Deux méta-analyses ont permis de synthétiser les résultats des études publiées jusqu'en 2009 (Turner et coll., 2010 ; Van Maele-Fabry et coll., 2011). Une association positive entre l'exposition domestique aux pesticides et le risque de leucémies chez l'enfant a ainsi été rapportée, aussi bien pour une exposition de la mère pendant la grossesse (méta OR = 1,54 ; IC 95 % [1,13-2,11] ; 11 études dans Turner et coll. ; méta RR = 2,19 ; IC 95 % [1,92-2,50] ; 9 études dans Van Maele-Fabry et coll.) que pour l'exposition de l'enfant avant le diagnostic (méta OR = 1,38 ; IC 95 % [1,12-1,70] ; 9 études dans Turner et coll. ; méta RR = 1,65 ; IC 95 % [1,33-2,05] ; 6 études dans Van Maele-Fabry et coll.). Cette augmentation du risque avec l'exposition domestique était observée pour les LAL dans les deux méta-analyses, mais uniquement dans la méta-analyse de Van Maele-Fabry et coll. pour les leucémies non lymphoblastiques, qui sont très majoritairement des LAM (méta OR = 1,44 ; IC 95 % [0,81-2,59] ; 3 études dans Turner et coll. ; méta RR = 2,30 ; IC 95 % [1,53-3,45] ; 3 études dans Van Maele-Fabry et coll.). De même, les deux méta-analyses n'étaient pas totalement concordantes concernant le rôle particulier de l'exposition aux insecticides et aux herbicides, seule l'exposition aux insecticides étant retrouvée associée au risque de LA dans les deux méta-analyses. Notons toutefois que les résultats étaient souvent hétérogènes entre les études considérées dans ces travaux.

Sur la base de ces résultats, l'expertise collective de 2013 avait conclu à la présomption forte d'un lien entre l'exposition professionnelle et domestique aux pesticides (insecticides et herbicides) de la mère pendant la grossesse et le risque de leucémie chez l'enfant (sans distinction LAL/LAM). De même, l'exposition domestique pendant l'enfance était associée au risque de leucémie avec une présomption forte.

Nouvelles données épidémiologiques

Exposition professionnelle des parents

En 2014, dans le cadre des travaux de recherche menés par le consortium international sur les leucémies de l'enfant (*Childhood Leukemia International Consortium* ; CLIC), Bailey et coll. ont publié les résultats d'un travail réalisé à partir de 13 études, avec plus de 8 000 cas de LA et 14 000 témoins inclus (Bailey et coll., 2014). Une matrice emploi-exposition a été développée spécialement dans le cadre de ce projet afin d'homogénéiser les variables d'exposition. Les auteurs ont considéré dans un premier temps les résultats des 13 études dans des analyses poolées basées sur cette matrice emploi-exposition. Une méta-analyse globale de ces études a également été réalisée et a conduit à des résultats très semblables. Dans un second temps, les auteurs ont inclus les études des deux méta-analyses précédentes (Wigle et coll., 2009 ; Van Maele-Fabry et coll., 2010) qui ne font pas partie du CLIC, ainsi que les études plus récentes, publiées entre 2009 et 2013 (soit 15 études supplémentaires). Ce travail a permis de montrer une augmentation du risque de LAM chez les enfants dont les mères ont été plus exposées professionnellement aux pesticides pendant la grossesse (méta OR = 3,30 ; IC 95 % [2,15-5,06] dans l'analyse complète sur 9 études ; méta OR = 2,69 ; IC 95 % [1,49-4,86] avec les 5 études du CLIC). Concernant le risque de LAL, les résultats des études étaient plus hétérogènes et ne semblaient pas indiquer d'association avec l'exposition professionnelle de la mère aux pesticides pendant la grossesse (méta OR = 1,35 ; IC 95 % [0,96-1,89] dans l'analyse complète sur 18 études ; méta OR = 1,01 ; IC 95 % [0,78-1,30] avec les 12 études du CLIC).

Cette étude suggérait également une association positive entre l'exposition professionnelle du père aux pesticides un an avant la grossesse et le risque de LAL chez l'enfant, avec une augmentation du risque de 23 % dans la catégorie la plus exposée par rapport à la catégorie de référence (méta OR = 1,23 ; IC 95 % [0,99-1,53] ; 14 études). Une forte hétérogénéité entre les études était toutefois rapportée. Cette association était plus marquée pour les LAL chez les enfants de 5 ans et plus (OR poolé = 1,38 ; IC 95 % [1,13-1,67]) que pour les plus jeunes (OR poolé = 1,18 ; IC 95 % [0,77-1,79] pour les 0-1 an ; OR poolé = 1,02 ; IC 95 % [0,83-1,24] pour les 2-4 ans). Les auteurs concluent également à une association plus marquée pour les LAL à cellules T que pour les LAL à cellules B, qui représentent 80 % des LAL. Ces résultats étaient observés dans la méta-analyse des études du CLIC (méta OR = 1,86 ; IC 95 % [1,34-2,58], 10 études $I^2 = 5\%$, pour les LAL T ; méta OR = 1,14 ; IC 95 % [0,85-1,54], 12 études $I^2 = 71\%$, pour les LAL B) mais la différence entre les sous-types de LAL

n'était pas si nette dans l'étude poolée (respectivement OR = 1,42 ; IC 95 % [1,04-1,94] et OR = 1,19 ; IC 95 % [1,03-1,37]).

Une étude cas-témoins réalisée en Californie sur la période 1995-2008 a évalué l'association entre l'exposition professionnelle des parents aux pesticides pendant la période périnatale et la survenue d'une LAL chez leurs enfants (Gunier et coll., 2017). L'étude s'est concentrée sur l'exposition pour la période entre un an avant la naissance de l'enfant et sa troisième année de vie et comprenait 669 cas de LAL et 1 021 témoins. Les auteurs ont mis en évidence une association positive entre l'exposition professionnelle du père et le risque de LAL (OR = 1,7 ; IC 95 % [1,2-2,5]), tandis qu'aucune association n'était observée avec l'exposition professionnelle de la mère pendant la période périnatale (OR = 1,3 ; IC 95 % [0,8-2,4]). Dans cette étude, l'exposition professionnelle aux pesticides a été définie à partir d'informations provenant de questionnaires très détaillés sur les emplois occupés par les parents et les tâches réalisées dans le cadre de ces emplois. Selon cette approche, la prévalence d'exposition professionnelle aux pesticides était inférieure de moitié à la prévalence estimée à partir de la matrice emploi-exposition développée par Bailey et coll. (2014) (8,2 % *versus* 15,4 %, si on considère l'exposition paternelle en période périnatale, avec 7 % des pères exposés de manière concordante selon les deux approches), les différences de classement observées étant dues aussi bien à des passages de la catégorie exposée à non exposée que l'inverse.

