



34. LEUCEMIES

1. Introduction

Les leucémies sont des affections hématologiques malignes, liées aux cellules de la moelle osseuse qui donnent naissance aux globules blancs (1). Dans la moelle osseuse, on trouve les cellules précurseurs des globules rouges (les érythroblastes), les cellules précurseurs des plaquettes (les mégacaryocytes) et les cellules à l'origine des globules blancs (on parle de lymphoblastes pour celles qui donnent naissance aux lymphocytes et de myéloblastes pour les cellules qui aboutissent aux granulocytes et monocytes). Lors d'une leucémie, il y a prolifération incontrôlée des précurseurs des globules blancs. Selon le type de ces précurseurs, on distingue les leucémies lymphoïdes (si ce sont les lymphoblastes qui sont touchés) et les leucémies myéloïdes (pour les myéloblastes).

Comme la prolifération de cellules envahit la moelle osseuse, elle empêche la fabrication normale des autres cellules sanguines. Les répercussions des leucémies n'ont donc pas lieu uniquement sur les globules blancs mais aussi sur le nombre de globules rouges et de plaquettes.

Les leucémies peuvent se présenter de manière chronique (lorsque les cellules parviennent à atteindre leur maturité) ou aiguës (avec alors déversement de cellules immatures dans le sang). C'est pourquoi on décrit généralement 4 types de leucémies : les leucémies lymphoïdes chroniques, les leucémies myéloïdes chroniques, les leucémies aiguës lymphoblastiques et les leucémies aiguës myéloblastiques. Même si cette distinction est réductrice au vu de l'hétérogénéité réelle des leucémies (2), elle prend toute son importance tant au niveau de l'évolution clinique et de la prise en charge de chacune de ces leucémies que de leurs causes potentielles.

2. Symptômes, diagnostic et traitements

2.1. Symptomatologie

Les leucémies lymphoïdes chroniques (LLC) surviennent le plus souvent après 60 ans et touchent nettement plus d'hommes que de femmes. Elles sont liées à une accumulation anormale de la lignée lymphoïde avec un taux anormalement élevé de lymphocytes matures dans le sang et parfois dans les ganglions. Elles débutent généralement de manière insidieuse et peuvent passer longtemps inaperçues. Progressivement, des manifestations peuvent apparaître comme de la fatigue, des adénopathies (augmentation de volume des ganglions) du cou, des creux axillaires, des creux inguinaux. Une augmentation des amygdales, de la rate (splénomégalie) ou du foie (hépatomégalie) peut également survenir. Une pneumopathie récidivante, une tuberculose ou un zona sont des complications infectieuses révélatrices. Mais le plus souvent, la découverte de ce type de leucémie est fortuite et suit une prise de sang avec numération de la formule sanguine.

Les leucémies myéloïdes chroniques (LMC) s'observent principalement chez les personnes d'âge moyen. Elles ne se manifestent en général pas avant 30 ans et l'âge médian des patients au moment du diagnostic est de 45 ans. Le terme myéloïde évoque la prolifération des globules blancs de la série des «granulocytes» (polynucléaires). Elles sont associées à une anomalie chromosomique précise (le chromosome de Philadelphie) où une partie du chromosome 22 se fixe sur le chromosome 9. Les manifestations de ce type de leucémies peuvent être très discrètes pendant longtemps. La fatigue, une fièvre inexplicable, une pesanteur abdominale et parfois une splénomégalie voire une hépatomégalie peuvent apparaître. Le diagnostic repose souvent sur une numération de la formule sanguine montrant une élévation importante du taux de leucocytes, associée à la présence de cellules normalement présentes dans la moelle mais pas dans le sang.

Les leucémies lymphoïdes aiguës (LLA) touchent principalement les enfants et les jeunes adultes. Elles se traduisent par une altération de l'état général, des angines et bronchites à répétition, des saignements de nez, de gencives, des hématomes récidivants, une augmentation de volume des ganglions lymphatiques et des douleurs osseuses.

Les leucémies myéloïdes aiguës (LMA) peuvent survenir à tout âge. Elles font suite à un blocage de la différenciation des cellules précurseurs de la lignée myéloïde (3), donc celles devant normalement se transformer en granulocytes, monocytes, plaquettes ou globules rouges.



Apparaît alors une prolifération de cellules jeunes, pouvant envahir la moelle osseuse mais aussi des sites extramédullaires comme la rate, les ganglions lymphatiques, la peau ou le système nerveux. Les symptômes de ce type de leucémies peuvent être liés à une anémie avec pâleur, fatigue et plus rarement des troubles de la pression sanguine. La diminution du nombre des globules blancs (neutropénie) peut augmenter le risque d'infection bactérienne invasive tandis que la diminution du nombre de plaquettes (thrombocytopenie) peut entraîner l'apparition de petites hémorragies cutanées ou muqueuses (pétéchies ou purpura), voire des saignements importants. Des douleurs osseuses peuvent également apparaître, de même que des adénopathies et une hépatosplénomégalie (3).

