

20

Facteurs de risque chez l'enfant

Les principaux facteurs de risque des hémopathies malignes de l'enfant actuellement connus sont des facteurs de risque iatrogènes, et plus précisément les chimiothérapies anticancéreuses (agents alkylants et inhibiteurs des topo-II-isomérase) et la radiothérapie qui augmentent le risque de leucémie, et les traitements immunosuppresseurs qui augmentent le risque de lymphome. Les autres situations d'exposition aux radiations ionisantes à forte dose sont essentiellement accidentelles aujourd'hui, grâce aux mesures de prévention réduisant les irradiations médicales pendant la grossesse et pendant l'enfance. Les trisomies 21 constituent un facteur de risque majeur de leucémie, en particulier de leucémie aiguë myéloblastique. Certains syndromes dus à des mutations ou des délétions génétiques identifiées comme les syndromes d'instabilité chromosomique (anémie de Fanconi, ataxie-télangiectasie, syndrome de Bloom), la neurofibromatose de von Recklinghausen ou les déficits immunitaires congénitaux favorisent la survenue d'hémopathies malignes dès l'enfance. La leucémie peut aussi, exceptionnellement, survenir dans le cadre du syndrome de Li et Fraumeni. Enfin, le virus d'Epstein-Barr est à l'origine de lymphomes de Burkitt et de lymphomes de Hodgkin. Si le paludisme est un cofacteur établi des lymphomes de Burkitt en Afrique, les autres cofacteurs de la lymphomagenèse par EBV restent à découvrir. Très peu de cas sont finalement attribuables à des facteurs de risque établis. La recherche de facteurs de risque s'appuie sur les modèles connus : expositions aux radiations ionisantes et au benzène (pollution de l'air) à faible dose ou tabagisme passif, recherche de facteurs infectieux proches de ceux qui existent chez l'animal (herpès virus du lymphome du poulet, rétrovirus des leucémies aviaires, félines ou bovines...). D'autres pistes impliquent l'environnement général (pesticides, champs magnétiques à extrêmement basse fréquence) et l'évolution du mode de vie et ses conséquences sur le système immunitaire. Ces facteurs de risque potentiels ne se traduisent pas nécessairement par des évolutions temporelles de l'incidence sur ces 20 dernières années compte tenu de l'échelle de temps parfois longue et de l'amplitude faible des variations de l'environnement de la femme enceinte et de l'enfant sur cette période.

Radiations ionisantes

L'exposition aux rayonnements ionisants à forte dose est un facteur de risque reconnu de leucémie infantile (Unsclear, 2000). Néanmoins, de nombreuses interrogations persistent pour ce qui est des effets attribuables aux expositions internes et aux risques associés aux très faibles expositions.

Exposition externe

Comme pour les adultes, l'exposition externe aux rayonnements ionisants est un facteur de risque reconnu de leucémie infantile. De plus, la littérature épidémiologique suggère un effet plus important des expositions aux rayonnements ionisants reçues durant l'enfance. Pour les leucémies par exemple, l'étude des survivants de Hiroshima et Nagasaki montre un risque par unité de dose 5 à 10 fois plus élevé si l'exposition survient avant l'âge de 5 ans ou à l'âge adulte (figure 20.1). De plus, le délai de survenue des cancers après l'exposition pourrait être plus court pour une exposition durant l'enfance (Preston et coll., 2004).

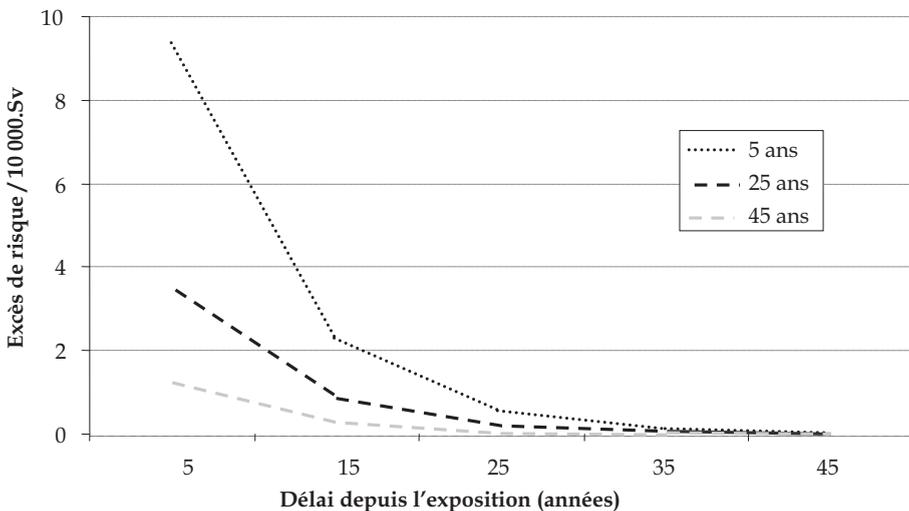


Figure 20.1 : Excès de risque de leucémie lymphoïde aiguë (incidence) par Sievert (Sv) en fonction de l'âge à l'exposition et de l'âge atteint chez les survivants des bombardements de Hiroshima et Nagasaki (d'après Preston et coll., 1994)

Exposition *in utero*

L'Oxford Survey of Childhood Cancer a été initiée dans les années 1950 en Grande-Bretagne. Cette étude cas-témoins s'est intéressée au risque de cancer chez les enfants dont la mère avait été soumise à des examens radiologiques

durant la grossesse. Elle incluait plus de 10 000 cas et témoins appariés nés entre 1943 à 1976. Un excès de leucémie a été observé chez les enfants ayant reçu une exposition *in utero* à partir de 10 milliGray (mGy) (Doll et Wakeford, 1997 ; Wakeford et Little, 2003). Néanmoins, des études plus récentes, portant sur des expositions *in utero* plus faibles, n'ont pas retrouvé d'excès (Ron, 2003).

Exposition au radon

Des études dosimétriques récentes indiquent qu'une part de la dose due au radon et à ses descendants radioactifs peut être délivrée à la moelle osseuse (Kendall et Smith, 2002). Néanmoins, pour une même concentration de radon, la dose délivrée à la moelle osseuse serait plus élevée chez un adulte que chez un enfant (Richardson et coll., 1991 ; Rommens et coll., 2001).

Certaines études épidémiologiques se sont intéressées spécifiquement au risque de leucémie chez les enfants. Une association entre la concentration de radon dans l'habitat et le risque de leucémie est régulièrement retrouvée dans les études écologiques (Laurier et coll., 2001). Une étude récente effectuée en France observe une association modérée mais significative entre l'exposition au radon et l'incidence des leucémies myéloïdes aiguës chez les enfants. D'après cette étude, et en supposant une relation causale, l'exposition au radon de la population française pourrait expliquer de l'ordre de 5 % des leucémies infantiles (Evrard et coll., 2005 et 2006a). Une association entre l'exposition au radon et le risque de leucémie n'est pas confirmée par les études cas-témoins en population générale (Lubin et coll., 1998 ; Steinbuch et coll. 1999 ; Kaletsch et coll., 1999 ; *UK CCS Investigators*, 2002). Néanmoins, malgré la taille importante des études les plus récentes (plusieurs milliers de cas et de témoins), il n'est pas sûr que ces études aient la capacité de mettre en évidence un risque de faible ampleur, tel que suggéré par les études écologiques.