Récemment, une étude de cohorte menée dans le cadre du consortium I4C (*International Childhood Cancer Cohort Consortium*) a rassemblé les données de 5 pays, soit plus de 300 000 enfants, afin d'étudier le lien entre l'exposition professionnelle des parents pendant la grossesse aux pesticides, aux poussières organiques et aux animaux et le risque de cancers chez l'enfant (Patel et coll., 2020a). Du fait de la faible prévalence, seule l'exposition professionnelle paternelle aux pesticides a été prise en compte (4 % pour l'exposition paternelle, 1 % pour l'exposition maternelle). Les résultats, basés sur de très faibles effectifs (moins de 5 cas exposés), suggéraient une augmentation du risque de LAM chez l'enfant lors d'une exposition professionnelle du père aux pesticides en général (HR = 2,62 ; IC 95 % [0,91-7,55]), ainsi qu'aux fongicides, herbicides et insecticides, les expositions étant très corrélées.

Enfin, aucune association entre l'exposition professionnelle des parents aux pesticides et le risque de leucémie chez l'enfant n'a été observée dans une étude suisse publiée très récemment (Coste et coll., 2020b) (HR = 0,79 ; IC 95 % [0,48-1,29] et HR = 0,66 ; IC 95 % [0,29-1,49] pour les expositions paternelle et maternelle, respectivement). Dans cette étude, qui incluait tous

la vraisemblance de l'exposition aux pesticides était estimée à partir de l'intitulé de l'emploi des parents (au moment de l'entrée de l'enfant dans la cohorte) et l'utilisation de la matrice emploi-exposition développée par le consortium CLIC. L'interprétation des résultats de cette étude était limitée par la faible prévalence de l'exposition (6,7 % des pères et 2,9 % des mères dans la catégorie « très vraisemblablement exposé aux pesticides ») et un petit nombre de cas (503 cas de LA diagnostiqués avant 2015, dont au plus 24 cas dans la catégorie de plus forte exposition).

Exposition domestique

Depuis 2013, trois nouvelles méta-analyses, ayant plus de la moitié de leurs études en commun, ont fourni de nouvelles estimations concernant le lien entre l'exposition liée aux usages domestiques de produits pesticides et le risque de leucémie chez l'enfant (Bailey et coll., 2015 ; Chen et coll., 2015 ; Van Maele-Fabry et coll., 2019).

La première étude, basée sur les données du consortium CLIC (Bailey et coll., 2015) a mis en évidence une augmentation du risque de LAL chez les enfants dont les mères ont été exposées aux pesticides par usage domestique pendant la grossesse (OR poolé = 1,43 ; IC 95 % [1,32-1,54] ; 9 études), ainsi qu'une augmentation du risque de LAM (OR poolé = 1,55 ; IC 95 % [1,21-1,99] ; 7 études). Des résultats similaires étaient observés avec l'exposition domestique de la mère aux pesticides en période préconceptionnelle (trois mois ou un mois avant la grossesse, selon les études). Une association était également rapportée entre l'exposition de l'enfant aux pesticides liée à des usages domestiques après sa naissance et le risque de LAL (OR poolé = 1,36 ; IC 95 % [1,23-1,51] ; 6 études), mais pas de LAM (OR poolé = 1,08 ; IC 95 % [0,76-1,53] ; 4 études). Les résultats sur les LAL étaient observés également de manière statistiquement significative pour toutes les catégories de pesticides considérées dans cette étude (insecticides, herbicides, fongicides, rodenticides).

Les deux autres méta-analyses, réalisées par Chen et coll. et Van Maele-Fabry et coll., montraient également une augmentation du risque de leucémie chez l'enfant liée à l'exposition domestique aux pesticides. Chen et coll. ont évalué deux périodes d'exposition : une première qui comprenait à la fois la période prénatale et postnatale allant jusqu'au diagnostic, et une deuxième, plus restreinte, de la naissance au diagnostic. Les résultats, qui étaient concordants pour ces deux périodes, ont montré que l'utilisation de pesticides à l'intérieur des habitations était associée à une augmentation de risque de leucémie chez l'enfant (méta OR = 1,48 ; IC 95 % [1,29-1,70] ; 8 études). Une augmentation de risque a également été mise en évidence avec l'exposition aux

pesticides à l'extérieur (méta OR = 1,15 ; IC 95 % [0,95-1,38] ; 6 études), en particulier aux herbicides (méta OR = 1,26 ; IC 95 % [1,10-1,44] ; 5 études).

Van Maele-Fabry et coll. ont réalisé une revue systématique et une méta-analyse qui a examiné divers facteurs, y compris les périodes et les types d'exposition, les catégories de pesticides et l'âge de l'enfant lors du diagnostic. Ils ont montré que l'exposition domestique aux pesticides était associée globalement à une augmentation du risque de LAL (méta OR = 1,42 ; IC 95 % [1,13-1,80] ; 8 études) et de LAM (méta OR = 1,90 ; IC 95 % [1,35-2,67] ; 5 études).

Notons que les résultats présentés ici ne sont pas indépendants de ceux rapportés par Bailey et coll., les études du CLIC étant incluses dans ces deux méta-analyses (Chen et coll., Van Maele-Fabry et coll.), avec une contribution importante.

En 2013, une étude cas-témoins réalisée en Californie (252 cas, 306 témoins), s'est intéressée à l'exposition aux herbicides en lien avec les LAL de l'enfant (Metayer et coll., 2013). Des mesures de 17 herbicides utilisés en Californie (11 à usage professionnel ou agricole, 6 à usage domestique) ont été faites à l'intérieur des habitations, dans les poussières des paillassons, tapis ou sacs d'aspirateurs. Sept pesticides (métolachlore, bromoxynil octanoate, pébulate, butilate, cyanazine, prométryne et éthylfluraline), principalement agricoles, étaient détectés dans moins de 5 % des résidences. Aucune association n'a été observée avec les pesticides les plus fréquemment détectés (c'est-à-dire dans plus de 75 % des prélèvements : simazine, mécoprop et 2,4-D), mais un risque plus important de LAL a été mis en évidence pour les enfants qui résidaient dans les habitations testées positivement pour le chlorthal (OR = 1,52 ; IC 95 % [1,03-2,23], sans relation dose-effet). L'association semblait plus marquée lorsque de l'alachlore était détecté également (OR = 2,56 ; IC 95 % [0,99-6,63]). Ce résultat doit être interprété avec précaution puisqu'il repose sur un petit nombre d'enfants exposés (14 cas et 8 témoins) et un modèle statistique qui comprend 8 variables d'ajustement. Par ailleurs, selon les auteurs, l'association observée avec la présence de chlorthal dans les poussières n'était retrouvée que pour les familles non hispaniques et les familles de plus forts revenus.