2.2. Diagnostic

Le diagnostic de leucémie repose par définition sur une numération de la formule sanguine. Celle-ci consiste en un examen microscopique et un comptage des éléments du sang, prélevés par une simple prise de sang.

En cas de LLC, la numération montre un taux très élevé de lymphocytes (toujours supérieur à 4500/mm³) normaux et monomorphes, persistant sur plusieurs semaines (4). La ponction de moelle osseuse n'est pas nécessaire au diagnostic dans ce cas. Une anémie et une thrombocytopenie sont également possibles.

Pour les LMC, outre la numération de la formule sanguine, un myélogramme (examen de la moelle osseuse) est indispensable pour confirmer le diagnostic. Ce dernier montre une grande densité de cellules, majoritairement de type granulocytes (hyperplasie granulocytose).

Un examen des chromosomes sera nécessaire pour révéler la présence d'un chromosome anormal (translocation t 9;22), ce qui est le cas dans 90% des cas. Cela peut se faire par prise de sang, voire éventuellement sur un prélèvement de moelle osseuse.

Le diagnostic des LLA repose sur une numération de la formule sanguine montrant des anomalies majeures (anémie, granulopénie, thrombocytopenie et surtout une prolifération de la lignée lymphocytaire avec présence de lymphoblastes). Un examen de la moelle osseuse (myélogramme) est nécessaire pour révéler l'envahissement massif de la moelle par les cellules malignes.

Concernant les LMA, la numération de la formule sanguine peut montrer soit un taux très élevé de globules blancs, avec des formes jeunes anormales, soit une leucopénie, c'est-à-dire un taux très bas de leucocytes, accompagnée d'un taux bas de plaquettes (thrombocytopenie) et de globules rouges (anémie). Le diagnostic sera confirmé par la vision d'un envahissement de cellules malignes à l'examen de la moelle osseuse.

2.3. Traitement et prévention

Les traitements actuels ont permis une réduction remarquable du taux de mortalité, principalement pour les leucémies lymphoblastiques de l'enfant, dont le taux de guérison atteint près de 80 %. Mais ces traitements sont en général très lourds. Ils diffèrent nettement selon l'âge du patient (il faut distinguer d'emblée les traitements pédiatriques et les traitements chez les adultes), selon le type de leucémie, les caractéristiques des cellules leucémiques (nombre dans le sang, marqueurs de membranes, anomalies chromosomiques, etc.).

Pour les LLC, les traitements dépendent du degré d'évolution de la maladie : soit, celle-ci est asymptomatique (stade A) et on surveille simplement l'évolution ; soit il y a moins de 3 aires ganglionnaires atteintes (stade B) ou atteinte ganglionnaire diffuse avec anémie et chute des plaquettes (stade C), et on lance un traitement basé sur une chimiothérapie.

Dans les LMC, comme l'évolution peut se faire vers le passage à une forme aiguë (avec irruption de cellules immatures dans le sang), le traitement doit être d'emblée agressif. Certains médicaments ciblés sont particulièrement efficaces dans ce type de leucémies. Une greffe de moelle peut être proposée dans certains cas, chez des sujets jeunes.

Le traitement des LLA est basé sur une chimiothérapie associant plusieurs produits différents. Il se déroule en plusieurs phases. On distingue la phase d'induction qui vise la destruction des cellules malignes et la phase de prévention des rechutes (5). Cette phase peut faire appel à une chimiothérapie par voie orale (traitement d'entretien) ou par perfusion, une radiothérapie ou une greffe de moelle. Une surveillance (à la recherche d'éventuelle rechute) sera effectuée pendant 5 ans.

Concernant les LMA, le traitement est également basé sur une chimiothérapie utilisant plusieurs produits et sur une greffe de moelle (5).



Par ailleurs, le traitement se doit de prendre en charge les effets de l'atteinte des lignées sanguines. Ainsi, pour améliorer les problèmes de coagulation, une transfusion de plaquettes ou de plasma peut être envisagée. Face à une neutropénie fébrile, la mise en place d'une antibiothérapie à large spectre est conseillée. Une hydratation et de l'allopurinol peuvent diminuer le syndrome de lyse tumorale. L'utilisation d'un filtre HEPA permet de réduire le risque d'infection à *Aspergillus* si cela échoit (3). Une équipe pluridisciplinaire est indispensable pour pouvoir tenir compte de ces différents aspects : traitement de la maladie elle-même, prévention et traitement des complications, prise en charge psycho-sociale du malade et de sa famille, poursuite de la scolarité si possible chez les enfants, etc.

3. Etiologie

L'étiologie des leucémies est connue dans moins de 10% des cas et les recherches vont bon train en la matière. Comme la plupart des cancers, les leucémies sont d'origine multifactorielle. Parmi les facteurs causaux, on trouve certaines susceptibilités génétiques, des antécédents de traitements anticancéreux et certains virus. Au niveau environnemental, le rôle des radiations ionisantes et du benzène est établi mais d'autres hypothèses sont soulevées comme les pesticides, le tabagisme passif, les solvants chlorés, etc (6).