Études en zones à radioactivité élevée

Comme chez les adultes, les études épidémiologiques mises en place dans des régions à « haut niveau de radioactivité naturelle » n'ont pas mis en évidence d'augmentation du risque de leucémie chez les enfants (Akiba et coll., 2000). Une augmentation de la mortalité par leucémie avait été notée pour la tranche d'âge des 0-1 an dans une étude effectuée dans le Yangjiang, en Chine, mais cet excès ne reposait que sur 3 décès observés (Akiba et coll., 1997).

Études à proximité des sites nucléaires

Depuis 1984, de nombreuses études épidémiologiques ont analysé le risque de leucémie chez les jeunes à proximité de sites nucléaires. Des excès localisés

persistants ont été identifiés auprès de certains sites : Sellafield (Grande-Bretagne), Dounreay (Ecosse) et Krummel (Allemagne) (Laurier et coll., 2002). Néanmoins, les études globales effectuées autour de plusieurs sites simultanément n'ont pas montré d'augmentation du risque de leucémie à proximité des sites nucléaires (Laurier et Bard, 1999). En France, plusieurs études ont été effectuées, en particulier autour des sites de La Hague et de Marcoule (Viel et coll., 1995 ; Bouges et coll., 1999 ; Laurier, 1999). Une étude de la mortalité autour de 13 sites a été publiée en 1995. Celle-ci ne montrait pas d'excès de risque chez les 0-24 ans résidant à moins de 16 km de ces sites, mais cette étude ne portait que sur 69 décès observés (Hattchouel, et coll., 1995). Récemment, une étude systématique de l'incidence des leucémies infantiles à proximité des sites nucléaires français a été effectuée, sur la base des données du registre national des hémopathies malignes de l'enfant. Au total, 670 cas de leucémies ont été observés entre 1990 et 1998 chez les enfants de moins de 15 ans habitant à 20 km ou moins de 29 sites nucléaires pour 729,09 cas attendus. Cette étude n'a pas montré d'augmentation du risque globalement à proximité des installations nucléaires, ni de variation significative du risque avec la distance ou la puissance des installations (White-Koning et coll., 2004 et 2006). Une seconde étude, reposant sur un découpage géographique prenant en compte la dispersion environnementale des rejets gazeux des installations, a abouti aux mêmes conclusions (Evrard et coll., 2006b).

En résumé, il n'apparaît pas d'excès de leucémie à proximité des sites nucléaires. L'hypothèse d'un lien avec l'exposition environnementale due aux rejets des installations n'est pas retenue pour expliquer les excès qui ont été observés localement à proximité de certains sites (Dionan et coll., 1986 ; Comare 1996 ; Groupe radioécologie Nord-Cotentin, 1999).

Exposition des pères avant la conception

L'hypothèse d'une association entre l'exposition des pères avant la conception et le risque de leucémie chez les enfants a été avancée en 1990 par Gardner et coll. pour tenter d'expliquer l'agrégat de Sellafield (Gardner et coll., 1990). De nombreuses études ont par la suite cherché à vérifier cette relation, et la prise en compte de l'ensemble des résultats a conduit à l'abandon de l'hypothèse de Gardner (Doll et coll., 1994 ; Little et coll., 1995).

Évaluation quantitative du risque de leucémie en France

En réponse à une étude cas-témoins suggérant un lien entre l'exposition environnementale aux rayonnements ionisants et le risque de leucémie chez les jeunes du Nord-Cotentin (Pobel et Viel, 1997), une évaluation du risque

radio-induit de leucémie a été lancée en 1997 dans le cadre du Groupe radioécologie Nord-Cotentin. Ce travail a conclu que les doses dues aux rejets des installations nucléaires du Nord-Cotentin étaient très faibles par rapport aux doses dues aux autres sources d'exposition (exposition naturelle, médicale, due aux retombées des essais atmosphériques...), et que les expositions dues aux rejets des installations nucléaires locales ne pouvaient expliquer les associations observées dans l'étude épidémiologique cas-témoins (Groupe radioécologie Nord-Cotentin, 1999 ; Laurier et coll., 2000 ; Rommens et coll., 2000).

Champs électriques et magnétiques

Les champs électriques et magnétiques à extrêmement basse fréquence (CEM-EBF) sont générés à proximité de caténares, transformateurs et appareils électriques dans lesquels passe du courant électrique alternatif 50 Hz (ou 60 Hz en Amérique du Nord). Il n'existe pas d'argument expérimental en faveur de la cancérogénicité directe de ces champs qui, contrairement aux radiations ionisantes et aux UV, n'induisent pas de lésion du génome, même à forte dose. Leur responsabilité dans les leucémies de l'enfant a été évoquée pour la première fois en 1979 sur le câblage électrique du domicile (Wertheimer et Leeper, 1979). Plus d'une dizaine d'études cas-témoins ont été réalisées par la suite, avec une estimation des expositions aux CEM-EBF fondées soit sur des mesures dans les habitations, soit sur des calculs reposant sur la distance à des lignes à haute tension et des caractéristiques techniques de ces lignes. Plusieurs de ces études ont été rassemblées dans 2 études publiées en 2000. D'après l'estimation d'Ahlbom et coll. (2000), le risque de leucémie de l'enfant doublerait chez les enfants exposés à des champs de 0,4 μT ou plus, qui concerneraient moins de 1 % des enfants. L'analyse de Greenland et coll. (2000) qui inclut un sous-ensemble d'études un peu différent, estime le risque relatif à 1,7 à partir de 0,3 μT . Aucune des 2 études ne met en évidence de relation dose risque. Leurs résultats convergents ont amené le Circ à classer les CEM-EBF en 2B, c'est-à-dire à considérer ces champs comme des agents possiblement cancérogènes en dépit de l'absence d'arguments expérimentaux. Depuis, une étude japonaise a apporté des estimations du même ordre (Kabuto et coll., 2006). De façon très intéressante, Draper et coll. ont récemment rapporté une augmentation de risque de 1,7 chez les enfants résidant à moins de 200 m de lignes à haute tension, ce qui correspond à des champs plus faibles en moyenne que ceux qui étaient pointés par les analyses poolées, et conclu qu'environ 1 % des cas britanniques pourraient être attribuables à ces expositions (Draper et coll., 2005).