Études sur la proximité de cultures

Quatre études menées aux États-Unis (dont deux au Texas) ont évalué la corrélation entre les variations spatiales de l'incidence des LA de l'enfant à l'échelle des comtés et des indicateurs de présence de cultures basés principalement sur des données de recensement agricole (Walker et coll., 2007 ; Carozza et coll., 2008 ; Thompson et coll., 2008 ; Booth et coll., 2015). Dans

ces études, la part de surface agricole utile (SAU) totale, et par type de culture dans certaines études, était rapportée à la superficie du comté. Seule l'étude de Carozza et coll. (2008) montrait un taux d'incidence des LAL et des LAM plus élevé dans les comtés ayant plus de 60 % de leur surface en cultures, par rapport à l'incidence observée dans les comtés pour lesquels la part de SAU est inférieure à 20 % (RR > 60 % = 1,3 ; IC 95 % [1,1-1,4] pour les LAL et RR > 60 % = 1,8 ; IC 95 % [1,4-2,3] pour les LAM). Dans cette étude, ainsi que dans l'étude de Booth et coll., les auteurs ont réalisé des analyses séparées pour plusieurs types de cultures et mis en évidence quelques associations positives particulières : LAL/avoine, LAM/maïs, LAM/soja (Carozza et coll., 2008) ; toutes LA/haricots, LAL/haricots, LAL/betterave, LAM/haricots, LAM/avoine (Booth et coll., 2015).

Une étude récente menée en France métropolitaine s'est intéressée à la corrélation spatiale entre le taux d'incidence des leucémies aiguës de l'enfant sur la période 1990-2014 et la densité de cultures dans les communes (Coste et coll., 2020a). Dans cette étude écologique basée sur les données du RNCE, la densité de culture était définie à partir des données des recensements agricoles comme la part de surface en culture par rapport à la superficie de la commune et 9 catégories de cultures ont été étudiées (arboriculture, viticulture, maïs, céréales, oléagineux, pommes de terre, légumes frais, légumes secs et protéagineux, cultures industrielles). Alors qu'aucune association n'a été mise en évidence avec la densité totale de culture, les analyses par type de culture ont montré une association positive entre la densité de viticulture dans les communes et le taux d'incidence des LAL. Ainsi, le nombre de cas de LAL observés dans les communes ayant une densité de viticulture supérieure à 25 % était plus élevé que le nombre de cas attendus sous l'hypothèse de taux d'incidence homogènes sur tout le territoire (ratio d'incidence standardisé SIR = 1,17 ; IC 95 % [1,01-1,35]), avec une tendance globale correspondant à une augmentation de 3 % (IC 95 % [0 %-6 %]) du SIR pour une variation de 10 % de la densité de viticulture. L'association semblait stable par âge, période, grandes régions, et après ajustement sur plusieurs facteurs de confusion potentiels (degré d'urbanisation, disparité socio-économique, niveau d'UV). Par ailleurs, aucune association n'a été rapportée pour les LAM. Notons que ces résultats doivent être interprétés avec prudence, la proximité entre les lieux de résidence des enfants et les parcelles agricoles n'étant pas prise en compte dans cette étude menée à l'échelle des communes. Une étude cas-témoins en cours, réalisée par la même équipe²³, et basée sur

23. Étude réalisée dans le cadre du projet Geocap Agri, mis en place par l'équipe de recherche Inserm EPICEA (épidémiologie des cancers de l'enfant et de l'adolescent, UMR-S 1153 équipe 7) en collaboration avec Santé publique France afin de répondre à une saisine sur « pesticides agricoles et cancers de l'enfant ».

la géolocalisation des adresses de résidence et une caractérisation fine des parcelles agricoles permettra d'apporter des informations complémentaires, en particulier sur le lien entre la présence de parcelles viticoles à proximité des domiciles et le risque de LAL chez l'enfant.

Trois autres études ont déterminé la présence de cultures à proximité des lieux de résidence des enfants à partir de la géolocalisation des adresses et des informations cartographiques intégrées dans des systèmes d'information géographique. Le voisinage a été défini à l'aide de zones tampons (*buffers*) circulaires de différents rayons (1 km dans Carozza et coll., 2009 et Gomez-Barroso et coll., 2016 ; 100 m dans Malagoli et coll., 2016). Aucune association particulière n'était rapportée dans les études de Carozza et coll. et Malagoli et coll. Les résultats de l'étude menée par Gomez-Barroso et coll. en Espagne sont difficilement interprétables dans la mesure où l'adresse de résidence considérée était celle au moment du diagnostic pour les cas, à la naissance pour les témoins. Notons par ailleurs, que des associations positives ont été rapportées dans cette étude pour 11 groupes et sous-groupes de cancers de l'enfant et pour la plupart des cultures considérées (terres arables et terres irriguées, vergers, vignes, autres cultures).

En 1990, l'État de Californie a mis en place des registres d'utilisation de pesticides agricoles (*Pesticides Use Reporting*) qui permettent d'obtenir des informations sur les substances utilisées, les quantités appliquées, le type de culture sur laquelle les produits sont appliqués et les surfaces concernées. Ces informations, qui sont renseignées pour des secteurs de 1 mile², permettent d'estimer la quantité de pesticides utilisée à proximité du lieu de résidence des sujets inclus dans les études épidémiologiques (généralement à l'échelle des *census block* ou dans des zones tampons centrées sur les adresses de résidence de cas et de témoins). Dans trois études sur les cancers de l'enfant, les auteurs ont considéré 4 groupes toxicologiques, 4 classes chimiques et 7 substances actives particulières sélectionnées a priori du fait de leur utilisation importante et de leur potentiel toxique plus élevé (Reynolds et coll., 2002 ; Reynolds et coll., 2005a ; Reynolds et coll., 2005b). Dans deux autres études, une sélection plus large de pesticides a été faite (Rull et coll., 2009 ; Park et coll., 2020). Des regroupements en plusieurs classes toxicologiques, en familles de pesticides et en catégories basées sur les propriétés physicochimiques des substances ont été considérés (12 catégories dans Rull et coll., 2009, 15 dans Park et coll., 2020). Dans l'ensemble, aucune association n'a été mise en évidence de façon consistante dans ces études, un grand nombre de tests statistiques étant généralement considéré. En particulier, alors qu'une première étude rapportait une augmentation d'incidence des leucémies dans les *census block* ayant une utilisation plus importante de l'insecticide propargite

