

# Case-control study on the association between a cluster of childhood haematopoietic malignancies and local environmental factors in Aalsmeer, the Netherlands

*Etude cas-témoin de l'association entre un agrégat de cancers hématopoïétiques chez l'enfant et des facteurs environnementaux locaux à Aalsmeer, Pays-Bas*

Mulder YM, Drijver M, Kreis IA

*Journal of Epidemiology and Community Health*

Références : 1994; 48:161-165

Bibliographie : 20 références

Analyse commentée par :

Philippe Germonneau, InVS - Jean-François Viel, CHU de Besançon

## Glossaire

**Agrégat (cluster) :** On parle de cluster ou agrégat spatio-temporel lorsque l'on observe plusieurs cas d'une maladie rare en des lieux proches et dans un court intervalle de temps, ce qui peut conduire à suspecter que la maladie est transmissible, ou qu'un facteur étiologique lié au mode de vie ou à l'environnement est soudain apparu (Leclerc A, Papoz L, Breart G, Lellouch J : Dictionnaire d'épidémiologie. Frison-Roche, Paris, 1990). En pratique, un cluster correspond à des cas de maladie en nombre significativement plus élevé qu'attendu et présentant des caractéristiques compatibles avec une hypothèse étiologique : présence d'un agent cancérigène, temps de latence, niveau d'exposition (Bouyer J, Hémon D, Gidier S, Derriennic F, Stücker I, Stengel B, Clavel J. Généralités sur les enquêtes épidémiologiques. In: Epidémiologie, principes et méthodes quantitatives. Paris: Editions Inserm, 1995, 312).

## Problématique

Dans les années quatre-vingt, les parents d'un garçon atteint de leucémie rapportèrent à leur pédiatre que, selon eux, 12 personnes souffrant d'une pathologie « similaire » habitaient dans un rayon de 1 km. Ils se demandèrent si la baignade régulière dans un étang (qu'ils suspectaient pollué par des pesticides et des produits pétroliers) ou la proximité de l'aéroport de Schiphol n'étaient pas à l'origine de cet agrégat spatial.

La municipalité d'Aalsmeer aux Pays-Bas est en

effet l'un des centres les plus importants de culture de fleurs sous serre au monde, située à 5 km de l'aéroport de Schiphol. Qui plus est, les cas rapportés habitaient dans la partie est de la ville, la plus horticole et la moins peuplée.

L'agrégat de cancer a ensuite été confirmé à partir du registre national des pathologies. Sur la période 1980-1985, l'incidence des leucémies s'est révélée être au moins multipliée par 4, pour les personnes de 0 à 40 ans résidant à Aalsmeer. De plus, l'analyse des sols et de l'eau de surface d'une zone de baignade naturelle a mis en évidence des concentrations supérieures aux limites « acceptables » pour les pesticides (incluant le DDT), les hydrocarbures aromatiques polycycliques et le benzène.

## Résumé

### Objectif

L'objectif de cette étude était de vérifier si ces patients avaient été plus fréquemment en contact avec des facteurs environnementaux locaux que la population générale.

### Méthodes

#### 1. Population

Le schéma d'étude retenu est celui d'une enquête cas-témoins. Les cas étaient constitués à la fois de leucémies et de lymphomes, diagnostiqués durant la période 1975-1989 chez des personnes de moins de 40 ans, résidant dans la municipalité d'Aalsmeer au moment du diagnostic.

Pour chaque cas, quatre témoins furent

sélectionnés, appariés sur le sexe et l'âge ( $\pm 6$  mois), à partir du registre alphabétique du médecin généraliste chez lequel était inscrit le cas. Les quatre premiers noms suivant celui du cas (en excluant les noms identiques) furent retenus. Toutefois les cas et les témoins ayant résidé moins de trois ans dans la ville étaient exclus (ainsi un cas adulte de leucémie n'a pas été retenu).