Agents infectieux

La possibilité d'une origine infectieuse des leucémies de l'enfant est envisagée depuis plusieurs dizaines d'années. Au cours des années 1960, des virus du type rétrovirus et herpès virus ont été identifiés dans plusieurs leucémies animales, notamment chez les chats, les poulets, et les bovins. Le virus d'Epstein-Barr a été identifié dans une grande proportion de lymphomes de Burkitt et de lymphomes de Hodgkin, et le virus HTLV-1 induit une forme spécifique de LAL T de l'adulte. Cependant, aucun virus spécifique n'a jamais été mis en cause dans les leucémies de l'enfant. De façon très intéressante, une étude a récemment établi une corrélation entre l'incidence des leucémies de l'enfant et celle des épidémies de grippe (Kroll et coll., 2006).

L'hypothèse d'un rôle direct ou indirect des infections dans les leucémies de l'enfant a pris un nouvel essor à la fin des années 1980, stimulée par plusieurs observations épidémiologiques :

- les agrégations de cas observées à proximité de sites nucléaires générant une exposition aux radiations inférieure au bruit de fond d'origine naturelle (Kinlen, 1988) ;
- le pic d'incidence caractéristique des LAL dites communes, qui se produit à l'âge de la mise en collectivité, et qui semble s'être installé progressivement avec le développement de l'hygiène dans les pays industrialisés (Greaves, 1988) ;
- la mise en évidence de petites tendances à l'agrégation spatiale et temporelle des cas (Petridou et coll., 1996 ; Alexander et coll., 1998 ; Dockerty et coll., 1999a ; Birch et coll., 2000 ; Gustafsson et coll., 2000 ; Bellec et coll., 2006) et une possible saisonnalité de l'incidence (Badrinath et coll., 1997 ; Westerbeek et coll., 1998).

Trois hypothèses ont été proposées pour rendre compte de ces observations. Elles évoquent de différentes façons une réponse anormale et rare à une infection banale.

Mouvements de population : hypothèse de Kinlen

Selon l'hypothèse proposée par Kinlen, des mouvements de population importants entraîneraient une augmentation des contacts entre des sujets infectés et des sujets susceptibles de contracter l'agent infectieux causal, supposé fréquent et endémique dans certaines régions.

Jusqu'à présent, la plupart des études réalisées dans différentes situations entraînant des mouvements de population importants ont renforcé cette hypothèse (Kinlen, 1988 ; Kinlen et coll., 1990 ; 1991 ; 1993 et 1995 ; Kinlen et Petridou, 1995 ; Stiller et Boyle 1996 ; Koushik et coll., 2001). Le

risque de leucémie chez les enfants nés autour du site nucléaire de Sellafield était multiplié par 10 lorsque le village de naissance comportait une forte proportion de parents originaires d'une autre région, et expliquant ainsi la totalité de l'excès de cas révélé dans les années 1980 (Dickinson et coll., 1999). En France, une augmentation importante du risque a également été observée dans les communes proches des sites de La Hague et Flamanville ayant connu un afflux important de population lors de la construction et du développement des sites (Boutou et coll., 2002). À l'échelle nationale, l'incidence est apparue plus que doublée chez les enfants nés dans les communes isolées ayant eu les plus fortes migrations à partir d'autres régions (Rudant et coll., 2006).

Infections banales précoces : hypothèse de Greaves

Selon Greaves, la LAL commune résulterait de deux événements génomiques indépendants. La première mutation se produirait *in utero*, au cours des nombreuses réplifications des précurseurs des cellules de la lignée B nécessitées par la mise en place du système immunitaire, induisant un clone préleucémique. Cette étape *in utero* est bien établie dans bon nombre de cas (Greaves, 2005). La transformation maligne s'achèverait 2 à 3 ans après en moyenne par une deuxième mutation survenant lors d'une réponse anormale à une infection banale, chez des enfants au système immunitaire insuffisamment stimulé par des infections banales antérieures (Greaves, 1988 ; Greaves et coll., 1993).

Peu d'études ont directement porté sur le rôle des infections banales dans les leucémies de l'enfant. Toutes sauf une (Dockerty et coll., 1999b) ont mis en évidence des associations négatives (van Steensel-Moll et coll., 1986 ; Neglia et coll., 2000 ; Perrillat et coll., 2002a ; Jourdan-Da Silva et coll., 2004). Le mode de garde collectif peut être considéré comme un indicateur indirect des infections banales précoces. Il est associé négativement aux leucémies dans toutes les études, significativement (Infante-Rivard et coll., 2000a ; Rosenbaum et coll., 2000 ; Ma et coll., 2002a ; Perrillat et coll., 2002a ; Jourdan-Da Silva et coll., 2004 ; Gilham et coll., 2005) ou non (Petridou et coll., 1993 et 1997 ; Neglia et coll., 2000). Dans les études disposant de cette information, l'association était plus marquée lorsque la mise en collectivité était plus précoce.

L'hypothèse de Greaves suggère également un rôle protecteur de l'allaitement. La plupart des études ont effectivement mis en évidence un lien négatif entre allaitement et leucémie de l'enfant (Davis et coll., 1988 ; Petridou et coll., 1997 ; Rosenbaum et coll., 2000 ; *UK Childhood Cancer Study Investigators*, 2001), dans certains cas pour les allaitements de plus de 6 mois (Magnani et coll., 1990 ; Dockerty et coll., 1999b ; Shu et coll.,

1999 ; Bener et coll., 2001 ; Hardell et coll., 2001 ; Perrillat et coll., 2002b). En revanche, l'étude prospective britannique d'Oxford n'a pas mis en évidence de tendance à la réduction de la mortalité par leucémie chez les enfants allaités (Lancashire et Sorahan, 2003).

Hypothèse de Smith

Selon Smith, la LAL serait la conséquence d'une infection spécifique contractée *in utero*, avec un temps de latence d'environ deux ans (Smith et coll., 1997). L'amélioration des conditions d'hygiène avec l'industrialisation aurait progressivement reculé l'âge au premier contact, augmentant ainsi la probabilité d'une primo-infection maternelle à l'agent infectieux pendant sa grossesse. Le polyomavirus JC a été mis en cause (Smith et coll., 1998) mais réfuté après une étude de recherche de génome viral dans 15 cas de LAL commune (MacKenzie et coll., 1999).

Hydrocarbures polycycliques aromatiques, trafic routier, fumée de tabac

Les expositions à l'essence, aux gaz d'échappement et à la fumée de tabac constituent la principale source d'exposition au benzène de la population générale d'âge pédiatrique. Bien que peu nombreuses, les études publiées suggèrent une augmentation du risque de leucémie à proximité des routes à gros trafic (Savitz et Feingold, 1989 ; Nordlinder et coll., 1997 ; Feychting et coll., 1998 ; Jarvholm et coll., 2000 ; Pearson et coll., 2000 ; Crosignani et coll., 2004 ; Reynolds et coll., 2004 ; Visser et coll., 2004).

Les études portant sur les pollutions d'origine industrielle sont encore très rares. La méthodologie de l'étude britannique de Knox et Gilman, qui suggérait une augmentation d'incidence autour des sites pétroliers et métallurgiques, été très critiquée (Knox et Gilman, 1997). Deux autres études n'ont montré aucune augmentation d'incidence à proximité de sites de pétrochimie (Sans et coll., 1995 ; Wilkinson et coll., 1999). Deux études ont rapporté une augmentation de risque à proximité de garages et stations service, à moins de 100 m pour l'une (Harrison et coll., 1999) et dans le même bâtiment ou un bâtiment mitoyen pour l'autre (Steffen et coll., 2004).