(Reynolds et coll., 2002), sans tendance statistiquement significative avec la quantité d'insecticide utilisée, cette association n'était pas observée pour les LAL, ni pour les leucémies non lymphoblastiques, dans une seconde étude réalisée sur la même période (Reynolds et coll., 2005b). Aucune association avec les autres substances n'était par ailleurs observée. En considérant un indicateur d'exposition moyenne aux pesticides agricoles basé sur l'historique résidentiel et les quantités de substances appliquées au voisinage des résidences, Rull et coll. ont rapporté également des associations positives avec les différents regroupements de substances, mais uniquement dans les catégories d'exposition intermédiaires. Dans les études de Reynolds et coll. (2005a) et Park et coll. (2020), les auteurs s'intéressaient à l'utilisation de pesticides agricoles à proximité du lieu de résidence à la naissance des enfants (études cas-témoins). Quelques associations positives ont été observées, sans qu'il y ait de concordance entre les deux études. Notons toutefois, qu'une association était suggérée pour le métam sodium avec une augmentation du risque de leucémies de l'enfant (LA sans distinction dans Reynolds et coll., 2005a, pour les LAM uniquement dans Park et coll., 2020) en cas d'utilisation plus importante de cette substance à proximité du domicile pendant la grossesse (zones tampons de 0,5 mile et 4 000 m de rayon, respectivement).

Au Danemark, une étude publiée récemment s'est intéressée à la survenue de leucémies et de tumeurs du système nerveux central chez des enfants nés sur la période 1996-2003 (96 841 naissances incluses), en lien avec la présence de cultures et d'animaux de ferme à proximité des domiciles des mères pendant la grossesse (Patel et coll., 2020b). Les auteurs ont estimé la surface en culture et le nombre d'animaux de ferme présents à proximité des adresses de résidence géolocalisées en considérant des zones tampons de différentes tailles (200 m à 2 000 m). À partir de données sur les ventes de pesticides disponibles sur la période d'étude et d'informations sur les usages de pesticides sur les cultures déclarées depuis 2011 par les agriculteurs, ils ont également estimé la quantité de pesticides appliquée sur les cultures situées à proximité de la résidence des femmes pendant la grossesse, en considérant 9 herbicides et un fongicide parmi les plus utilisés en 2011-2012. Avec 61 cas de leucémies diagnostiqués avant l'âge de 15 ans, entre 1996 et 2014, une association positive avec la présence de cultures dans les 500 m autour du domicile a été rapportée (HR = 1,2 ; IC 95 % [1,0-1,3] pour une augmentation de 10 ha de la surface en culture dans la zone tampon). Des associations positives étaient observées avec les surfaces en herbe, et les surfaces utilisées pour la culture des betteraves, des pois et du maïs, mais pas pour les céréales, le colza et les semences, qui sont les cultures les plus fréquentes. Le nombre d'animaux de ferme et la quantité de pesticides appliquée dans la zone tampon n'étaient par ailleurs pas associés au risque de leucémie chez l'enfant.

Conclusion des études récentes sur les leucémies aiguës de l'enfant

Les méta-analyses récentes confirment l'augmentation du risque de LA (LAL et LAM) chez les enfants lors d'une exposition maternelle aux pesticides pendant la grossesse liée à un usage domestique et lors d'une exposition pendant l'enfance. Ces études confirment également l'association positive observée précédemment avec l'exposition maternelle professionnelle pendant la grossesse et le risque de LAM. Une augmentation du risque de LAL est également suggérée en cas d'exposition professionnelle paternelle aux pesticides en période préconceptionnelle.

À l'heure actuelle, les études géographiques s'intéressant à la présence de cultures ou à la quantité de pesticides appliquée à proximité du domicile des enfants sont peu nombreuses et peu concluantes.

Tumeurs du système nerveux central de l'enfant

Résumé et conclusions de l'expertise collective Inserm de 2013

Le lien entre les pesticides et les tumeurs du SNC de l'enfant a été examiné dans l'expertise collective de 2013 en se reposant principalement sur une méta-analyse qui a regroupé les résultats de 19 études s'intéressant à l'exposition professionnelle des parents (Van Maele-Fabry et coll., 2013). Des associations positives ont été observées avec l'exposition professionnelle de la mère (méta OR = 1,39 ; IC 95 % [1,10-1,75] ; 6 études) et du père (méta OR = 1,19 ; IC 95 % [1,03-1,38] ; 13 études) principalement au cours de la période prénatale. Les analyses par sous-type de tumeurs du SNC suggéraient par ailleurs une augmentation du risque de tumeurs astrogliales, les résultats étant statistiquement non significatifs pour les tumeurs embryonnaires du SNC et les autres tumeurs gliales.

Sur la base de ces connaissances, l'expertise collective avait conclu à la présomption forte d'un lien entre l'exposition professionnelle aux pesticides du père et de la mère pendant la période prénatale et le risque de tumeurs du SNC chez l'enfant.

Nouvelles données épidémiologiques

Exposition professionnelle des parents aux pesticides

En 2016, une méta-analyse basée sur 3 études cas-témoins réalisées en France, Allemagne et Royaume-Uni n'a montré aucune association positive entre

l'exposition professionnelle des parents aux pesticides et le risque de tumeur du SNC chez l'enfant (Febvey et coll., 2016). Au contraire, les OR estimés dans cette étude étaient inférieurs à 1 pour l'exposition professionnelle paternelle aux pesticides (OR poolé = 0,71 ; IC 95 % [0,53-0,95]). L'exposition professionnelle était déterminée dans les 3 études à partir des intitulés des métiers occupés par les parents, codés selon 3 classifications différentes (classification internationale des métiers ISCO-68 dans l'étude française, classifications nationales KldB-88 et SOC-90 respectivement dans les études allemande et britannique). La prévalence de l'exposition paternelle était par ailleurs bien différente selon les études (11 % en Allemagne, 6 % en France, 2 % au Royaume-Uni) et les résultats concernant l'exposition professionnelle paternelle aux pesticides étaient très hétérogènes (indice d'hétérogénéité $I^2 = 68$ %). Finalement, les auteurs de ce travail considèrent leur résultat comme pouvant être un résultat faussement positif ou possiblement expliqué par l'association entre le métier du père et un tiers facteur qui reste à identifier et qui serait également associé au risque de tumeurs du SNC chez l'enfant.