### 2. Mesure de l'exposition

L'exposition a été recueillie par questionnaire auprès des parents des cas, au début de 1989. Les questions concernaient l'exposition aux substances chimiques au travail ou lors d'activités de loisirs avant l'âge au diagnostic du cas index. Pour les sujets de plus de 21 ans toujours en vie, les questions leur étaient directement posées. Ils étaient aussi interrogés sur leurs expositions possibles durant l'adolescence.

Les questions sur les pesticides portaient sur le contact direct, le contact indirect (travail en horticulture), l'utilisation de pesticides par les parents, les jeux d'enfants dans les serres, et la distance de leur domicile aux serres. Un indicateur global était alors établi (somme des scores de réponse à toutes ces questions).

Les activités de loisirs extérieurs (comme la baignade) étaient exprimées sous la forme du nombre d'heures hebdomadaires consacrées à ces activités durant la saison d'été.

L'exposition à la pollution atmosphérique était mesurée indirectement par des questions portant sur un éventuel désagrément occasionné par l'odeur, les poussières, et le bruit, ainsi que le nombre d'heures passées à l'extérieur et la consommation de nourriture produite localement (possiblement polluée par des retombées atmosphériques).

### 3. Analyse statistique

Des odds ratios (OR) appariés ont été calculés avec leurs intervalles de confiance à 95 % (IC 95 %) selon la méthode de Miettinen. Pour réduire un effet de confusion par « l'extrême différence dans les expositions (et les distances) de voisinage », les OR pour les indicateurs de risque spécifiquement locaux ont été stratifiés sur le voisinage selon la méthode de Mantel-Haenzel avec les IC 95 % calculés selon la méthode de Cornfield.

## Résultats

Sept cas de leucémies (six leucémies lymphoïdes aiguës et une leucémie myéloïde aiguë) ont été observés, ainsi que sept cas de lymphomes (six lymphomes non hodgkiniens et une maladie de Hodgkin). L'âge médian était de 6 ans pour les leucémies et 25 ans pour les lymphomes. Les cas de leucémies s'agrégeaient au début des années 80. Le taux de participation était de 100 % chez les 14 cas et les 56 témoins. Des OR augmentés ont été observés pour l'utilisation intensive de produits pétroliers ( $\geq 3$  heures par semaine) par les patients eux-mêmes (OR = 8,0, IC 95 % : 2,2-129,9) et leurs pères (OR = 9,0, IC 95 % : 1,0-66,1) ; de même pour les pesticides ( $\geq 3$  heures/semaine) (OR = 6,0, IC 95 % : 0,6-49,3 et OR = 3,2, IC 95 % : 1,0-10,1, respectivement). Les analyses stratifiées n'ont pas été effectuées, semble-t-il, puisque un sous groupe témoin n'était pas exposé (noté « 0 % contre » dans le tableau 1).

Les auteurs rapportent pour les seules leucémies un OR « particulièrement élevé » (sans plus de précision) pour les pères (des patients) présentant un contact intensif avec les produits pétroliers et les pesticides. Par ailleurs, pour les seuls lymphomes l'exposition personnelle des patients à ces produits était associée à des OR plus élevés (sans plus de précision non plus).

L'OR associé à la baignade dans l'étang incriminé ( $\geq 1$  heure par semaine) était de 5,3 (IC 95 % 1,3-17,4), mais une fois stratifié sur le voisinage il devenait non significatif (OR = 3,8, IC 95 % : 0,5-45,6). De même la stratification sur l'exposition aux produits pétroliers (associée à l'activité de baignade, sans plus de précision dans l'article) conduisait à un OR de 2,7 non significatif (IC 95 % non précisé).

Quatre indicateurs de pollution atmosphérique se sont révélés significatifs : le désagrément général (OR = 5,0, IC 95 % : 1,5-28,0) et le désagrément dû aux avions (curieusement non définis dans le paragraphe Méthodes) (OR = 3,7, IC 95 % : 1,4-16,7) ; les activités extérieures de loisirs ( $\geq 10$  heures par semaine) (OR = 8,0, IC 95 % : 1,3-26,9) ; et la consommation de légumes produits localement ( $\geq 4$  fois par semaine) (OR = 3,0, IC 95 % : 1,1-11,1). Mais tous ces OR devenaient non significatifs après stratification sur le voisinage.