Une vingtaine d'études ont été publiées sur le rôle des expositions professionnelles parentales aux solvants organiques et aux hydrocarbures polycycliques aromatiques (Colt et Blair, 1998 ; Clavel et Perrillat, 2000). Leur méthodologie est très variable, notamment sur la définition (tous solvants, tous hydrocarbures ou expositions spécifique) et l'évaluation des expositions

(matrices emploi-exposition, expertise ou simple intitulé non standardisé du poste de travail ; exposition maternelle ou paternelle), sur le choix des périodes pertinentes (toute la vie, avant ou pendant la grossesse). Les résultats des études sont, de fait, trop discordants pour permettre de réelles conclusions.

Globalement, la consommation maternelle de tabac pendant la grossesse n'est pas associée aux leucémies de l'enfant (Robison et coll., 1989 ; Severson et coll., 1993 ; van Duijn et coll., 1994 ; Petridou et coll., 1997 ; Infante-Rivard et coll., 2000b ; Pang et coll., 2003 ; Menegaux et coll., 2005 ; Trivers et coll., 2006). La consommation de tabac était associée négativement à la leucémie chez l'enfant de moins de 18 mois dans une étude (Shu et coll., 1996) et deux autres études ont rapporté des associations positives pour la LAL (Stjernfeldt et coll., 1986 ; John et coll., 1991).

Pesticides

Toutes les études publiées aujourd'hui suggèrent un doublement du risque de leucémie chez les enfants dont la mère a utilisé des pesticides à usage domestique. L'association paraît concerner l'utilisation de ces produits pendant la grossesse et la petite enfance, dans le jardin et à domicile (Lowengart et coll., 1987 ; Shu et coll., 1988 ; Buckley et coll., 1989 ; Magnani et coll., 1990 ; Leiss et Savitz, 1995 ; Meinert et coll., 1996 ; Infante-Rivard et coll., 1999 ; Ma et coll., 2002b ; Menegaux et coll., 2006), voire en shampoing insecticide contre les poux (Menegaux et coll., 2006). Ces études, qui sont toutes fondées sur l'interrogatoire des mères, ne parviennent toutefois pas à préciser les circonstances et la nature précises de ces expositions. Une association avec l'utilisation professionnelle de pesticides par les parents a également été rapportée (Lowengart et coll., 1987 ; Buckley et coll., 1989 ; Magnani et coll., 1990). Là encore, aucun pesticide n'a été incriminé en particulier.

Consommation maternelle d'alcool et alimentation

Le rôle de la consommation maternelle d'alcool a été moins étudié que la consommation de tabac. Quatre études ont mis en évidence des associations positives entre la consommation d'alcool maternelle pendant la grossesse et les leucémies aiguës (Severson et coll., 1993 ; van Duijn et coll., 1994 ; Shu et coll., 1996 ; Menegaux et coll., 2005). Deux études ont rapporté des associations négatives (Petridou et coll., 1997 ; Infante-Rivard et coll., 2002b). La consommation maternelle de cannabis pendant la grossesse a été évoquée comme facteur de risque des leucémies par une étude (Robison et

coll., 1989), mais une étude récente a montré une relation inverse dans la leucémie du nourrisson (Trivers et coll., 2006). Les études sur le rôle de l'alimentation maternelle pendant la grossesse sont restées très préliminaires (Ross et coll., 1996).

Interactions gènes-environnement

Les résultats de deux études, l'une réalisée au Canada sur des effectifs compris entre 120 et 190 cas, l'autre en France sur 219 cas et 105 témoins, ont été publiés durant les 10 dernières années (Infante-Rivard et coll., 1999, 2000b et c, 2002a et b ; Clavel et coll., 2005). Les polymorphismes génétiques et les expositions environnementales analysés dans ces études sont donnés dans le tableau 20.I.

Les interactions entre d'une part la consommation de tabac de la mère durant la grossesse et le polymorphisme *GSTM1* de l'enfant, d'autre part la consommation d'alcool et le polymorphisme *CYP1A1*2A*, ont été analysées dans les deux études. Une augmentation du risque de leucémie a été observée chez les enfants dont les mères fumaient plus de 20 cigarettes par jour durant les second et troisième trimestres de grossesse et porteurs de l'allèle variant *CYP1A1*2A* (OR = 2,8) dans l'étude canadienne. Les résultats de l'étude française sont également en faveur d'une interaction entre ces deux facteurs (OR = 2,2). En revanche, les résultats des deux études sur l'interaction entre la consommation d'alcool de la mère durant la grossesse et la délétion du gène *GSTM1* sont discordants.

L'étude canadienne suggère par ailleurs une augmentation du risque de leucémie chez les enfants exposés à certains insecticides/pesticides et porteurs de l'allèle variant *CYP1A1*2A* (OR = 5,6) ou *CYP1A1*2B* (OR = 4,7), exposés au tabac et porteurs de l'allèle variant *CYP1A1*4* (OR = 5,4), et exposés à l'alcool et porteurs de l'allèle variant *CYP2E1*5* (OR = 4,9). Les résultats concernant les interactions entre les trihalométhanes contenus dans l'eau de boisson et les polymorphismes des glutathion S-transférases sont difficilement interprétables compte tenu de l'imprécision des données d'exposition recueillies dans cette étude.

Enfin, d'autres interactions significatives ont été suggérées dans l'étude française : consommation de tabac et délétion du gène *GSTM1* (OR = 2,3) et consommation de café et allèle variant *NQO1* (OR = 0,5).

Les nombres de sujets à la fois porteurs des allèles variants et exposés aux facteurs environnementaux, en général de l'ordre d'une dizaine de cas, sont cependant très faibles et on ne peut exclure que l'ensemble des associations observées ne soient dues au hasard. D'autres études, portant sur des effectifs plus larges, sont encore nécessaires pour confirmer ces résultats préliminaires.