L'étude de cohorte de naissance du consortium I4C mentionnée précédemment (Patel et coll., 2020a) ne montrait pas d'association entre l'exposition professionnelle paternelle aux pesticides pendant la grossesse et le risque de tumeurs du SNC chez l'enfant, les résultats étant toutefois peu informatifs du fait du faible nombre de cas exposés (HR = 0,71 ; IC 95 % [0,29-1,75] avec 5 cas exposés). De même, dans l'étude de cohorte suisse basée sur les recensements de population de 1990 et de 2000 (Coste et coll., 2020b), aucune association entre l'exposition professionnelle des parents aux pesticides et le risque de tumeur du SNC chez l'enfant n'était rapportée (339 cas diagnostiqués jusqu'en 2015, 20 cas au plus dans la catégorie « parent très vraisemblablement exposé professionnellement aux pesticides » ; HR = 0,8 ; IC 95 % [0,4-1,3] et HR = 0,7 ; IC 95 % [0,3-1,6] pour les expositions paternelle et maternelle, respectivement).

Exposition domestique aux pesticides

Le rôle de l'exposition aux pesticides due à des usages domestiques dans la survenue des tumeurs du SNC chez l'enfant a fait l'objet de deux méta-analyses récentes (Chen et coll., 2015 ; Van Maele-Fabry et coll., 2017). Nous ne présenterons que la méta-analyse réalisée par Van Maele-Fabry et coll. 2017, les études considérées dans Chen et coll. étant incluses dans cette méta-analyse. En considérant les résultats de 18 études publiées entre 1979 et 2016, les auteurs ont rapporté une association positive entre l'exposition domestique aux pesticides et le risque de tumeurs du SNC chez l'enfant

(méta OR = 1,26 ; IC 95 % [1,13-1,40]). Cette association était également observée lorsque les auteurs considéraient séparément l'exposition en période prénatale et pendant l'enfance. Les analyses par catégorie de pesticides montraient une association positive du même ordre de grandeur avec l'exposition aux insecticides (méta OR = 1,23 ; IC 95 % [1,06-1,42] ; 10 études) et aux herbicides (méta OR = 1,28 ; IC 95 % [0,97-1,70] ; 3 études). Par ailleurs, l'exposition domestique aux pesticides semblait associée au risque de gliomes (méta OR = 1,30 ; IC 95 % [1,09-1,55] ; 5 études), mais pas au risque de tumeurs cérébrales embryonnaires (méta OR = 1,07 ; IC 95 % [0,81-1,41] ; 4 études).

Récemment, à partir des données de deux études cas-témoins réalisées en population générale à l'échelle nationale (études ESCALE et ESTELLE, 437 cas de tumeurs malignes du SNC et 3 102 témoins), une équipe française a mis en évidence une association positive entre l'utilisation de pesticides par la mère durant la grossesse au domicile (variable binaire oui/non) et le risque de tumeur du SNC chez l'enfant (OR poolé = 1,4 ; IC 95 % [1,2-1,8]) (Vidart d'Egurbide Bagazgoitia et coll., 2018). Les pesticides utilisés par les mères étaient majoritairement des insecticides (prévalence 45 % chez les mères des cas *versus* 37 % chez les mères des témoins, OR poolé = 1,4 ; IC 95 % [1,2-1,8]), parfois associés à l'utilisation d'herbicides (prévalence 5,7 % chez les mères des cas *versus* 4,3 % chez les mères des témoins, OR poolé = 1,7 ; IC 95 % [1,1-2,8]).

Études sur la proximité de cultures

Une étude écologique a été réalisée aux États-Unis, à l'échelle des comtés, à partir des données de registres de cancers (25 registres et plus de 1 000 comtés) et de recensements agricoles (Carozza et coll., 2008). Sur la période 1995-2001, 4 318 cas de tumeurs du SNC ont été enregistrés, dont 348 dans les comtés à plus forte activité agricole (≥ 60 % de surface en cultures par rapport à la surface totale). Ces travaux ont mis en évidence une association positive entre l'incidence des tumeurs du SNC de l'enfant et la part de surface en cultures dans les comtés de résidence au moment du diagnostic (part de SAU par rapport à la superficie totale). Ainsi, une augmentation d'incidence de 30 % pour les tumeurs du SNC dans leur ensemble, 50 % pour les astrocytomes, a été observée dans les comtés ayant plus de 60 % de leur superficie en cultures, par rapport au taux d'incidence dans les comtés les moins agricoles (toutes tumeurs du SNC : RR = 1,3 ; IC 95 % [1,1-1,4] ; astrocytomes : RR = 1,5 ; IC 95 % [1,3-1,7]). Les auteurs se sont intéressés à 6 différents types de cultures, en considérant une approche binaire (présence de la culture dans le comté *versus* absence de cette culture

et SAU totale < 20 %). Seule la surface en avoine semblait associée à l'incidence des tumeurs du SNC chez l'enfant (RR = 1,1 ; IC 95 % [1,0-1,3]).

L'étude écologique conduite par Booth et coll. dans 6 États des États-Unis, quant à elle, ne montrait pas d'association entre l'incidence des tumeurs du SNC chez les enfants de moins de 5 ans (315 cas) et la surface en culture dans les comtés, aussi bien globalement (RRQ4 *versus* Q1 = 1,27 ; IC 95 % [0,83-1,94]) que par type de cultures (Booth et coll., 2015). De même, dans l'étude cas-témoins de Walker et coll., 2007, réalisée au Texas (752 cas, 3 487 témoins), le fait de résider au moment de la naissance dans un comté agricole (SAU > 50 % de la superficie totale) ne semblait pas associé au risque de développer une tumeur du SNC avant 15 ans (OR = 1,3 ; IC 95 % [0,9-1,8]). Ces résultats concordent avec ceux d'une étude de cohorte de naissance, menée également au Texas à l'échelle des comtés (Thompson et coll., 2008) et ceux d'une étude danoise s'intéressant à la présence de cultures dans des zones tampons centrées sur les adresses géolocalisées des mères pendant la grossesse (Patel et coll., 2020b). Dans cette dernière étude, les quantités de 9 herbicides et un fongicide utilisés à proximité des domiciles n'étaient pas non plus associées au risque de tumeur du SNC chez l'enfant. Seule une association avec la présence de bétail dans les 500 m était rapportée. Comme pour les LA, l'étude conduite en Espagne par Gomez-Barroso et coll., 2016, reprise de façon plus détaillée par Ramis et coll., 2017, montrait une association positive entre la part de surface en culture à proximité des lieux de résidence et le risque de tumeurs du SNC chez les enfants, globalement et pour tous les sous-types de tumeurs du SNC. Rappelons que dans cette étude l'adresse considérée est celle au moment du diagnostic pour les cas, à la naissance pour les témoins. Les résultats étaient toutefois inchangés lorsque les auteurs n'incluaient que les cas n'ayant jamais déménagé (Ramis et coll., 2017). Des associations positives avec plusieurs types de cultures (terres irriguées, oliviers, vergers, autres cultures) étaient également rapportées.