Les facteurs étiologiques principaux sont passés en revue ci-dessous, Deux sub-divisions ont été créées de façon à apporter une distinction entre ce qui est clairement établi et ce qui est encore hypothétique. Ces catégories ne sont cependant pas exclusives. En effet, la démonstration du rôle causal d'un élément est parfois limitée à certaines conditions précises telles le type de public touché (les enfants, les travailleurs...) ou le type de leucémie par exemple. Le rôle causal est donc établi mais dans certaines conditions seulement. Dans les paragraphes qui suivent, on retrouve dès lors des facteurs reconnus comme cause de leucémie mais avec parfois certains bémols relatifs au type de population ou de leucémie concernées.

Notons encore que, dans la littérature, les expositions in utero et dans la petite enfance sont particulièrement investiguées. Les enfants diffèrent en effet profondément des adultes que ce soit au niveau de la physiologie, du métabolisme, de la croissance, du développement ou du comportement et il existe des moments critiques où une interférence entre l'organisme et un élément toxique peut avoir un impact structurel et fonctionnel important et durable (7). Le moment de l'exposition aux différents facteurs incriminés dans le développement des leucémies est dès lors essentiel en pédiatrie (2).

3.1. Facteurs reconnus

3.1.1. Les susceptibilités génétiques et anomalies chromosomiques

Une histoire familiale est retrouvée dans certains cas de leucémies, notamment de LLC et de LLA et le rôle de la génétique est un sujet de recherche important dans les leucémies.

L'anémie de Fanconi, le syndrome de Down, le syndrome de Bloom et la neurofibromatose de type I sont par exemple des facteurs de risque de LMA (3). Une anomalie chromosomique, connue sous le nom de chromosome Philadelphie, est à l'origine de la LMC.

3.1.2. Les traitements anticancéreux antérieurs

Les agents alkylants et les inhibiteurs de la topoisomérase II sont tous deux associés à un pic d'incidence ultérieur de LMA (3).

3.1.3. Les radiations ionisantes

Les radiations ionisantes sont des rayonnements capables de provoquer une ionisation des atomes ou des molécules des milieux matériels traversés. Ils sont donc capables de provoquer des lésions au niveau de l'ADN cellulaire (patrimoine génétique de nos cellules)

Les effets biologiques produits par ces radiations dépendent de différents facteurs tels que la nature du rayonnement, la dose ou le mode d'irradiation (contamination interne ou externe) (8). On distingue en général les rayonnements directement ionisants (particules alpha, particules bêta, électrons, protons ou ions lourds accélérés...) et les rayonnements indirectement ionisants (rayons gamma, rayons X, neutrons et rayonnements électromagnétiques suffisamment énergétiques).

Les radiations ionisantes sont considérées comme causes certaines de leucémies, tant chez les adultes que chez les enfants (6). Plusieurs publications récentes font un lien entre une exposition à des radiations et le risque de développer (voire de mourir) d'une leucémie.



Ces publications portent cependant le plus souvent sur des expositions professionnelles. Ainsi, il est établi que l'exposition aux radiations ionisantes peut entraîner chez les travailleurs des leucémies myéloïdes (aiguës et chroniques) ou, plus rarement, les leucémies lymphoïdes aiguës (9). Les LLC sont, elles, habituellement considérées comme non radiogéniques même si certaines études infirment ce constat (10).

Chez les enfants, les radiations ionisantes sont la seule cause environnementale démontrée de leucémie, principalement de LMA. Le terme « environnemental » n'évoque que rarement dans ce cadre une exposition au milieu ambiant. La plupart des études portent en effet sur une exposition aux rayonnements émis lors de radiographie ou radiothérapie. Le risque lié aux radiations ionisantes dépend de la dose, de la durée de l'exposition et de l'âge de la victime au moment de l'exposition (11). A ce propos, il est habituel de distinguer les expositions avant la conception, pendant la grossesse et après la naissance. Au niveau préconceptionnel, l'exposition maternelle d'origine professionnelle ne semble pas liée à une augmentation de leucémie chez les enfants. Par contre, l'association entre une exposition paternelle à des radiations ionisantes, qu'elles soient d'origine professionnelles ou médicales, et les leucémies chez les enfants est décrite, quoique controversée. Concernant les expositions survenant pendant la grossesse, depuis les années 50, on suspecte qu'une exposition in utero à des radiations ionisantes utilisées lors d'une radiographie (surtout au niveau de l'abdomen et du bassin) peut augmenter le risque de leucémie. Le risque serait lié à la dose (et donc au nombre de radiographies) (2). Une revue récente de la littérature (12) remet ce constat en question mais cela pourrait être lié à une diminution du risque au fil du temps vu les moindres doses utilisées en radiologie ces dernières années et le remplacement des radiographies par l'échographie pendant la grossesse (11). Enfin, en postnatal, il a été démontré que les enfants soumis aux retombées des bombes atomiques de la deuxième guerre mondiale avaient un risque plus élevé de leucémie (11). Par contre, le lien entre les leucémies pédiatriques et les irradiations postnatales (en thérapie comme en imagerie médicale) est largement controversé (2, 12). La possibilité d'une augmentation de risque de leucémies infantile par exposition aux rayons gamma émis par le radon a également été évoquée mais sans que cela n'ait pu être confirmé (13).