Tableau 20.1 : Synthèse des études d'interactions gène-environnement dans les leucémies aiguës de l'enfant

Références	Facteur environnemental	Facteur génétique	Type d'étude (effectifs)
Infante-Rivard et coll., 2002a	Trihalométhanes (eau de boisson) ^a	CYP2E1 *5 Délétion GSTT1	Cas seuls (170)
Infante-Rivard et coll., 1999	Pesticides/insecticides (domestiques) ^b	CYP1A1 *2A, *2B, *4 CYP2D6 *3, *4 Délétion GSTM1 Délétion GSTT1	Cas seuls (123)
Infante-Rivard et coll., 2000c	Irradiation postnatale (visée diagnostic)	MLH1 Ile219Val MSH3 Arg940Glu, Thr1036Ala XRCC1 Arg194Trp	Cas seuls (129)
Infante-Rivard et coll., 2000b	Tabac ^b	CYP1A1 *2A, *2B, *4	Cas seuls (158)
Infante-Rivard et coll., 2002b	Alcool ^b	CYP2E1 *5 Délétion GSTM1	Cas seuls (186)
Clavel et coll., 2005	Tabac, alcool, café ^c	CYP1A1 *2A Délétion GSTM1 Délétion GSTT1 GSTP1*B NQO1 *2 EPHX Tyr113His, His139Arg	Cas/témoins (219/105) + cas seuls (219)

^a Exposition durant la grossesse jusqu'au diagnostic de leucémie

^b Expositions pré- et postnatale recueillies ; seule celle de la mère durant la grossesse est considérée ici

^c Exposition prénatale

BIBLIOGRAPHIE

AHLBOM A, DAY N, FEYCHTING M, ROMAN E, SKINNER J, et coll. A pooled analysis of magnetic fields and childhood leukaemia. *Br J Cancer* 2000, 83 : 692-698

AKIBA S, SUN QF, TAO ZF, ZHA YR, LIN ZX, HE WH, HIROO K. Infant leukemia mortality among the residents in high-background-radiation areas in Guangdong, China. In : High Levels of Natural Radiation 1996. Radiation Dose and Health Effects. WEI L, SUGAHARA T, TAO Z (Eds). Elsevier Science, Amsterdam, 1997 : 255-262

AKIBA S, TAO ZF, GANGADHARAN P. Child cancer risk in high background radiation areas. 5th International Conference on High Levels of Natural Radiation and radon Areas: Radiation Dose and Health Effects. Munich, Germany, Sept 2000, Book of Abstracts, 32

ALEXANDER FE, BOYLE P, CARLI PM, COEBERGH JW, DRAPER GJ, et coll. Spatial clustering of childhood leukaemia: summary results from the Euroclus project. *Br J Cancer* 1998, 77 : 818-824

BADRINATH P, DAY NE, STOCKTON D. Seasonality in the diagnosis of acute lymphocytic leukaemia. *Br J Cancer* 1997, **75** : 1711-1713

BELLE C, HEMON D, RUDANT J, GOUBIN A, CLAVEL J. Spatial and space-time clustering of childhood acute leukaemia in France from 1990 to 2000: a nationwide study. *Br J Cancer* 2006, **94** : 763-770

BENER A, DENIC S, GALADARI S. Longer breast-feeding and protection against childhood leukaemia and lymphomas. *Eur J Cancer* 2001, **37** : 234-238

BIRCH JM, ALEXANDER FE, BLAIR V, EDEN OB, TAYLOR GM, MCNALLY RJ. Space-time clustering patterns in childhood leukaemia support a role for infection. *Br J Cancer* 2000, **82** : 1571-1576

BOUGES S, DAURES J, HEBRARD M. Incidence des leucémies aiguës, lymphomes et cancers thyroïdiens chez les enfants de moins de 15 ans vivant autour du site nucléaire de Marcoule de 1985 à 1995. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1999, **47** : 205-217

BOUTOU O, GUIZARD AV, SLAMA R, POTTIER D, SPIRA A. Population mixing and leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant. *Br J Cancer* 2002, **87** : 740-745

BUCKLEY JD, ROBISON LL, SWOTINSKY R, GARABRANT DH, LEBEAU M, et coll. Occupational exposures of parents of children with acute nonlymphocytic leukemia: a report from the Childrens. *Cancer Study Group Cancer Res* 1989, **49** : 4030-4037

CLAVEL J, PERRILLAT F. Expositions professionnelles des parents et cancers de l'enfant. In : Les cancers professionnels. PAIRON JC, BROCHARD P, LE BOURGEOIS JP, RUFFIÉ P (EDS). Éditions Margaux Orange, Paris, 2000 : 641-660

CLAVEL J, BELLE C, REBOUISSOU S, MENEGAUX F, FEUNTEUN J et coll. Childhood leukaemia, polymorphisms of metabolism enzyme genes, and interaction with maternal tobacco, coffee and alcohol consumption during pregnancy. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 531-554

COLT JS, BLAIR A. Parental occupational exposures and risk of childhood cancer. *Environ Health Perspect* 1998, **106** Suppl : 3909-3925

COMMITTEE ON MEDICAL ASPECTS OF RADIATION IN THE ENVIRONMENT. The incidence of cancer and leukaemia in young people in the vicinity of the Sellafield site, West Cumbria: Further studies and an update of the situation since the publication of the report of the Black Advisory Group in 1984. United Kingdom, Department of Health, London, 1996, (Comare IV)

CROSIGNANI P, TITTARELLI A, BORGINI A, CODAZZI T, ROVELLI A, et coll. Childhood leukemia and road traffic: A population-based case-control study. *Int J Cancer* 2004, **108** : 596-599

DAVIS MK, SAVITZ DA, GRAUBARD BI. Infant feeding and childhood cancer. *Lancet* 1988, **23** : 65-68

DICKINSON HO, PARKER L. Quantifying the effect of population mixing on childhood leukaemia risk: the Seascale cluster. *Br J Cancer* 1999, **81** : 144-51

DIONAN J, MUIRHEAD CR, WAN SL, WRIXON AD. The risks of leukemia and other cancers in Thurso from radiation exposure. National Radiological Protection Board. United Kingdom, London, HMSO, 1986 (NRPB-R196)

DOCKERTY JD, SHARPLES KJ, BORMAN B. An assessment of spatial clustering of leukaemias and lymphomas among young people in New Zealand. *J Epidemiol Community Health* 1999a, **53** : 154-158

DOCKERTY JD, SKEGG DC, ELWOOD JM, HERBISON GP, BECROFT DM, LEWIS ME. Infections, vaccinations, and the risk of childhood leukaemia. *Br J Cancer* 1999b, **80** : 1483-1489

DOLL R, EVANS HJ, DARBY SC. Paternal exposure not to blame. *Nature* 1994, **367** : 678-680

DOLL R, WAKEFORD R. Risk of childhood cancer from fetal irradiation. *Br J Radiol* 1997, **70** : 130-139

DRAPER G, VINCENT T, KROLL ME, SWANSON J. Childhood cancer in relation to distance from high voltage power lines in England and Wales: a case-control study. *Bmj* 2005, **330** : 1290

EVARD AS, HÉMON D, BILLON S, LAURIER D, JOUGLA E, et coll. Ecological association between indoor radon concentration and childhood leukaemia incidence in France, 1990-1998. *Eur J Cancer Prev* 2005, **14** : 147-157

EVARD AS, HÉMON D, BILLON S, LAURIER D, JOUGLA E, et coll. Childhood Leukaemia Incidence and Background Ionizing Radiation-a French Ecological Study. *Health Phys* 2006a, **90** : 569-579

EVARD AS, HÉMON D, MORIN A, LAURIER D, TIRMARCHE M, et coll. Childhood Leukaemia Incidence around French Nuclear Installations using a Geographic Zoning based on Gaseous Release Dose Estimates. *Br J Cancer* 2006b, **94** : 1342-1347