Deux études californiennes basées sur les informations des registres d'utilisation de pesticides ne montraient aucune association entre le risque de tumeurs du SNC chez l'enfant et l'utilisation de pesticides à proximité du lieu de résidence à la naissance (Reynolds et coll., 2005a) ou au diagnostic (Reynolds et coll., 2002). Dans ces études, 4 groupes toxicologiques, 4 classes chimiques et 7 substances actives particulières étaient considérés.

Conclusion des études récentes

Les études récentes sur le lien entre l'exposition aux pesticides et le risque de tumeurs du SNC chez l'enfant ont porté principalement sur l'exposition domestique aux pesticides (insecticides et herbicides) pendant la grossesse

et l'enfance. Des associations positives ont été rapportées de façon consistante, comme le montrent les résultats de la méta-analyse de Van Maele-Fabry et coll. et ceux de l'étude française publiés par Vidart d'Egurbide Bagazgoitia et coll. Ces résultats concernent les tumeurs du SNC dans leur ensemble, les études ne permettant pas d'établir des conclusions pour les différents sous-types.

Comme pour les leucémies, il est difficile de conclure sur le lien entre la proximité de cultures et l'incidence des tumeurs du SNC chez l'enfant.

Autres cancers de l'enfant

À l'heure actuelle, un nombre limité d'études se sont intéressées au lien entre l'exposition aux pesticides et le risque des cancers de l'enfant autres que les LA et les tumeurs du SNC. Parmi les études les plus récentes, figurent principalement les études écologiques évoquées précédemment (Walker et coll., 2007 ; Carozza et coll., 2008 ; Thompson et coll., 2008 ; Carozza et coll., 2009 ; Booth et coll., 2015 ; Gomez-Barroso et coll., 2016). Dans l'ensemble, ces études ne mettent pas en évidence de lien entre la présence de cultures à proximité du lieu de résidence et le risque de ces cancers chez l'enfant.

Les expositions professionnelles parentales et les expositions domestiques aux pesticides ont été étudiées dans quelques études que nous présentons brièvement ci-dessous. Des associations sont parfois suggérées, mais du fait de la rareté de ces cancers et donc des effectifs limités, d'autres travaux sont nécessaires pour pouvoir conclure sur le rôle de l'exposition aux pesticides.

Lymphomes

Une revue de littérature publiée en 1998 (Zahm et Ward, 1998), et sa mise à jour en 2007 (Infante-Rivard et Weichenthal, 2007), suggéraient une association positive entre l'exposition aux pesticides et le risque de lymphomes non hodgkiniens chez l'enfant. Ces résultats, souvent basés sur de petits effectifs, concernaient principalement l'exposition domestique avec toutefois des mesures d'exposition différentes selon les études (utilisation d'insecticides par la mère, traitements au domicile par des professionnels, résidence dans une ferme). Une association avec l'exposition professionnelle de la mère aux pesticides était également évoquée (Infante-Rivard et Weichenthal, 2007).

La méta-analyse récente de Chen et coll. montrait également une augmentation du risque de lymphomes en cas d'exposition domestique aux pesticides

pendant l'enfance (méta OR = 1,43 ; IC 95 % [1,15-1,78]) (Chen et coll., 2015). Notons que ce résultat, du même ordre de grandeur que celui rapporté pour les leucémies aiguës, était basé sur 3 études dont 2 étaient incluses dans la revue d'Infante-Rivard et Weichenthal. La troisième étude, menée en France, contribuait très majoritairement à la méta-analyse avec deux résultats distincts, l'un pour les lymphomes de Hodgkin et l'utilisation domestique de pesticides par la mère, l'autre pour les lymphomes non hodgkiniens et l'utilisation domestique de pesticides par la mère ou le père (Rudant et coll., 2007). Les enfants étaient considérés comme exposés dans cette étude si des pesticides avaient été utilisés par la mère au moins une fois pendant la grossesse ou par le père au moins une fois pendant ou après la grossesse.

Dans une étude britannique récente, qui incluait environ 5 000 cas et 5 000 témoins, l'exposition professionnelle du père aux produits agrochimiques n'était pas associée au risque de lymphomes, globalement et pour les principaux types de lymphomes (Bunch et coll., 2019). L'exposition était déterminée à partir des intitulés des emplois renseignés dans les registres de naissances et l'application d'une matrice emploi-exposition. Plus de 30 expositions professionnelles étaient considérées.

Plusieurs études suggèrent une association entre l'exposition domestique aux pesticides et le risque de lymphomes non hodgkiniens chez l'enfant, les effectifs étant toutefois assez limités. En conséquence, la présomption de lien est faible.

Neuroblastomes

En 2011, une méta-analyse a été publiée sur le rôle de l'exposition professionnelle paternelle aux pesticides dans la survenue de neuroblastomes chez l'enfant (Moore et Enquobahrie, 2011). Sept études cas-témoins et deux études de cohorte ont été incluses, et dans l'ensemble, aucune association n'a été mise en évidence (méta RR = 1,07 ; IC 95 % [0,79-1,45]). Le rôle des expositions professionnelles maternelles a été peu étudié.

Une étude cas-témoins incluant 538 cas de neuroblastomes diagnostiqués dans 139 hôpitaux aux États-Unis et Canada sur la période 1992-1994 (390 cas dans les analyses sur les pesticides) suggérait des associations positives avec l'utilisation domestique de pesticides à l'intérieur des habitations et dans les jardins (Daniels et coll., 2001). Les associations étaient observées pour les neuroblastomes âgés de plus d'un an et lorsque les deux parents avaient déclaré avoir utilisé des pesticides sur une période allant d'un mois avant la conception jusqu'au diagnostic. De même, une étude récente (Rios

et coll., 2017) incluant les cas de neuroblastomes diagnostiqués en France sur 4 années (357 cas) et 1 783 témoins de population générale a mis en évidence une augmentation du risque de ces cancers lors d'une utilisation de pesticides par la mère au moins une fois pendant la grossesse (OR = 1,5 ; IC 95 % [1,2-1,9]). Les auteurs rapportaient également une association positive avec l'exposition professionnelle aux pesticides pendant la grossesse (OR = 2,0 ; IC 95 % [1,0-4,0]), la prévalence de l'exposition étant toutefois très faible (3,6 % pour les cas, 1,6 % pour les témoins).