3.1.4. Le benzène

Le benzène est un liquide incolore, inflammable, d'odeur aromatique (pour une concentration de 5 ppm) (14). Il est largement utilisé dans l'industrie comme intermédiaire de synthèse dans la fabrication de nombreux produits (résines, pesticides, colorants, détergents, produits pharmaceutiques, élastomères etc.), comme agent d'extraction pour les parfums, dans les laboratoires d'analyse et de recherche. Il est par ailleurs formé lors de combustion incomplète de produits fossiles et est utilisé comme additif à l'essence. Comme il peut aisément s'évaporer à température ambiante, on peut le retrouver dans l'atmosphère en diverses circonstances. Les sources principales de benzène atmosphérique sont, en Europe, les combustions industrielles, l'industrie pétrochimique mais aussi la circulation automobile (de par les gaz d'échappement et les émissions des réservoirs d'essence) et les autres combustions incomplètes (telles que les foyers domestiques ou la fumée de cigarette).

Le benzène est classé comme cancérogène certain chez l'homme (catégorie 1 de l'IARC) (15). Sa génotoxicité pour la moelle osseuse a été évoquée pour la première fois il y a un siècle et son rôle dans le développement de leucémies (surtout de LMA) chez les adultes soumis à une exposition professionnelle est reconnu depuis le début des années 80 (2).

Chez les travailleurs, une relation dose-effet a été mise en évidence entre l'importance de l'exposition en ppm/mois et l'incidence des leucémies. Par contre, le rôle des pics maximum d'exposition, de l'âge de la première exposition au benzène, de la durée d'exposition et du délai écoulé entre le début de l'exposition et l'apparition de la maladie n'a pas été démontré (14). Tous les types de leucémies semblent concernés.

Chez les enfants, le lien entre le risque de leucémies et l'exposition au benzène est considéré comme fort, particulièrement pour les LMA (11). Ce lien est évoqué dans plusieurs circonstances : en cas d'exposition professionnelle parentale à des solvants contenant du benzène, en cas de domicile situé à proximité de stations d'essence ou de garages de réparation de véhicules, en cas de domicile situé dans des zones soumises à des effluents atmosphériques industriels, principalement des dérivés du pétrole (2). Cependant, les études effectuées à proximité de raffineries pétrolières ou de zones de grand trafic routier sont contradictoires (16).



3.2. Facteurs possibles

3.2.1. Les radiations non ionisantes

Les radiations non ionisantes comprennent les rayons ultraviolets et les champs électromagnétiques de fréquences basses voire extrêmement basses. Elles sont considérées comme des causes potentielles de leucémies par de nombreux auteurs, y compris de LLC (10).

Les champs magnétiques à fréquences extrêmement basses (liés à la production, au transport, à la distribution et à l'usage du courant électrique) sont classés comme des cancérigènes possibles par l'IARC (catégorie 2B) (15). Plusieurs études effectuées auprès de travailleurs du chemin de fer ont montré une association entre l'exposition à des champs électromagnétiques et les leucémies myéloïdes ou lymphoïdes chroniques (10). Au niveau de la population générale, les études sont plus rares. Les adultes vivant près de lignes à haute tension pourraient avoir un risque plus élevé de LLC mais sans que cela soit confirmé (10).

Chez les enfants, plusieurs instances officielles évoquent la possibilité d'un lien entre le risque de leucémies pédiatriques et l'exposition à des champs magnétiques d'extrêmement basse fréquence (supérieur à $0,4 \mu\text{T}$) en postnatal mais signalent l'importance d'exclure les biais de sélection avant de considérer cette hypothèse comme vraie (2, 17). Par ailleurs, le mécanisme par lequel ils pourraient causer une leucémie n'est pas compris (13).

3.2.2. Le tabac

Le fait de fumer est lié à une augmentation modérée de leucémies, notamment de la LMA (18). Chez les enfants, le rôle du tabagisme de la mère ou du père reste controversé dans l'apparition de leucémies, y compris le tabagisme de la mère pendant la grossesse (2). La tendance des mères à minimiser leur tabagisme, le manque de mesure d'exposition exacte au tabac, la non prise en compte de facteurs confondants sont autant de raisons pouvant expliquer des résultats contradictoires et devraient être pris en compte dans les études ultérieures. Le rôle du tabagisme paternel avant la conception dans le risque de LLA pédiatrique vient récemment d'être évoqué et devrait être approfondi (19).