## Commentaires

---

La réalisation de cette enquête cas-témoins, à la découverte de facteurs de risques locaux, suit fort logiquement l'identification d'un agrégat spatial. On ne saurait donc reprocher aux auteurs la faiblesse des effectifs (d'autant plus qu'ils ont pris quatre témoins par cas, ce qui est considéré comme le ratio optimal en terme de puissance statistique et de coût). Le regroupement des leucémies et des lymphomes peut être justifié du fait de nombreuses études orientant vers une étiologie similaire (exposition à des solvants, aux pesticides). Toutefois, l'âge médian de survenue, très différent entre ces deux groupes de pathologies (et retrouvé dans cette étude) plaide pour leur analyse séparée.

Le choix des témoins parmi les listes de généralistes est parfaitement défendable quand on connaît la difficulté à identifier des témoins de population mineurs. Il faut toutefois noter que les témoins n'ont pas été véritablement tirés au sort, et que la méthodologie est insuffisamment précise sur ce point. En particulier, on ne sait pas comment les auteurs ont procédé quand les quatre noms immédiatement suivants sur la liste alphabétique ne respectaient pas les critères d'appariement sur le cas index.

Les facteurs associés recherchés ont été ceux connus de la littérature ainsi que les hypothèses liées à l'environnement local. L'interprétation des résultats souffre souvent de la définition très sommaire de ces expositions : exposition aux produits pétroliers sans autre précision, gêne liée aux odeurs, à la poussière et au bruit pour la pollution atmosphérique liée à l'aéroport.

L'analyse statistique peut paraître rudimentaire. On aurait aimé l'utilisation d'une régression logistique exacte (permettant de tenir compte de la faiblesse des effectifs et autorisant des analyses multivariées puisque certaines variables d'exposition sont corrélées) mais ce serait oublier que les logiciels correspondants commençaient tout juste à être diffusés au moment de la rédaction de l'article. Pour pallier partiellement au manque d'une analyse multivariée, les auteurs ajoutent dans leurs tableaux

une colonne d'OR stratifiés sur le voisinage. La justification d'une telle stratification est assez vague et sa définition bien imprécise (on lit en note de bas de tableaux que la stratification est faite « sur la résidence à l'est de deux quartiers avec une proximité raisonnable aux serres et à l'étang suspecté »). Cette stratification est très pénalisante pour les expositions liées au lieu de domicile et donc à la distance à un point source de pollution. C'est en particulier le cas pour les désagréments dus à l'aéroport ! On le vérifie aisément car pour ces expositions tous les OR deviennent non significatifs après stratification. Curieusement dans leur discussion, les auteurs s'étendent peu sur les expositions liées à l'aéroport. Ils reconnaissent que ces variables étaient plus sujettes à un biais d'information (puisque l'extension de l'aéroport de Schiphol était régulièrement évoquée par les médias) et avaient des qualités météorologiques peut-être insuffisantes (« Il y avait une variation insuffisante de la pollution atmosphérique et des désagréments dus à cette pollution dans Aalsmeer. Pourtant, il y avait une certaine variation dans les mesures indirectes de l'exposition choisies »). N'oublions pas non plus que les OR devenaient non significatifs après stratification sur le voisinage, ce qui complique l'interprétation des résultats. Dès lors l'interprétation des risques repose uniquement sur les valeurs des OR qui restent augmentés mais dans une moindre mesure que dans les résultats « appariés » et le fait de résultats similaires dans la littérature. Le calcul de fraction étiologique est discutable dans ce contexte.

## Conclusion

---

Au total, si cette enquête cas-témoins apparaît légitime après la découverte d'un agrégat spatial, elle contribue peu à la connaissance des risques sanitaires liés à l'exposition à la pollution chimique atmosphérique sur les zones aéroportuaires, principalement à cause de la faiblesse météorologique des indicateurs d'exposition utilisés.