

# **LES RAYONS ULTRAVIOLETS SOLAIRES PEUVENT-ILS AVOIR UN EFFET BENEFIQUE POUR CERTAINS CANCERS ? LE PROJET HeLME-UV : EXPOSITION RÉSIDENTIELLE AU RAYONNEMENT ULTRAVIOLET SOLAIRE ET HÉMOPATHIES LYMPHOÏDES MALIGNES DE L'ENFANT**

**Jean-François DORÉ<sup>1</sup>, Jacqueline CLAVEL<sup>2</sup>, Mathieu BONIOL<sup>3</sup>**

<sup>1</sup> Centre de Recherche en Cancérologie de Lyon UMR INSERM 1052, CNRS 5286,  
Centre Léon Bérard, 69008 Lyon

<sup>2</sup> INSERM U1018, CESP, Equipe d'Epidémiologie Environnementale des Cancers, Villejuif

<sup>3</sup> University of Strathclyde Institute of Global Public Health at iPRI , International  
Prevention Research Institute, 69130 Ecully

## **Contexte scientifique**

L'exposition au rayonnement ultraviolet solaire a été avancée pour expliquer l'augmentation d'incidence des lymphomes non-hodgkiniens chez l'adulte, notamment du fait de leurs effets immunosuppresseurs (Zheng et coll., 1992). Mais les données actuelles sont contradictoires (Armstrong et Krickler, 2007). D'une part, il existe une forte association entre cancers cutanés et lymphomes, et des antécédents de cancer cutané non-mélanome (liés à une exposition chronique au soleil) apparaissent comme un facteur de risque de lymphome (Adami et coll., 1995, Hu et coll., 2005), de même que l'exposition résidentielle au soleil : 3 études écologiques en Europe ont montré que le risque de lymphome non-hodgkinien augmentait à faible latitude ou avec un index UV élevé (McMichael et Giles, 1996, Bentham, 1996, Adami et coll., 1999). Mais d'autre part, plusieurs études écologiques aux USA ont au contraire montré que le risque de lymphome diminuait avec la latitude (Newton, 1995, Hartge et coll., 1996, Freedman et coll., 1997, Hu et coll., 2004), et des études cas-témoins plus récentes tendent à indiquer une réduction de risque de lymphome liée à l'exposition récréative ou résidentielle au soleil (Hughes et coll., 2004, Smedby et coll., 2005, Weinkopf et coll., 2007, Boffetta et coll., 2008, Krickler et coll., 2008, Wong et coll., 2012). Cette association négative entre l'exposition au rayonnement ultraviolet solaire ou artificiel et le risque de lymphome n'a pas été retrouvée dans une récente étude de cohorte en Scandinavie (Veierod et coll., 2010), qui a par contre montré une association positive avec certains caractères phénotypiques de sensibilité au soleil, association retrouvée dans plusieurs autres études (Hughes et coll., 2004, Boffetta et coll., 2008, Grandin et coll., 2008).

Chez l'enfant, dont les lymphomes diffèrent notablement de ceux de l'adulte, il n'existe pratiquement pas de données sur le rôle éventuel des expositions aux UV. La seule étude disponible, à notre connaissance, est une étude cas-témoins en Grèce qui a montré une association inverse entre le risque de lymphome non-Hodgkinien et l'exposition solaire récréative : une durée annuelle de séjour au bord de la mer de 15 jours au moins étant associée à une réduction du risque de 40% (OR = 0,60, IC 95% : 0,43-0,83) (Petridou et coll., 2007). S'agissant des hémopathies malignes de l'enfant, les facteurs de risque connus sont essentiellement des facteurs génétiques et pathologies héréditaires particuliers et l'exposition aux rayonnements ionisants à fortes doses. L'incidence de certaines hémopathies augmente, amenant à rechercher les variations temporelles d'expositions environnementales notamment si elles sont immunomodulatrices. Des expositions aux

radiations ionisantes à faible dose, aux pesticides ou à des champs magnétiques à extrêmement basse fréquence, des facteurs infectieux et immunitaires, et des facteurs de prédisposition génétique sont évoqués comme facteurs de risque, mais rien n'est connu d'un éventuel rôle de l'exposition au rayonnement ultraviolet.