Par ailleurs, le tabac est une source importante de benzène dans l'air intérieur et la concentration médiane de benzène peut atteindre jusque $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ au domicile de fumeurs (contre $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ chez les non fumeurs) (20).

3.2.3. Les pesticides

Le terme pesticide renferme de nombreuses catégories d'agents chimiques pouvant agir comme insecticide, fongicide, herbicide, rodenticide, acaricide, etc. L'être humain peut y être exposé de diverses manières : lors des activités professionnelles, lors des activités de jardinage, par les activités agricoles effectuées dans l'entourage, lors de leur utilisation au domicile ou encore par ingestion de produits alimentaires contaminés.

Plusieurs études ont montré une élévation du risque de LLC chez les fermiers, suggérant un rôle des pesticides ou herbicides dans le développement de cette pathologie mais sans donner de précision sur les substances incriminées (18). Une récente revue de la littérature confirme cette analyse, signalant que la seule précision délivrable actuellement concerne certains phénoxyherbicides qui seraient contaminés par des dioxines et furanes (21).

Chez les enfants aussi, plusieurs études ont suggéré un lien entre les leucémies et l'exposition à des pesticides mais le petit nombre d'enfants concernés et le manque d'information spécifique quant à l'exposition pose souvent problème (11). L'Inserm (22) a cependant montré une association significative entre le risque de leucémie aiguë et l'exposition aux pesticides (à domicile ou lors d'activité de jardinage) pendant la grossesse ou la petite enfance avec un risque accru si l'exposition a lieu au cours de ces deux périodes. D'autres auteurs avaient déjà signalé la possibilité de cette association entre l'exposition parentale à des pesticides et le risque de LMA (3) ou de LLA (2) pédiatrique. Le moment de l'exposition aux pesticides semble crucial avec un risque maximal si l'exposition a lieu durant la grossesse, et avec ensuite une diminution progressive du risque pour atteindre un seuil de non signification à la troisième année de vie (2).

L'Inserm a également observé une association entre le risque de leucémie aiguë chez l'enfant et l'emploi de shampoings contenant des pesticides anti-poux de type pyrèthroïde (22). Selon les auteurs de cette étude, cette association mériterait d'être investiguée.



3.2.4. Les hydrocarbures autres que le benzène

Les hydrocarbures sont des composés organiques qui sont constitués essentiellement de carbone et d'hydrogène. Ils entrent dans la composition de nombreux produits industriels et ménagers tels que les solvants, peintures, plastiques...

Plusieurs études ont analysé la relation entre le développement de leucémie et une exposition à des hydrocarbures sans préciser les éléments considérés dans cette catégorie (11). Chez les enfants, des associations positives, notamment pour la LLA, ont été évoquées lors d'une exposition prénatale à des peintures ou des solvants utilisés au domicile, voire même lors d'une exposition paternelle ou maternelle avant la conception.

Par ailleurs, on peut encore citer des recherches sur les polluants liés au trafic routier puisque ceux-ci contiennent des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), en plus du benzène, d'oxydes d'azote, etc. Chez les enfants, le lien entre le risque de leucémies et le fait d'habiter dans une zone où le trafic routier est intense est controversé (13). Le type de méthodes utilisées pour mesurer l'exposition aux polluants atmosphériques et la variabilité de susceptibilité génétique individuelle entre les populations étudiées peuvent expliquer une partie de ces discordances (2).

3.2.5. Les agents infectieux

Plusieurs observations soulignent le rôle potentiel d'agents infectieux dans le développement d'une leucémie, notamment chez les enfants (11). Les études sur les leucémies animales, d'une part, et le lien entre le lymphome lymphoblastique de Burkitt chez les enfants de certaines régions d'Afrique et le virus Epstein-Barr, d'autre part, sont les 2 observations les plus fréquemment citées.

3.2.6. L'alcool et autres assuétudes

Les fœtus exposés à une consommation maternelle d'alcool semblent plus à risque de LMA et ceux exposés à une consommation de marijuana ont un plus grand risque de LMA et de LLA selon certains auteurs (11). Mais ceci mériterait d'être confirmé.

3.3. Groupes à risque

Deux groupes à risque ressortent clairement de ce qui a été abordé précédemment : les travailleurs et les enfants.

Selon les estimations, la part des leucémies associées à une exposition professionnelle chez les hommes varie entre 5% et 18,% (23). Parmi les activités à risque, il faut citer pour les radiations ionisantes, l'industrie nucléaire, l'utilisation ou la préparation de produits radioactifs, l'utilisation de rayonnements ionisants (par exemple pour la stérilisation d'aliments, de matériel médical), la manipulation directe de radioéléments, l'installation et la maintenance des appareils de radiodiagnostic, de radiothérapie... (9). Concernant le benzène, les activités concernées comprennent la fabrication et l'utilisation de certaines colles, white-spirit, peintures, vernis, teintures, encres (jusqu'à 1980 environ), la manutention et la livraison de carburants, la mécanique automobile, l'industrie chimique et pétrochimique, l'industrie du cuir, du caoutchouc, de l'agroalimentaire etc (9). L'exposition au benzène par des activités de collage dans l'industrie de la chaussure a été particulièrement étudiée et a mis en évidence un excès de mortalité à des niveaux d'exposition relativement élevés de benzène (>200 ppm.annee) (16). Dans le cadre de la protection des travailleurs, l'Union Européenne a établi une valeur limite réglementaire d'exposition au benzène égale à 1 ppm (soit 3,25 mg/m³) sur 8 heures (14).