FEYCHTING M, SVENSSON D, AHLBOM A. Exposure to motor vehicle exhaust and childhood cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998, **24** : 8-11

GARDNER MJ, SNEE MP, HALL AJ, POWELL CA, DOWNES S, TERRELL JD. Results of case-control study of leukaemia and lymphoma among young people near Sellafield nuclear plant in West Cumbria. *BMJ* 1990, **300** : 423-429

GILHAM C, PETO J, SIMPSON J, ROMAN E, EDEN TO, et coll. Day care in infancy and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia: findings from UK case-control study. *BMJ* 2005, **330** : 1294

GREAVES MF. Speculations on the cause of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 1988, **2** : 120-125

GREAVES M. In utero origins of childhood leukaemia. *Early Hum Dev* 2005, **81** : 123-129

GREAVES MF, ALEXANDER FE. An infectious etiology for common acute lymphoblastic leukemia in childhood? *Leukemia* 1993, **73** : 49-60

GREENLAND S, SHEPPARD AR, KAUNE WT, POOLE C, KELSH MA. A pooled analysis of magnetic fields, wire codes, and childhood leukemia. Childhood Leukemia-EMF Study Group. *Epidemiology* 2000, **11** : 624-634

GROUPE RADIOÉCOLOGIE NORD-COTENTIN. Volume 4 : Estimation des doses et des risques de leucémies associés. Institut de Protection et de Sûreté Nucléaire, Fontenay-aux-Roses, France, Juil 1999

GUSTAFSSON B, CARSTENSEN J. Space-time clustering of childhood lymphatic leukaemias and non-Hodgkin's lymphomas in Sweden. *Eur J Epidemiol* 2000, **16** : 1111-1116

HARDELL L, DREIFALDT AC. Breast-feeding duration and the risk of malignant diseases in childhood in Sweden. *Eur J Clin Nutr* 2001, **55** : 179-85

HARRISON RM, LEUNG PL, SOMERVILLE L, SMITH R, GILMAN E. Analysis of incidence of childhood cancer in the West Midlands of the United Kingdom in relation to proximity to main roads and petrol stations. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 774-780

HATTCHOUEL JM, LAPLANCHE A, HILL C. Leukaemia mortality around French nuclear sites. *Br J Cancer* 1995, **71** : 651-653

INFANTE-RIVARD C, LABUDA D, KRAJINOVIC M, SINNET D. Risk of childhood leukemia associated with exposure to pesticides and with gene polymorphisms. *Epidemiology* 1999, **10** : 481-487

INFANTE-RIVARD C, FORTIER I, OLSON E. Markers of infection, breast-feeding and childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000a, **83** : 1559-1564

INFANTE-RIVARD C, KRAJINOVIC M, LABUDA D, SINNET D. Parental smoking, CYP1A1 genetic polymorphisms and childhood leukemia (Quebec, Ontario). *Cancer Causes Control* 2000b, **11** : 547-553

INFANTE-RIVARD C, MATHONNET G, SINNET D. Risk of childhood leukemia associated with diagnostic irradiation and polymorphisms in DNA repair genes. *Environ Health Perspect* 2000c, **108** : 495-498

INFANTE-RIVARD C, AMRE D, SINNET D. GSTT1 and CYP2E1 polymorphisms and trihalomethanes in drinking water: effect on childhood leukemia. *Environ Health Perspect* 2002a, **110** : 591-593

INFANTE-RIVARD C, KRAJINOVIC M, LABUDA D, SINNET D. Childhood acute lymphoblastic leukemia associated with parental alcohol consumption and polymorphisms of carcinogen-metabolizing genes. *Epidemiology* 2002b, **13** : 277-281

JARVHOLM B, FORSBERG B. Childhood cancer and possible exposure to benzene from traffic and petrol stations. *Occup Environ Med* 2000, **57** : 500-501

JOHN EM, SAVITZ DA, SANDLER DP. Prenatal exposure to parents' smoking and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1991, **133** : 123-132

JOURDAN-DA SILVA N, PEREL Y, MECHINAUD F, PLOUVIER E, GANDEMER V, et coll. Infectious diseases in the first year of life, perinatal characteristics and childhood acute leukaemia *Br J Cancer* 2004, **90** : 139-45

KABUTO M, NITTA H, YAMAMOTO S, YAMAGUCHI N, AKIBA S, et coll. Childhood leukemia and magnetic fields in Japan: A case-control study of childhood leukemia and residential power-frequency magnetic fields in Japan. *Int J Cancer* 2006, **119** : 643-650

KALETSCH U, KAATSCH P, MEINERT R, SCHUZ J, CZARWINSKI R, MICHAELIS J. Childhood cancer and residential radon exposure - results of a population-based case-control study in Lower Saxony (Germany). *Radiat Environ Biophys* 1999, **38** : 211-215

KENDALL GM, SMITH TJ. Doses to organs and tissues from radon and its decay products. *J Radiol Prot* 2002, **22** : 389-406

KINLEN L. Evidence for an infective cause of childhood leukaemia: comparison of a Scottish new town with nuclear reprocessing sites in Britain (see comments). *Lancet* 1988, **2** : 1323-1327

KINLEN LJ, PETRIDOU E. Childhood leukemia and rural population movements: Greece, Italy, and other countries. *Cancer Causes Control* 1995, **6** : 445-450

KINLEN LJ, CLARKE K, HUDSON C. Evidence from population mixing in British New Towns 1946-85 of an infective basis for childhood leukaemia (see comments). *Lancet* 1990, **336** : 577-582

KINLEN LJ, HUDSON CM, STILLER CA. Contacts between adults as evidence for an infective origin of childhood leukaemia: an explanation for the excess near nuclear establishments in west Berkshire? *Br J Cancer* 1991, **64** : 549-554

KINLEN LJ, O'BRIEN F, CLARKE K, BALKWILL A, MATTHEWS F. Rural population mixing and childhood leukaemia: effects of the North Sea oil industry in Scotland, including the area near Dounreay nuclear site. *BMJ* 1993, **306** : 743-748

KINLEN LJ, DICKSON M, STILLER CA. Childhood leukaemia and non-Hodgkin's lymphoma near large rural construction sites, with a comparison with Sellafield nuclear site. *BMJ* 1995, **310** : 763-768

KNOX EG, GILMAN EA. Hazard proximities of childhood cancers in Great Britain from 1953-80. *J Epidemiol Community Health* 1997, **51** : 151-159

KOUSHIK A, KING WD, MCLAUGHLIN JR. An ecologic study of childhood leukemia and population mixing in Ontario, Canada. *Cancer Causes Control* 2001, **12** : 483-490

KROLL ME, DRAPER GJ, STILLER CA, MURPHY MF. Childhood leukemia incidence in Britain, 1974-2000: time trends and possible relation to influenza epidemics. *J Natl Cancer Inst* 2006, **98** : 417-420

