

EXPOSITION AU BENZÈNE ET RISQUE DE LEUCÉMIE DE L'ENFANT : SYNTHÈSE DE LA LITTÉRATURE

Analyse rédigée par Laurence Nicolle-Mir - Vol 15 - n° 4 – Juillet-Août 2016

Ce travail de revue et de méta-analyse de la littérature épidémiologique conforte l'hypothèse d'un lien entre l'exposition au benzène et la leucémie de l'enfant, en mettant en évidence des excès de risque pour différentes métriques d'exposition, plus marqués pour la leucémie aiguë de type myéloblastique.

This review and meta-analysis of the epidemiological literature confirms the hypothesis of an association between exposure to benzene and childhood leukemia. It shows excess risk for various exposure metrics, most marked for acute myeloid leukemia.

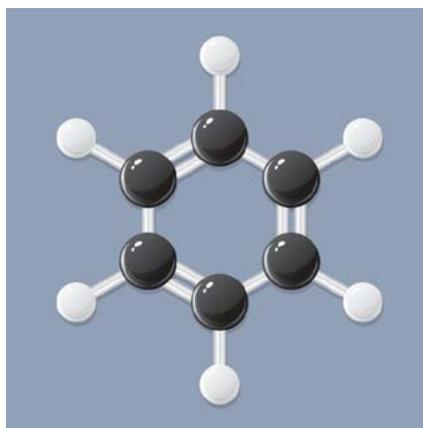
L'exposition anté- et post-natale au benzène peut être due à l'exposition professionnelle des parents, à l'utilisation domestique de produits contenant du benzène, à la proximité d'une station-service ou d'un garage automobile, ou encore à la pollution atmosphérique liée au trafic. Ces différentes sources d'exposition au benzène ont été considérées dans cette revue de la littérature sur la leucémie de l'enfant.

La recherche, dans plusieurs bases de données, d'articles publiés dans des revues à comité de lecture, a été effectuée indépendamment par deux auteurs, qui ont sélectionné les données les plus pertinentes à extraire pour différentes méta-analyses. Au total, 35 études répondant aux critères

d'inclusion ont été retenues, dont 17 ayant examiné l'effet de l'exposition professionnelle de la mère et/ou du père, trois études sur l'utilisation domestique de produits contenant du benzène, 12 études ayant estimé l'effet de l'exposition à la pollution liée au trafic, et trois études celui de la proximité résidentielle de stations-service. Toutes étaient de type cas-témoins, le nombre de cas exposés étant inférieur à 10 dans 15 études, d'une à plusieurs dizaines dans 12 autres, et d'une à plusieurs centaines dans les huit restantes. La plupart avaient pris en compte le sexe et l'âge comme facteurs d'appariement et/ou d'ajustement, et certaines avaient considéré la consommation de tabac et le statut socio-économique en tant que possibles facteurs de confusion.

EXPOSITION PROFESSIONNELLE ET DOMESTIQUE

Les 20 études sur l'exposition professionnelle ou domestique au benzène, publiées entre 1987 et 2014, provenaient principalement d'Amérique du Nord ($n = 8$) et d'Europe ($n = 7$). L'exposition professionnelle avait été estimée sur la base des titres des postes successivement occupés (la probabilité et le niveau d'exposition étant déterminés par des experts ou par l'application de matrices emploi-exposition) ou, comme pour l'exposition domestique, par des questions sur le contact avec des produits contenant du benzène, des solvants et des produits pétroliers. Neuf études avaient ciblé la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) et cinq autres étaient focalisées sur la leucémie aiguë myéloblastique (LAM), plus rare mais aussi plus souvent létale,



pour laquelle un lien avec l'exposition professionnelle a été établi chez l'adulte. Cinq autres études portaient sur les leucémies en général et une dernière sur les hémopathies malignes (qui comptent une plus forte proportion de leucémies que de lymphomes). Des résultats concernant spécifiquement la LAL étaient disponibles dans cinq de ces études et une fournissait des résultats pour la LAM, portant respectivement à 14 et six le nombre d'études incluses dans les méta-analyses pour ces deux types de leucémie.