Rétinoblastomes

Une étude cas-témoins menée dans 9 centres de traitements aux États-Unis et au Canada sur la période 1998-2006 (Abdolahi et coll., 2013) s'est intéressée à l'exposition professionnelle du père avant la conception et le risque de rétinoblastome bilatéral sporadique chez l'enfant (135 cas et 245 témoins inclus dans les analyses). Des informations sur les emplois occupés, pendant 6 mois ou plus, dans les 10 années qui précèdent la conception, ont été recueillies par interview. Des scores d'exposition à plusieurs facteurs ont ensuite été estimés par des hygiénistes en fonction de la probabilité d'exposition, de la fréquence et de l'intensité. Une association positive avec l'exposition professionnelle du père aux pesticides était suggérée (pour les scores intermédiaires et plus élevés) en considérant les emplois occupés dans les 10 années (OR = 1,4 ; IC 95 % [0,9-2,3]) ou l'année (OR = 1,7 ; IC 95 % [0,9-3,3]) précédant la conception de l'enfant.

Dans une autre étude, basée sur 155 cas de rétinoblastomes et autant de témoins (Omidakhsh et coll., 2017), l'utilisation domestique de pesticides dans le mois précédant et pendant la grossesse semblait associée au risque de rétinoblastome de forme unilatérale (OR = 2,8 ; IC 95 % [1,1-6,7]). Dans cette étude, l'exposition domestique comprenait l'utilisation de pesticides par les parents en intérieur ou extérieur, l'application de traitements par des professionnels, l'utilisation de produits anti-poux sur les cheveux d'enfants, ou pour les animaux domestiques, l'utilisation de colliers ou shampooings contre les puces ou les tiques.

Conclusion

L'expertise collective Inserm de 2013 avait conclu à la présomption forte d'un lien entre le risque de LA chez l'enfant et l'exposition professionnelle et domestique aux pesticides de la mère pendant la grossesse, d'une part, l'exposition

domestique de l'enfant d'autre part. Les études récentes confirment ces résultats, l'augmentation du risque lié à l'exposition professionnelle maternelle semblant spécifique des LAM. Une augmentation du risque de LAL est également suggérée en cas d'exposition professionnelle paternelle aux pesticides en période préconceptionnelle (niveau de présomption moyen, tableau 9.I).

Le rôle de l'exposition professionnelle du père et de la mère aux pesticides dans la survenue des tumeurs du SNC chez l'enfant avait également été avancé avec une présomption forte dans l'expertise collective Inserm de 2013 (tableau 9.II). Une actualisation de ces connaissances ne semble pas pertinente, les études publiées depuis cette expertise étant très peu nombreuses et peu informatives. En effet, les études plus récentes portaient principalement sur l'exposition domestique aux pesticides. De manière consistante, une augmentation du risque de tumeurs du SNC chez l'enfant a été rapportée. Ces résultats concernent les tumeurs du SNC dans leur ensemble, les études ne permettant pas d'établir des conclusions fermes pour les différents sous-types.

Par ailleurs, sur la base des résultats de plusieurs études de petite taille, la présomption d'un lien entre l'exposition domestique aux pesticides et le risque de lymphomes non hodgkiniens chez l'enfant est faible (tableau 9.I).

Des associations positives avec l'exposition aux pesticides sont suggérées pour d'autres types de cancers de l'enfant (tumeurs embryonnaires, en particulier), mais l'état actuel des connaissances épidémiologiques ne permet pas de conclure de manière définitive.

Tableau 9.I : Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et les hémopathies malignes de l'enfant

Exposition	Effets	Présomption d'un lien
Exposition professionnelle maternelle aux pesticides (sans distinction) pendant la grossesse	Leucémies (LAM)	++ ^a
Exposition professionnelle paternelle aux pesticides (sans distinction) préconceptionnelle	Leucémies (LAL)	+
Exposition domestique (usages domestiques) aux pesticides (sans distinction) pendant la grossesse ou chez l'enfant	Leucémies (LAL et LAM)	++ ^b
Exposition domestique aux pesticides (sans distinction) pendant la grossesse ou chez l'enfant	Lymphomes non hodgkiniens	±

++ ^a d'après les résultats de deux méta-analyses en 2013 et d'une méta-analyse supplémentaire (Wigle et coll., 2009 ; Van Maele-Fabry et coll., 2010 ; Bailey et coll., 2014) ; renforce les résultats de 2013
+ d'après une méta-analyse (avec hétérogénéité entre les résultats des études) et une étude cas-témoins (Bailey et coll., 2014 ; Gunier et coll., 2017) Données nouvelles
++ ^b d'après les résultats de deux méta-analyses en 2013, et de trois méta-analyses supplémentaires (Turner et coll., 2010 ; Van Maele-Fabry et coll., 2011 ; Bailey et coll., 2015 ; Chen et coll., 2015 ; Van Maele-Fabry et coll., 2019) ; renforce les résultats de 2013
± d'après les résultats d'une méta-analyse de trois études (Chen et coll., 2015) et les résultats de plusieurs études de petite taille (revues dans Infante-Rivard et Weichenthal, 2007) Données nouvelles

Tableau 9.II : Présomption d'un lien entre exposition aux pesticides et tumeurs du système nerveux central de l'enfant

Exposition	Effets	Présomption d'un lien
Exposition professionnelle des parents aux pesticides (sans distinction) pendant la période prénatale	Tumeurs du système nerveux central	++ ^a
Exposition domestique (usages domestiques) aux pesticides (sans distinction) pendant la grossesse ou chez l'enfant	Tumeurs du système nerveux central	++ ^b

++ ^a d'après les résultats d'une méta-analyse (Van Maele-Fabry et coll., 2013) ; pas de nouvelles données informatives depuis l'expertise collective de 2013

++ ^b d'après les résultats de deux méta-analyses récentes (Chen et coll., 2015 ; Van Maele-Fabry et coll., 2017) Données nouvelles

RÉFÉRENCES

Abdolahi A, van Wijngaarden E, McClean MD, *et al.* A case-control study of paternal occupational exposures and the risk of childhood sporadic bilateral retinoblastoma. *Occup Environ Med* 2013 ; 70 : 372-9.

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 ; 137 : 2644-63.

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 ; 135 : 2157-72.

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 ; 14 : 82.