Compte tenu des effets connus de l'exposition au rayonnement ultraviolet sur le système immunitaire/lymphoïde (voir pour revue Schwarz, 2010), il est intéressant d'étudier le rôle de l'exposition au rayonnement ultraviolet solaire dans l'incidence des hémopathies lymphoïdes malignes de l'enfant, et son éventuelle interaction avec d'autres facteurs environnementaux mis en cause dans les hémopathies malignes de l'enfant, comme la pollution atmosphérique liée au trafic routier (Amigou et coll., 2011). Les stimulations précoces du système immunitaire jouent vraisemblablement un rôle majeur dans le risque de plusieurs hémopathies malignes de l'enfant : les infections banales aux premiers âges, l'allaitement, les allergies semblent liées négativement au risque de leucémie aiguë (Rudant et coll., 2010) et de lymphomes de l'enfant (Rudant et coll., 2011).

Une approche écologique du rôle éventuel de l'exposition au rayonnement ultraviolet solaire dans l'incidence des hémopathies lymphoïdes malignes de l'enfant, fondée sur l'évaluation des expositions résidentielles, est d'autant plus justifiée que récemment Chang et coll. (2011) ont montré dans la cohorte California Teachers Study que l'exposition résidentielle ambiante aux ultraviolets est associée à une réduction du risque de lymphome non hodgkinien chez l'adulte (RR pour le quartile d'exposition le plus élevé vs le plus faible [ $> 5100$  vs  $< 4915$  W-h/m<sup>2</sup>] 0,58, IC 95% : 0,42-0,80) ; cette association n'étant pas modifiée par la sensibilité cutanée au soleil, l'ethnicité ou le statut socio-économique, et la vitamine D alimentaire n'étant pas associée au risque de lymphome. Ceci suggère un rôle protecteur de l'exposition résidentielle aux ultraviolets par des mécanismes possiblement indépendant de la vitamine D.

La disponibilité des bases de données Eurosun (irradiation UV au sol en Europe), d'une part, du Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant et des études dérivées GEOCAP et ESCALE, d'autre part, créent une opportunité unique d'étudier à grande échelle l'influence du rayonnement UV dans les hémopathies malignes de l'enfant, conjointement à d'autres expositions environnementales (trafic notamment).

### ***Objectifs du projet***

L'objectif principal est d'étudier l'influence de l'irradiation UV résidentielle sur le risque d'hémopathies lymphoïdes malignes chez l'enfant, d'une part par approche écologique, d'autre part en approche cas-témoins.

Un objectif secondaire est d'étudier les co-expositions résidentielles, notamment avec les expositions aux polluants liés au trafic routier, et leur rôle conjoint dans la survenue des hémopathies lymphoïdes malignes de l'enfant.

### ***Méthodologie***

1. Evaluation de l'exposition solaire résidentielle des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde et de lymphome (1990-2010) et de témoins de population (2002-2010) : association du géocodage de l'adresse de chaque sujet à l'irradiation UV au sol (base Eurosun, résolution 10 Kms) moyennée pour les 5 années précédant le diagnostic.

2. Distribution spatio-temporelle des niveaux d'irradiation UV et description de l'exposition de



la population témoin. Les variations spatiales et temporelles des niveaux d'irradiation UV seront étudiées à l'échelle des départements. Pour chaque département, les niveaux annuels d'irradiation UVA et UVB seront calculés à partir de la base de données Eurosun, pour les périodes 1988-1992, 1993-1997, 1998-2002 et 2003-2007.

3. Approche écologique : étude de l'association entre l'incidence des hémopathies lymphoïdes malignes de l'enfant sur 1990-2010 et l'exposition aux UV solaires. Une première approche, écologique, de l'influence de l'irradiation UV résidentielle sur le risque d'hémopathie lymphoïde maligne de l'enfant sera réalisée en comparant la distribution géographique à l'échelle du Département de l'incidence des leucémies aiguës lymphoïdes et des lymphomes à l'irradiation UV de chaque département.

4. Etude de la corrélation de l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant sur 1990-2010 avec la mortalité par mélanome avant 50 ans, utilisée comme indicateur d'exposition intermittente.

5. Approche cas-témoins : comparaison des expositions des cas et des témoins des enquêtes GEOCAP (enquête nationale exhaustive sur la résidence au moment du diagnostic, 2002-2010) et ESCALE (échantillon incomplet, histoire résidentielle depuis la conception, 2003-2004).