Au niveau pédiatrique, les leucémies sont les maladies malignes les plus fréquentes, ce qui montre la vulnérabilité des enfants à cet égard. Le taux d'incidence des leucémies pédiatriques est estimé à 4,3 cas pour 100.000 par an (22), où les LLA sont majoritaires (2). Malgré les avancées continues en termes de traitement, identifier les facteurs de risque de leucémies chez les enfants est essentiel (11). Or, ils cumulent les risques des expositions préconceptionnelles, in utero et au début de leur existence, ce qui rend l'analyse des risques particulièrement complexe. Hormis pour le benzène et les radiations ionisantes qui sont reconnus comme facteurs associés avec les LLA et LMA, il est difficile d'affirmer le rôle causal d'autres éléments.

Les limites des études menées à ce jour sont en effet nombreuses : manque de mesure d'exposition ; analyse rétrospective et non prospective ; présence de différentes variantes de leucémies sans distinction possible ; compréhension encore lacunaire de la physiopathologie de la leucémie...



4. Situation à Bruxelles

4.1. Exposition aux facteurs de risque

4.1.1. Le benzène

Parmi les facteurs reconnus de leucémies, le seul pertinent à prendre en considération à Bruxelles semble être le benzène. Les radiations ionisantes sont certes un autre facteur étiologique avéré de ces pathologies mais elles ne constituent pas a priori un risque particulier dans la région bruxelloise.

Selon l'OMS, les concentrations moyennes de benzène dans l'air ambiant avoisinent les 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en milieu rural et 5-20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en milieu urbain (24). Or vu sa carcinogénicité, il n'existe aucun niveau d'exposition recommandable au benzène (24).

Au niveau de l'air extérieur, une directive européenne 2000/69/CE (25) fixe, pour le benzène, une valeur limite de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ comme moyenne annuelle d'ici 2010. Une marge de dépassement de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ était acceptée jusqu'au 1er janvier 2006. Depuis lors, cette marge de dépassement diminue tous les 12 mois de 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ et elle sera nulle le 1er janvier 2010, date à partir de laquelle la valeur limite de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ sera d'application.

A Bruxelles, les concentrations moyennes annuelles mesurées dans l'air ambiant extérieur sont inférieures à ces 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ dans toutes les stations de mesure depuis le début des années 2000. Cela signifie qu'il y a eu une amélioration fin des années 90, notamment suite à un changement de composition des carburants et à l'amélioration du parc de voitures. Le respect de l'objectif de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ en 2010 peut donc être considéré comme quasiment certain (26).

Selon le projet PEOPLE (Population Exposed to Air Pollutant in Europe) à Bruxelles (27), les mesures effectuées en 2002 montraient des concentrations de benzène 2 fois plus grandes dans les maisons que dans l'air extérieur, avec une valeur moyenne de 6,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Cette observation est conforme à ce qu'on retrouve dans la littérature où les concentrations moyennes de benzène sont en général plus élevées dans l'air intérieur que dans l'air extérieur (8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ versus 5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) (20). L'air intérieur peut en effet être contaminé par des sources supplémentaires de benzène telles les émanations des matériaux de construction ou de décoration (peintures, colles des tapis etc.), les émanations du garage si celui-ci fait partie du bâtiment et bien sûr la fumée de tabac. D'ailleurs, toujours selon le projet PEOPLE, dans les cafés et magasins où il pouvait y avoir de la fumée de tabac, la concentration de benzène était encore plus importante (valeur moyenne de 10,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) par rapport à l'air extérieur ambiant. Enfin, notons encore que les valeurs maximales signalées en 2002 à Bruxelles ont été enregistrées à l'intérieur des voitures (valeur moyenne de 27,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

4.2. Incidence

Les taux d'incidence des leucémies varient fortement selon les pays et les régions (dans un rapport de 1 à 9 par exemple en Europe) (28).

A Bruxelles, les taux d'incidence standardisés pour l'âge en 2004 se déclinent comme suit : chez les hommes, 7,1 leucémies lymphoïdes pour 100.000, 7,1 leucémies myéloïdes pour 100.000 et 0,4 autres leucémies pour 100.000 ; chez les femmes, 4,6 leucémies lymphoïdes pour 100.000, 5,2 leucémies myéloïdes pour 100.000 et 0,1 autres leucémies pour 100.000 (29). En Belgique, en 2004, les taux standardisés pour l'âge estimés atteignent, chez les hommes, 6,7 leucémies lymphoïdes pour 100.000, 4,6 leucémies myéloïdes pour 100.000 et 0,5 autres leucémies pour 100.000. Chez les femmes, ils égalent 4,4 leucémies lymphoïdes pour 100.000, 3,7 leucémies myéloïdes pour 100.000 et 0,4 autres leucémies pour 100.000.