LANCASHIRE RJ, SORAHAN T. Breastfeeding and childhood cancer risks: OSCC data. *Br J Cancer* 2003, **88** : 1035-1037

LAURIER D. Leucémies chez les moins de 25 ans autour d'installations nucléaires en France et à l'étranger : revue des études épidémiologiques descriptives. *Radioprotection* 1999, **34** : 149-176

LAURIER D, BARD D. Epidemiologic Studies of Leukaemia among Persons under 25 Years of Age Living Near Nuclear Sites. *Epidemiol Rev* 1999, **21** : 188-206

LAURIER D, ROMMENS C, DROMBRY-RINGEARD C, MERLE-SZEREMETA A, DEGRANGE JP. Evaluation du risque de leucémie radio-induite à proximité d'installations nucléaires: l'étude radio-écologique Nord-Cotentin. *Rev Epidemiol Santé Publique* 2000, **48** : 24-36

LAURIER D, VALENTY M, TIRMARCHE M. Radon Exposure and the Risk of Leukemia: a Review of Epidemiologic Studies. *Health Phys* 2001, **81** : 272-288

LAURIER D, GROSCHE B, HALL P. Risk of Childhood Leukaemia in the Vicinity of Nuclear Installations: Findings and Recent Controversies. *Acta Oncol* 2002, **41** : 14-24

LEISS JK, SAVITZ DA. Home pesticide use and childhood cancer: a case-control study. *Am J Public health* 1995, **85** : 249-252

LITTLE MP, CHARLES MW, WAKEFORD R. A review of the risks of leukemia in relation to parental pre-conception exposure to radiation. *Health Phys* 1995, **68** : 299-310

LOWENGART RA, PETERS JM, CICONI C, BUCKLEY J, BERNSTEIN L, et coll. Childhood leukemia and parents' occupational and home exposures. *J Natl Cancer Inst* 1987, **79** : 39-46

LUBIN JH, LINET MS, BOICE JD JR, BUCKLEY J, CONRATH SM, et coll. Case-control study of childhood acute lymphoblastic leukemia and residential radon exposure. *J Natl Cancer Inst* 1998, **90** : 294-300

MA X, BUFFLER PA, SELVIN S, MATTHAY KK, WIENCKE JK, et coll. Daycare attendance and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2002a, **86** : 1419-1424

MA X, BUFFLER PA, GUNIER RB, DAHL G, SMITH MT, et coll. Critical windows of exposure to household pesticides and risk of childhood leukaemia. *Environ Health Perspect* 2002b, **110** : 955-60

MACKENZIE J, PERRY J, FORD AM, JARRETT RF, GREAVES M. JC and BK virus sequences are not detectable in leukaemic samples from children with common acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 1999, **81** : 898-899

MAGNANI C, PASTORE G, LUZZATTO L, TERRACINI B. Parental occupation and other environmental factors in the etiology of leukemias and non-Hodgkin's lymphomas in childhood: a case-control study. *Tumori* 1990, **76** : 413-419

MEINERT R, KAATSCH P, KALETSCH U, KRUMMENAUER F, MIESNER A, MICHAELIS J. Childhood leukaemia and exposure to pesticides: results of a case-control study in northern Germany. *Eur J Cancer* 1996, **32A** : 1943-1948

MENEGAUX F, STEFFEN C, BELLEC S, BARUCHEL A, LESCOEUR B, et coll. Maternal coffee and alcohol consumption during pregnancy, parental smoking and risk of childhood acute leukaemia. *Cancer Detect Prev* 2005, **29** : 487-493

MENEGAUX F, BARUCHEL A, BERTRAND Y, LESCOEUR B, LEVERGER G, et coll. Household exposure to pesticides and risk of childhood acute leukaemia. *Occup Environ Med* 2006, **63** : 131-134

NEGLIA JP, LINET MS, SHU XO, SEVERSON RK, POTTER JD, et coll. Patterns of infection and day care utilization and risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Cancer* 2000, **82** : 234-40

NORLINDER R, JARVHOLM B. Environmental exposure to gasoline and leukemia in children and young adults--an ecology study. *Int Arch Occup Environ Health* 1997, **70** : 57-60

PANG D, MCNALLY R, BIRCH JM. Parental smoking and childhood cancer: results from the United Kingdom Childhood Cancer Study. *Br J Cancer* 2003, **88** : 373-381

PEARSON RL, WACHTEL H, EBI KL. Distance-weighted traffic density in proximity to a home is a risk factor for leukemia and other childhood cancers. *J Air Waste Manag Assoc* 2000, **50** : 175-180

PERRILLAT F, CLAVEL J, AUCLERC MF, BARUCHEL A, LEVERGER G, et coll. Day-care, early common infections and childhood acute leukaemia: a multicentre French case-control study. *Br J Cancer* 2002a, **86** : 1064-1069

PERRILLAT F, CLAVEL J, JAUSSENT I, BARUCHEL A, LEVERGER G, et coll. Breast-feeding, fetal loss and childhood acute leukaemia. *Eur J Pediatr* 2002b, **16** : 1235-1237

PETRIDOU E, KASSIMOS D, KALMANTI M, KOSMIDIS H, HAIDAS S, et coll. Age of exposure to infections and risk of childhood leukaemia. *BMJ* 1993, **307** : 774

PETRIDOU E, REVINTHI K, ALEXANDER FE, HAIDAS S, KOLIOUSKAS D, et coll. Space-time clustering of childhood leukaemia in Greece: evidence supporting a viral aetiology. *Br J Cancer* 1996, **73** : 1278-1283

PETRIDOU E, TRICHOPOULOS D, KALAPOTHAKI V, POURTSIDIS A, KOGEVINAS M, et coll. The risk profile of childhood leukaemia in Greece: a nationwide case-control study. *Br J Cancer* 1997, **76** : 1241-1247

POBEL D, VIEL JF. Case-control study of leukaemia among young people near La Hague nuclear reprocessing plant: the environmental hypothesis revisited. *BMJ* 1997, **314** : 101-106

PRESTON DL, KUSUMI S, TOMONAGA M, IZUMI S, RON E, et coll. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part III. Leukemia, lymphoma and multiple myeloma, 1950-1987. *Radiat Res* 1994, **137** : S68-97

PRESTON DL, PIERCE DA, SHIMIZU Y, CULLINGS HM, FUJITA S, FUNAMOTO S, KODAMA K. Effect of recent changes in atomic bomb survivor dosimetry on cancer mortality risk estimates. *Radiat Res* 2004, **162** : 377-389

REYNOLDS P, VON BEHREN J, GUNIER RB, GOLDBERG DE, HERTZ A. Residential exposure to traffic in California and childhood cancer. *Epidemiology* 2004, **15** : 6-12

RICHARDSON RB, EATOUGH JP, HENSHAW DL. Dose to red bone marrow from natural radon and thoron exposure. *Br J Radiol* 1991, **64** : 608-624