Seize études rapportaient un risque global plus élevé en cas d'exposition professionnelle des parents ou d'utilisation domestique de produits contenant du benzène (risque relatif [RR] supérieur à 1) et cet excès de risque était statistiquement

significatif dans huit études. Le RR combiné est égal à 1,96 (IC₉₅ : 1,53-2,52) et l'estimation ne change pas après exclusion de l'étude dans une population mixte d'hémopathies malignes. L'hétérogénéité n'est pas significative ($\chi^2 = 28,4$ %, $p = 0,08$). Les méta-analyses en fonction du type de leucémie aboutissent à un RR plus élevé pour la LAM (égal à 2,34 [1,72-3,18]) que pour la LAL (RR = 1,57 [1,21-2,05]), avec une hétérogénéité entre les études particulièrement faible pour la LAM ($\chi^2 = 2,08$ %, [$p = 0,84$] *versus* 24,7 % pour la LAL, [$p = 0,03$]). Les autres analyses montrent que le RR de leucémie (tous types confondus) est plus élevé pour une exposition de la mère (RR = 1,96 [1,39-2,78] à partir des données de 13 études) que pour une exposition du père (RR = 1,23 [1,07-1,41], 14 études). Par ailleurs, le RR est plus important quand c'est l'exposition professionnelle au benzène et pas aux solvants en général qui a été estimée

(pour l'exposition maternelle par exemple : RR = 1,71 [0,91-3,24] *versus* 1,17 [0,84-1,63]), et quand la fenêtre d'exposition considérée est la vie intra-utérine (RR = 2,06 [1,41-3,02]) par rapport à la pré-conception (définie comme la période précédant la naissance d'au moins deux ans : RR = 1,32 [0,84-2,08] pour une exposition maternelle), à la péri-conception (RR = 1,29 [0,97-1,71]) et à la période post-natale (RR = 1,51 [0,99-2,3]). Enfin, l'ajustement sur le tabagisme ou un indicateur du statut socio-économique (respectivement huit et 13 études) renforce l'association, le RR étant alors égal à 1,94 (intervalle de confiance allant de 1,3 à 2,9 avec l'ajustement sur le tabagisme et de 1,5 et 2,51 avec l'ajustement sur le statut socio-économique).

Les tests d' Egger et de Begg, ainsi que le *funnel plot*, ne mettent pas en évidence de biais de publication.

EXPOSITION AU TRAFIC ET PROXIMITÉ D'UNE STATION-SERVICE

Neuf des 12 études passées en revue avaient été réalisées en Europe et les quatre autres provenaient d'Amérique du Nord. Cinq avaient utilisé des indicateurs d'exposition relativement simples (densité du trafic à proximité de la résidence) et les sept autres une méthode de mesure ou de modélisation de la pollution. Le risque relatif combiné est égal à 1,48 (IC₉₅ : 1,1-1,99, ; $\chi^2 = 27,5$ %, $p < 0,01$). Comme précédemment, il est plus important pour la LAM (RR = 2,07 [1,34-3,2] à partir de quatre études sans hétérogénéité) que pour la LAL (RR = 1,49 [1,07-2,08] à partir de sept études avec une hétérogénéité significative [$p = 0,02$]). Il est également plus élevé quand la méthode d'évaluation de l'exposition est plus fine que la densité du trafic (RR = 1,70 [1,16-2,49] *versus* 0,97 [0,82-1,15]), quand c'est l'adresse au moment du diagnostic qui est utilisée (RR = 1,46 [1,03-2,08] *versus* 0,92 [0,73-1,17] pour l'adresse de naissance) et dans les études américaines (RR = 2,02 [1,2-3,38] *versus* 1,35 [0,95-1,93] pour les études européennes). La proximité d'une station-service n'est pas associée à une augmentation significative du risque de leucémie (RR = 1,59 [0,7-3,62], à partir de trois études).

Le *funnel plot* suggère la possibilité d'un biais de publication pour les sept études sur la pollution atmosphérique, mais la représentation s'équilibre après exclusion de la plus vaste et les tests de Begg et d'Egger ne sont pas parlants.

D'autres biais grèvent cette littérature, qui découlent en particulier de l'évaluation indirecte et rétrospective de l'exposition. De plus, d'autres agents toxiques et possiblement cancérigènes co-existent avec le benzène dans l'environnement chimique professionnel et domestique, comme dans

le mélange de polluants atmosphériques. La probabilité que le benzène soit responsable des associations observées est toutefois renforcée par le fait que ces associations sont retrouvées pour différentes situations d'exposition, ainsi que par l'existence de données expérimentales et mécanistiques soutenant la plausibilité d'un effet leucémogène.

À la lumière de cette revue de la littérature, il apparaît important d'affiner l'évaluation de l'exposition pour la focaliser sur le benzène, de distinguer chaque type de leucémie, et d'étudier plus particulièrement le rôle de l'exposition *in utero*.

Publication analysée : Carlos-Wallace FM, Zhang L, Smith MT, Rader G, Steinmaus C. Parental, *in utero*, and early-life expo-sure to benzene and the risk of childhood leukemia: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2016; 183: 1-14.

doi: [10.1093/aje/kwv120](https://doi.org/10.1093/aje/kwv120)

Office of environmental health hazard assessment, Oakland, États-Unis.