Selon la littérature, l'incidence des leucémies de tous types semble stable dans le temps au contraire du risque de mortalité qui diminue (principalement par l'amélioration du pronostic chez les enfants) (28). Il est cependant difficile d'en dire davantage pour Bruxelles puisque les données d'incidence précédant 2004 ont été grevées d'un manque relatif de fiabilité pendant plusieurs années successives.



5. Ressources

Informations sur l'incidence

- Fondation « Registre du Cancer », Rue Royale 215, 1210 Bruxelles, tel : 02/250 10 13, fax : 02/250 10 11.
- Observatoire de la Santé et du Social, Commission Communautaire Commune de Bruxelles-Capitale, Av. Louise 183, 1050 Bruxelles. tel : 02/552 01 89, fax : 02/502 59 05, e-mail : observat@ccc.irisnet.be. <http://www.observatbru.be>.

Centres de documentation et outils pédagogiques destinés au public

- Fondation contre le Cancer, chaussée de Louvain 479, 1030 Bruxelles, tel :02/736 99 99, Cancerphone : 0800/15801, email : info@cancer.be, <http://www.cancer.be/>
- Centre de documentation du Centre Local de Promotion de la Santé (CLPS) de Bruxelles, 67 Avenue Emile De Beco, 1050 Bruxelles, tél. 02/639.66.81, fax. 02/639.66.86, e-mail : clps.doc@swing.be, site Internet : <http://www.clps-bxl.org>

6. Conclusion

Les leucémies sont des affections malignes hématologiques complexes qui peuvent se présenter sous différentes formes. Leur incidence globale semble stable dans le temps et leur pronostic s'améliore. La vulnérabilité des enfants à leur égard en font cependant un problème préoccupant.

Comme de nombreux cancers, les leucémies sont d'origine multifactorielle. Parmi les causes possibles, on cite des facteurs génétiques et chromosomiques, un traitement anticancéreux antérieur ou une exposition à certains virus. Au niveau environnemental, le rôle des radiations ionisantes et du benzène est établi mais d'autres hypothèses sont soulevées comme les pesticides, le tabagisme, les solvants, etc.

Le moment de l'exposition aux différents facteurs incriminés dans le développement des leucémies est essentiel en pédiatrie et l'exposition in utero est particulièrement étudiée. De nombreuses recherches sont d'ailleurs nécessaires pour approfondir la compréhension des étiologies des leucémies puisqu'elles ne sont considérées comme connues que dans 10% des cas seulement.

Sources

1. LA LIGUE NATIONALE CONTRE LE CANCER, 2005. «Les leucémies. Information & Prévention». Grand public. IMP Landais. <http://www.ligue-cancer.asso.fr/IMG/pdf/leucemies.pdf>
2. BUFFLER P.A., KWAN M.L., REYNOLDS P., URAYAMA K.Y., 2005. «Environmental and genetic risk factors for childhood leukemia: appraising the evidence». *Cancer Invest*, 23(1):60-75.
3. LANGMUIR P.B., APLENC R., LANGE B.J., 2001. «Acute myeloid leukaemia in children». *Best Practice & Research Clinical Haematology*, 14(1):77-93.
4. SOCIETE FRANÇAISE D'HEMATOLOGIE. «Leucémies lymphoïdes chroniques». Item 163 - Module 10. C@mpus National d'Hématologie TICEM – UMVF. MAJ : 22/03/2006. <http://www.uvp5.univ-paris5.fr/CAMPUS-HEMATOLOGIE/cycle2/poly/16300fra.asp>
5. FÉDÉRATION NATIONALE DES CENTRES DE LUTTE CONTRE LE CANCER. «Dictionnaire des cancers de A à Z». <http://www.fnclcc.fr/fr/patients/dico/alpha.php>
6. THE COLLABORATIVE ON HEALTH AND THE ENVIRONMENT. «CHE Toxicant and Disease Database». Childhood leukemias. <http://database.healthandenvironment.org>.
7. BRENT R.L., WEITZMAN M., 2004. «The current knowledge about the effects, risk, and science of children's environmental exposures». *Pediatrics*, 113 ;1158-1166.
8. WAMBERSIE A., SMEESTERS P., FRÜHLING J., 1995. «Exposition aux rayonnements ionisants: effets radiobiologiques et pathogénie». *Louvain Méd*, 114 : S97-S132.