Bunch KJ, Kendall GM, Stiller CA, *et al.* Case-control study of paternal occupational exposures and childhood lymphoma in Great Britain, 1962-2010. *Br J Cancer* 2019 ;120 : 1153-61.

Carozza SE, Li B, Wang Q, *et al.* Agricultural pesticides and risk of childhood cancers. *Int J Hyg Environ Health* 2009 ; 212 : 186-95.

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 ; 116 : 559-65.

Chen M, Chang C-H, Tao L, *et al.* Residential exposure to pesticide during childhood and childhood cancers: a meta-analysis. *Pediatrics* 2015 ; 136 : 719-29.

Coste A, Goujon S, Faure L, *et al.* Agricultural crop density in the municipalities of France and incidence of childhood leukemia: An ecological study. *Environ Res* 2020a ; 187 : 109517.

Coste A, Bailey HD, Kartal-Kaess M, *et al.* Parental occupational exposure to pesticides and risk of childhood cancer in Switzerland: a census-based cohort study. *BMC Cancer* 2020b ; 20 : 819.

- Daniels JL, Olshan AF, Teschke K, *et al.* Residential pesticide exposure and neuroblastoma. *Epidemiology* 2001 ; 12 : 20-7.
- Febvey O, Schuz J, Bailey HD, *et al.* Risk of central nervous system tumors in children related to parental occupational pesticide exposures in three European case-control studies. *J Occup Environ Med* 2016 ; 58 : 1046-52.
- Gatta G, Botta L, Rossi S, *et al.* Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014 ; 15 : 35-47.
- 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 ; 15 : 18.
- Goujon S, Kyrimi E, Faure L, *et al.* Spatial and temporal variations of childhood cancers: Literature review and contribution of the French national registry. *Cancer Med* 2018 ; 7 : 5299-314.
- Gunier RB, Kang A, Hammond SK, *et al.* A task-based assessment of parental occupational exposure to pesticides and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Res* 2017 ; 156 : 57-62.
- Infante-Rivard C, Weichenthal S. Pesticides and childhood cancer: an update of Zahm and Ward's 1998 review. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007 ; 10 : 81-99.
- Inserm. *Pesticides : Effets sur la santé*. Collection Expertise collective. Paris : Inserm, 2013 : 1 001 p.
- 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 ; 219 : 742-8.
- Metayer C, Colt JS, Buffler PA, *et al.* Exposure to herbicides in house dust and risk of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2013 ; 23 : 363-70.
- Moore A, Enquobahrie DA. Paternal occupational exposure to pesticides and risk of neuroblastoma among children : a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2011 ; 22 : 1529-36.
- Omidakhsh N, Ganguly A, Bunin GR, *et al.* Residential pesticide exposures in pregnancy and the risk of sporadic retinoblastoma : A report from the Children's Oncology Group. *Am J Ophthalmol* 2017 ; 176 : 166-73.
- Park AS, Ritz B, Yu F, *et al.* Prenatal pesticide exposure and childhood leukemia – A California statewide case-control study. *Int J Hyg Environ Health* 2020 ; 226 : 113486.
- Patel DM, Jones RR, Booth BJ, *et al.* Parental occupational exposure to pesticides, animals and organic dust and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors: Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C). *Int J Cancer* 2020a ; 146 : 943-52.
- Patel DM, Gyldenkaerne S, Jones RR, *et al.* Residential proximity to agriculture and risk of childhood leukemia and central nervous system tumors in the Danish national birth cohort. *Environ Int* 2020b ; 143 : 105955.

- Ramis R, Tamayo-Uria I, Gómez-Barroso D, *et al.* Risk factors for central nervous system tumors in children: New findings from a case-control study. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0171881.
- Reynolds P, Behren J von, Gunier RB, *et al.* Agricultural pesticide use and childhood cancer in California. *Epidemiology* 2005a ; 16 : 93-100.
- Reynolds P, Behren J von, Gunier R, *et al.* Agricultural pesticides and lymphoproliferative childhood cancer in California. *Scand J Work Environ Health* 2005b ; 31 Suppl 1 : 46-54 ; discussion 5-7.
- Reynolds P, Behren J von, Gunier RB, *et al.* Childhood cancer and agricultural pesticide use: an ecologic study in California. *Environ Health Perspect* 2002 ; 110 : 319-24.
- Rios P, Bailey HD, Lacour B, *et al.* Maternal use of household pesticides during pregnancy and risk of neuroblastoma in offspring. A pooled analysis of the ESTELLE and ESCALE French studies (SFCE). *Cancer Causes Control* 2017 ; 28 : 1125-32.
- Rudant J, Menegaux F, Leverger G, *et al.* Household exposure to pesticides and risk of childhood hematopoietic malignancies : The ESCALE study (SFCE). *Environ Health Perspect* 2007 ; 115 : 1787-93.
- Rull RP, Gunier R, Behren J von, *et al.* Residential proximity to agricultural pesticide applications and childhood acute lymphoblastic leukemia. *Environ Res* 2009 ; 109 : 891-9.
- Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LAG, *et al.* International incidence of childhood cancer, 2001-10: a population-based registry study. *Lancet Oncol* 2017 ; 18 : 719-31.
- 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 ; 7 : 45.
- Turner MC, Wigle DT, Krewski D. Residential pesticides and childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2010 ; 118 : 33-41.
- Van Maele-Fabry G, Gamet-Payrastre L, Lison D. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *Int J Hyg Environ Health* 2019 ; 222 : 49-67.
- Van Maele-Fabry G, Gamet-Payrastre L, Lison D. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumors: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2017 ; 106 : 69-90.
- Van Maele-Fabry G, Hoet P, Lison D. Parental occupational exposure to pesticides as risk factor for brain tumors in children and young adults: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2013 ; 56 : 19-31.
- Van Maele-Fabry G, Lantin A-C, Hoet P, *et al.* Residential exposure to pesticides and childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2011 ; 37 : 280-91.

Van Maele-Fabry G, Lantin A-C, Hoet P, *et al.* Childhood leukaemia and parental occupational exposure to pesticides: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2010 ; 21 : 787-809.

Vidart d'Egurbide Bagazgoitia N, Bailey HD, Orsi L, *et al.* Maternal residential pesticide use during pregnancy and risk of malignant childhood brain tumors : A pooled analysis of the ESCALE and ESTELLE studies (SFCE). *Int J Cancer* 2018 ; 142 : 489-97.

Walker KM, Carozza S, Cooper S, *et al.* Childhood cancer in Texas counties with moderate to intense agricultural activity. *J Agric Saf Health* 2007 ; 13 : 9-24.

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

Zahm SH, Ward MH. Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998 ; 106 : 893-908.