ROBISON LL, BUCKLEY JD, DAIGLE AE, WELLS R, BENJAMIN D, et coll. Maternal drug use and risk of childhood nonlymphoblastic leukemia among offspring. An epidemiologic investigation implicating marijuana (a report from the Childrens Cancer Study Group). *Cancer* 1989, **63** : 1904-1911

ROMMENS C, LAURIER D, SUGIER A. Methodology and results of the Nord-Cotentin radioecological study. *J Radiol Prot* 2000, **20** : 361-380

ROMMENS C, RINGEARD C, HUBERT P. Exposure of red bone marrow to ionising radiation from natural and medical sources in France. *J Radiol Prot* 2001, **21** : 209-219

RON E. Cancer risks from medical radiation. *Health Phys* 2003, **85** : 47-59

ROSENBAUM PF, BUCK GM, BRECHER ML. Early child-care and preschool experiences and the risk of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Am J Epidemiol* 2000, **152** : 1136-1144

ROSS JA, POTTER JD, REAMAN GH, PENDERGRASS TW, ROBISON LL. Maternal exposure to potential inhibitors of DNA topoisomerase II and infant leukemia (United States): a report from the Children's Cancer Group. *Cancer Causes Control* 1996, **7** : 581-590

RUDANT J, BACCAINI B, RIPERT M, GOUBIN A, BELLEC S, et coll. Population-mixing at the place of residence at the time of birth and incidence of childhood leukaemia in France. *Eur J Cancer* 2006, **42** : 927-933

SANS S, ELLIOTT P, KLEINSCHMIDT I, SHADDICK G, PATTENDEN S, et coll. Cancer incidence and mortality near the Baglan Bay petrochemical works, South Wales. *Occup Environ Med* 1995, **52** : 217-224

SAVITZ DA, FEINGOLD L. Association of childhood cancer with residential traffic density. *Scand J Work Environ Health* 1989, **15** : 360-363

SEVERSON RK, BUCKLEY JD, WOODS WG, BENJAMIN D, ROBISON LL. Cigarette smoking and alcohol consumption by parents of children with acute myeloid leukemia: an analysis within morphological subgroups--a report from the Childrens Cancer Group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993, **2** : 433-439

SHU XO, GAO YT, BRINTON LA, LINET MS, TU JT, et coll. A population-based case-control study of childhood leukemia in Shanghai. *Cancer* 1988, **62** : 635-644

SHU XO, ROSS JA, PENDERGRASS TW, REAMAN GH, LAMPKIN B, ROBISON LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. *J Natl Cancer Inst* 1996, **88** : 24-31

SHU XO, LINET MS, STEINBUCH M, WEN WQ, BUCKLEY JD, et coll. Breast-feeding and risk of childhood acute leukaemia. *J Natl Cancer Inst* 1999, **91** : 1765-1772

SMITH MA, CHEN T, SIMON R. Age-specific incidence of acute lymphoblastic leukemia in U.S. children: in utero initiation model. *J Natl Cancer Inst* 1997, **89** : 1542-1544

SMITH MA, SIMON R, STRICKLER HD, MCQUILLAN G, RIES LA, LINET MS. Evidence that childhood acute lymphoblastic leukemia is associated with an infectious agent linked to hygiene conditions. *Cancer Causes Control* 1998, **92** : 85-98

STEFFEN C, AUCLERC MF, AUVRIGNON A, BARUCHEL A, KEBAILI K, et coll. Acute childhood leukaemia and environmental exposure to potential sources of benzene and other hydrocarbons; a case-control study. *Occup Environ Med* 2004, **61** : 773-778

STEINBUCH M, WEINBERG CR, BUCKLEY JD, ROBISON LL, SANDLER DP. Indoor residential radon exposure and risk of childhood acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 1999, **81** : 900-906

STILLER CA, BOYLE PJ. Effect of population mixing and socioeconomic status in England and Wales, 1979-85, on lymphoblastic leukaemia in children. *BMJ* 1996, **313** : 1297-1300

STJERNFELDT M, BERGLUND K, LINDSTEN J, LUDVIGSSON J. Maternal smoking during pregnancy and risk of childhood cancer. *Lancet* 1986, **1** : 1350-1352

TRIVERS KF, MERTENS AC, ROSS JA, STEINBUCH M, OLSHAN AF, et coll. Parental marijuana use and risk of childhood acute myeloid leukaemia: a report from the Children's Cancer Group (United States and Canada). *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006, **20** : 110-118

UK CHILDHOOD CANCER STUDY INVESTIGATORS. Breastfeeding and childhood cancer. *Br J Cancer* 2001, **85** : 1685-1694

UK CHILDHOOD CANCER STUDY INVESTIGATORS. The United Kingdom Childhood Cancer Study of exposure to domestic sources of ionising radiation: 1: radon gas. *Br J Cancer* 2002, **86** : 1721-1726

UNITED NATIONS SCIENTIFIC COMMITTEE ON THE EFFECTS OF ATOMIC RADIATION (UNSCEAR). Sources and effects of ionizing radiation. Volume II, Effects. New York, United Nations, 2000

VAN DUIJN CM, VAN STEENSEL-MOLL HA, COEBERGH JW, VAN ZANEN GE. Risk factors for childhood acute non-lymphocytic leukemia: an association with maternal alcohol consumption during pregnancy? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, **3** : 457-460

VAN STEENSEL-MOLL HA, VALKENBURG HA, VAN ZANEN GE. Childhood leukemia and infectious diseases in the first year of life: a register-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1986, **124** : 590-594

VIEL JF, POBEL D, CARRE A. Incidence of leukaemia in young people around the La Hague nuclear waste reprocessing plant: a sensitivity analysis. *Stat Med* 1995, **14** : 2459-2472

VISSER O, VAN WIJNEN JH, VAN LEEUWEN FE. Residential traffic density and cancer incidence in Amsterdam, 1989-1997. *Cancer Causes Control* 2004, **15** : 331-339

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

WERTHEIMER N, LEEPER E. Electrical wiring configurations and childhood cancer. *Am J Epidemiol* 1979, **109** : 273-284

WESTERBEEK RM, BLAIR V, EDEN OB, KELSEY AM, STEVENS RF, et coll. Seasonal variations in the onset of childhood leukaemia and lymphoma. *Br J Cancer* 1998, **78** : 119-124

WHITE-KONING M, HÉMON D, LAURIER D, TIRMARCHE M, JOUGLA E, et coll. Incidence of childhood leukaemia in the vicinity of nuclear sites in France, 1990-1998. *Br J Cancer* 2004, **91** : 916-922

WHITE-KONING M, HÉMON D, LAURIER D, TIRMARCHE M, JOUGLA E, et coll. Incidence des leucémies de l'enfant aux alentours des sites nucléaires français entre 1990 et 1998. *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire* 2006, **4** : 31-32

WILKINSON P, THAKRAR B, WALLS P, LANDON M, FALCONER S, et coll. Lymphohaematopoietic malignancy around all industrial complexes that include major oil refineries in Great Britain. *Occup Environ Med* 1999, **56** : 577-580