9. FÉDÉRATION BELGE CONTRE LE CANCER, 2002. «Les cancers d'origine professionnelle». Document réalisé en collaboration avec la Ligue Nationale contre le Cancer (France) et le Fonds des Maladies Professionnelles.
10. SCHUBAUER-BERIGAN M.K., DANIELS R.D., FLEMING D.A., MARKEY A.M., COUCH J.R., AHRENHOLZ S.H., BURPHY J.S., ANDERSON J.L., TSENG C.Y., 2007. «Chronic lymphocytic leukaemia and radiation: findings among workers at five US nuclear facilities and a review of the recent literature». *Br J Haematol*, 139(5):799-808.
11. BELSON M., KINGSLEY B., HOLMES A., 2007. «Risk factors for acute leukemia in children: a review». *Environ Health Perspect*, 115(1):138-45.
12. SCHULZE-RATH R., HAMMER G.P., BLETNER M., 2008. «Are pre- or postnatal diagnostic X-rays a risk factor for childhood cancer»? A systematic review. *Radiat Environ Biophys*, 47(3):301-12.
13. EUROPEAN COMMISSION, Directorate-General, Joint Research Centre & European Environment Agency. Environment and health. EEA Report 10/2005.
14. INRS. Fiche toxicologique n°49. Benzène. Edition 2004.
15. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER - CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER. «Monographies du CIRC sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme». <http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/index.php>
16. GAGNIERE B., COZ J.-M., GUILLOIS-BECEL Y., HUBERT B., 2005. «Investigation d'une suspicion d'agrégat de leucémies autour de Saint-Philbert en Mauges (Maine-et-Loire)». Institut de Veille Sanitaire. Surveillance-Investigation.
17. CHÜZ J., 2007. «Implications from epidemiologic studies on magnetic fields and the risk of childhood leukemia on protection guidelines». *Health Phys*, 92(6):642-8.
18. LINET M.S., SCHUBAUER-BERIGAN M.K., WEISENBURGER D.D., RICHARDSON D.B., LANDGREN O., BLAIR A., SILVER S., FIELD R.W., CALDWELL G., HATCH M., DORES G.M., 2007. «Chronic lymphocytic leukaemia: an overview of aetiology in light of recent developments in classification and pathogenesis». *Br J Haematol*, 139(5):672-86.
19. CHANG J.S., SELVIN S., METAYER C., CROUSE V., GOLEMBESKY A., BUFFLER P.A.. «Parental smoking and the risk of childhood leukemia. Parental smoking and the risk of childhood leukemia».
20. DUARTE-DAVIDSON R., COURAGE C., RUSHTON L., LEVY L., 2001. «Benzene in the environment : an assessment of the potential risks to the health of the population». *Occup. Environ. Med*, 58 :2-13.
21. VAN MAELE-FABRY G., DUHAYON S., MERTENS C., LISON D., 2008. «Risk of leukaemia among pesticide manufacturing workers: a review and meta-analysis of cohort studies». *Environ Res*, 106(1):121-37.
22. MENEGAUX F., BARUCHEL A., BERTRAND Y., LESCOEUR B., LEVERGER G., NELKEN B., SOMMELET D., HÉMON D., CLAVEL J., 2006. «Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia». *Occup. Environ. Med.*, 63:131-134.
23. IMBERNON E., 2003. «Estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France». http://www.invs.sante.fr/publications/2003/cancers_pro/rapport_cancer_pro.pdf
24. WHO REGIONAL OFFICE FOR EUROPE, 2000. «Air Quality Guidelines-Second Edition». Chapter 5.2. Benzene. Copenhagen, Denmark.
25. «Richtlijn 2000/69/EG van het Europees Parlement en de Raad van 16 november 2000 betreffende grenswaarden voor benzeen en koolmonoxide in de lucht». Publicatieblad van de Europese Gemeenschappen 13.12.2000. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/fr/oj/2000/l_313/l_31320001213fr00120021.pdf
26. BIM - LMO. «Rapport over de luchtkwaliteit 2003-2005». Beoordeling meetresultaten. 4.4 Vluchtige Organische Stoffen (V.O.S.) : 4.102-109. http://www.ibgebim.be/francais/pdf/Donnees/Rpt0305_ch4_4_COV_fr.pdf



27. BRUXELLES ENVIRONNEMENT, PROJET PEOPLE : «exposition individuelle au benzène, in II Qualité de l'Environnement et Qualité de Vie, Santé et Environnement», Rapport van de Staat van het Leefmilieu in het Brussels Hoofdstedelijk Gewest (2003-2006), 2009. http://documentation.bruxellesenvironnement.be/documents/EE2006FR_volet2_sante.PDF
28. GUIZARD A., CARLI P.M., TROUSSARD X., 2003. «Toutes leucémies. Evolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000. Institut de Veille sanitaire». p175-181. http://www.invs.sante.fr/publications/2003/rapport_cancer_2003/p175_toutes_leucemies.pdf
29. Stichting Kankerregister, België: Females, number of invasive tumours per localisation and age group in 2004.

Auteur(s) de la fiche

BOULAND Catherine, JONCKHEER Pascale

Relecteurs de la fiche

DE BROUWER Christophe, SERVAIS Patricia, VANDER STEICHEL Didier

Date de relecture la plus récente : decembre 2010